

УДК 541.64+678.744
МРНТИ 31.25.17

<https://doi.org/10.48184/2304-568X-2020-3/1-61-66>

ПОЛУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АСПИРИНА В КАПСУЛИРОВАННОЙ ФОРМЕ

А.Ш. ЗАЙНУЛЛИНА¹, Д.С. ДЖАРЫЛГАПОВА¹

(¹ АО «Алматинский технологический университет», Алматы, Казахстан)

E-mail: zash1953@mail.ru

Статья посвящена разработке технологии получения лекарственного препарата на основе аспирина и парацетамола в форме капсул. Маркетинговый анализ показал актуальность разработки лекарственных препаратов в форме капсул в Казахстане. Были изучены основные физико-химические и технологические свойства образцов субстанции. Определены качественные показатели начального сырья и готового продукта. Проведены технологические расчеты.

Ключевые слова: лекарственные препарат, нестероидные противовоспалительные препараты, ацетилсалициловая кислота, парацетамол, капсулированная форма препарата.

АСПИРИН НЕГІЗІНДЕГІ ПРЕПАРАТТЫ КАПСУЛА ТҮРІНДЕ ҚАБЫЛДАУ

А.Ш. ЗАЙНУЛЛИНА¹, Д.С. ДЖАРЫЛГАПОВА¹

(¹ «Алматы технологиялық университеті» АҚ, Алматы, Қазақстан)

E-mail: zash1953@mail.ru

Мақала аспирин және капсула түріндегі парацетамол негізінде дәрілік препаратты алу технологиясын әзірлеуге арналған. Маркетингтік талдау Қазақстанда капсула түріндегі дәрілік препараттардың әзірленуінің өзектілігін көрсетті. Субстанция үлгілерінің негізгі физика-химиялық және технологиялық қасиеттері зерттелді. Бастапқы шикізат пен дайын өнімнің сапалық көрсеткіштері анықталды. Технологиялық есептер жүргізілді.

Негізгі сөздер: дәрілік заттар, стероид емес қабынуға қарсы препараттар, ацетилсалицил қышқылы, парацетамол, препараттың капсулаланған түрі.

PRODUCTION OF A MEDICINE BASED ON ASPIRINE IN A CAPSULATED FORM

A.SH. ZAINULLINA¹, D.S. JARYLGAPOVA¹

(¹ «Almaty Technological University» JSC, Almaty, Kazakhstan)

E-mail: zash1953@mail.ru

The article is devoted to the development of technology for obtaining a drug based on aspirin and paracetamol in the form of capsules. Marketing analysis has shown the relevance of the development of medicinal preparations in the form of capsules in Kazakhstan. The main physical, chemical and technological properties of the substance samples were studied. The quality indicators of the initial raw material and the finished product are determined. Technological calculations were performed.

Key words: drug, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, paracetamol, encapsulated form of the drug.

Введение

На сегодняшний день фармацевтическая промышленность ежегодно выпускает ог-

ромное наименование лекарственных средств в виде таблеток, капсул и ампул. Следует отметить прибыльность производства лекарст-

венных препаратов, которые в основном производятся в развитых Европейских странах, а также в Америке, Южной Корее и России. Анализ статистических данных говорит о том, что доля капсулированной формы лекарственных препаратов в этих странах составляет 5-17% от общего количества выпускаемых лекарственных средств. В России это показатель составляет немногим более пяти процентов [1-3].

Доля фармацевтического рынка, занимаемая капсулированными препаратами в РК, отстает от мирового уровня. В связи с этим, разработка лекарственных средств в форме капсул является актуальной задачей фармацевтической науки.

Капсулированная форма лекарственного препарата имеет ряд преимуществ, что обуславливает ее повышенный спрос и производство.

Есть несколько преимуществ, которые обеспечили мягким желатиновым капсулам темпы роста их популярности в мире в последнее время [4]. Капсулированной формы лекарственного препарата имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами:

1) немаловажную роль играет тот факт, что лекарственный препарат в капсулированной форме быстрее выделяется из желатиновой оболочки, чему способствует температура организма человека;

2) высокая биологическая доступность (усвояемость) и маркетинговые преимущества. Мягкие желатиновые капсулы демонстрируют отличные показатели биодоступности лекарственных веществ, витаминов, минералов, растительных средств при пероральном приеме;

3) при производстве лекарственных средств особые требования предъявляются к однородности лекарственной массы, особенно с ограниченной растворимостью, при смешивании их с вспомогательными веществами, возможности точного дозирования различных компонентов. Всем этим требованиям отвечает капсулированная форма лекарственного препарата;

4) огромную роль в производстве лекарственного препарата играет рентабельность, которую можно увеличить за счет уменьшения затрат на сырье. Капсулированная форма лекарственного препарата позволяет уменьшить дозы биологически актив-

ного вещества за счет уменьшения дозы, что обусловлено увеличением ее биодоступности.

5) большую проблему представляет вопрос сохранения стабильности лекарственных компонентов, легко подвергающихся окислению. Наличие мягкой желатиновой капсулы предохраняет содержимое капсулы от проникновения кислорода воздуха при невысокой относительной влажности.

6) для создания мягких желатиновых капсул применяются в основном жидкие составы или составы в виде пасты, что позволяет уменьшить вероятность образования пыли, что немаловажно;

7) использование капсулированной формы решает острый вопрос, связанный с фальсификацией лекарственных препаратов, т.к. оболочка капсулы при вскрытии портится;

8) известно, что во многих случаях лекарственные препараты имеют горький, иногда неприятный вкус и запах. Мягкая желатиновая оболочка позволяет маскировать и решить проблемы, связанные с этим.

9) различные варианты форм и размеров, широкая цветовая гамма, возможность нанесения названия, обозначений, цифр непосредственно на капсулу обеспечивают возможность идентификации лекарственного препарата.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования являются: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, пищевой желатин, вода очищенная, глицерин марки «хч».

Производство мягких желатиновых капсул (МЖК) осуществлялось с помощью капсулятора. Микрокристаллическая целлюлоза (Cellulosum microcristallinum (EP), Microcrystalline cellulose (BP, USPNF, JP) Микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) используют в фармацевтической промышленности главным образом как разрыхлитель или связывающее вещество.

Аэросил представляет собой коллоидный диоксид кремния, представляющий собой аморфный диоксид кремния безводный, принадлежит к группе синтетических активных высокодисперсных минеральных наполнителей. В фармацевтической промышленности аэросил применяется в качестве гелеобразователя, адсорбента, стабилизатора, как вспомогательное вещество, повышающее текучесть различных смесей смесей.

Гидроксипропилцеллюлозу использовали в качестве аэрата.

Глицерола пальмитостеарат (Glycerin palmitostearate; glycerol palmitostearate; Precirol). Precirol – смесь моно-, ди- и триглицеридов С16 и С18 жирных кислот. Используется как эффективный лубрикант и наполнитель в производстве капсул; для маскировки вкуса в производстве таблеточных оболочек и придания им прочности.

Физико-химические и технологические характеристики действующих и вспомогательных веществ взаимосвязаны и определенным образом могут влиять на процесс получения качественных капсул с необходимым терапевтическим эффектом.

Физико-химическому и фармако-технологическому исследованию подвергались субстанция – ацетилсалициловой кислоты и парацетамола и массы для инкапсулирования. Все показатели определяли согласно ГОСТов.

Результаты и их обсуждение

Лекарственные препараты производятся в различных странах мира. К сожалению, на фармацевтическом рынке Казахстана основную долю представленных лекарственных препаратов составляют лекарства импортного производства: Индия (24 %), Россия (11%), а доля Казахстанских производителей составляет всего 12%.

В таблице 1 приведено распределение лекарственных препаратов в зависимости от выпускаемых форм.

Таблица 1 - Общее число зарегистрированных лекарственных препаратов в Государственном реестре РК.

№	Формы лекарственных препаратов, зарегистрированных в ГФ РК	Удельный вес лекарственной формы %	Общее количество лекарственных препаратов
1	Лекарственные препараты в мягкой газообразной форме	1,71	137
2	Лекарственные препараты в мягкой форме	5,16	413
3	Лекарственные препараты в жидкой форме	28,39	2272
4	Лекарственные препараты в твердой форме	64,74	5180

Из таблицы 1 видно, что твердые лекарственные средства занимают первое место, 64,74% от общего числа зарегистрированных лекарств, за ними следуют жидкие лекарства - 28,39%, мягкая лекарственная форма

составляет - 5,16% и газообразные лекарства - 1,71%.

В таблице 2 приведено соотношение лекарственных препаратов в твердой форме по отношению к общему количеству выпускаемых лекарств.

Таблица 2 - Соотношение твердых лекарственных препаратов

№	Виды лекарственных препаратов в твердой форме	Количество лекарственного препарата
1	Таблетки	3433
2	Капсулы	655
3	Порошки	569
4	Суппозитории	143
5	Гранулы	70
6	Драже	13

Анализ соотношения лекарственных препаратов в твердой форме по отношению к общему количеству лекарственных средств показал, что наибольшее количество из общего количества твердых лекарственных препаратов (3412) составляют таблетки (3412). Капсулированная форма препарата занимает третье место (651), несмотря на ряд существенных преимуществ. Порошки, суппозитории, грану-

лы, драже выпускаются в меньшем количестве: 568, 142, 69, 12 соответственно.

Маркетинговый анализ лекарственных препаратов, выпускаемых в различных формах и разного назначения свидетельствует о том, что основная доля выпускаемых лекарственных средств в твердой форме приходится на таблетки с пленочным покрытием (55,03%).

Полученные результаты говорят о том, что в Казахстане в ближайшем будущем необходимо наращивать и расширять фармацевтическую отрасль по производству отечественных лекарственных препаратов.

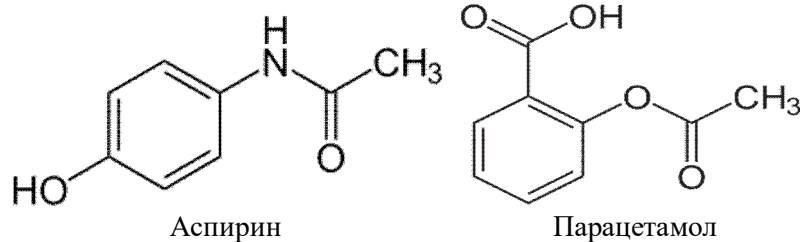
Анализ фармацевтического рынка твердых лекарственных форм фармацевтических препаратов в Казахстане свидетельствует о том, что среди противовоспалительных лекарственных средств, встречающихся на рынке, препараты на основе аспирина и парацетамола являются доступными и эффективными препаратами.

Распространенные лекарства, содержащие аспирин: «Алка-Зельтцер», «Алька-Прим», «Асафен», «Аскопар», «Аскофен-Дарница», «Аскофен-Экстра», «Аспетер», «Аспикод», «Аспирин 1000», «Аспирин С», «Аспровит», «АспровитС», «Евро Цитрамон», «Копацил», «Мигралгин», «Тромболик», «Упсарин Упса 500», «Упсарин Упса с витамином С»,

«Фармадол», «Цитрамон В», «Цитрамон - Дарница», «Цитрамон -Здоровье», «Цитрамон М», «Цитрамон Макси», «Цитрамон Новый», «Цитрамон Стома», «Цитрамон У», «Цитрамон Ф», «Цитрамон Форте», «Цитрамон В», «Цитрамон ЭкстраКап», «Цитропак-Дарница», «Экседрин».

Фармацевтическая промышленность во всем мире выпускает различные лекарственные препараты, содержащие парацетамол: «Эффералган», «Цефекон Д», «Панадол», «Тайленол» и др.

Из приведенного списка лекарственных препаратов на основе ацетилсалициловой кислоты и парацетамола видно, что в настоящее время производится большое число препаратов на их основе, и в этой связи разработка совместных препаратов этих лекарственных средств в капсулированной форме является актуальной.



Согласно Государственному реестру РК 93,2% лекарственных препаратов в капсулированной форме принадлежит иностранным производителям, а только 6,8% - отечественным производителям. Лекарственных препаратов на основе аспирина, парацетамола в форме таблеток зарегистрировано 17 видов, из них 41,2% производятся иностранными компаниями, а 52,8% принадлежат отечественными производителями. Лекарственной формы на основе аспирина и парацетамола в форме капсулы, не выпускается отечественными производителями.

В ходе исследования ацетилсалициловая кислота была охарактеризована по главным показателям спецификации: внешний вид, свободная салициловая кислота, наличие сульфатов, содержание хлоридов, тяжелых металлов, количество сульфатной золь, уменьшение массы при высушивании.

Данные, полученные в ходе проведенных исследований, свидетельствуют о том, что используемая ацетилсалициловая кислота соответствует требованиям Государственной фармакопеи (ГФ) РК по всем основным характеристикам.

Было проведено качественное определение действующего вещества парацетамола по всем основным показателям: внешний вид, температура плавления, наличие сульфатов, содержание хлоридов, тяжелых металлов, количество сульфатной золь, уменьшение массы при высушивании.

Проведенные исследования парацетамола по основным характеристикам согласно ГФ РК, показывают, что используемый парацетамол соответствует требованиям качества по всем основным характеристикам.

В таблице 3 приведен состав модельной капсулы на основе ацетилсалициловой кислоты и парацетамола.

Таблица 5 - Состав модельной капсулы с ацетилсалициловой кислотой и парацетамолом

№	Ингредиенты	Функция назначения	Количество	
			г	%
1.	Аспирин	Активное вещество	0,200	40
2.	Парацетамол	Активное вещество	0,150	30
3.	Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	0,100	20
4.	Кремния диоксид (Аэросил)	Связующее вещество	0,040	8
5.	Гидроксипропилцеллюлоза	Аэрагор	0,005	1
6.	Глицерола пальмитостеарат	Лубрикант	0,005	1
	Всего		0,500	100

В соответствии со средней вместимостью в зависимости от типоразмера оболочки, вычисленный объем соответствует типоразмеру оболочки твердой желатиновой капсулы № 1 (от 200 до 600 мг порошка).

Таким образом, проведенные исследования доказали, что по всем показателям

препарат соответствует требованиям ГФ РК (табл. 6). Распадаемость капсул находится в пределах нормы, на основании чего можно прогнозировать высокую биодоступность разрабатываемого препарата.

Таблица 6 - Физико-химические и технологические показатели капсул «Ацетилсалициловая кислота, парацетамол»

Показатели	Значение
Описание	Твердые желатиновые капсулы № 1 с зеленым непрозрачным корпусом и белой непрозрачной крышечкой, наполненные порошком белого цвета.
Средняя масса содержимого капсул	0,500 ± 0,004
Однородность массы	Из 20-ти капсул не больше 2-х отклоняются более ± 6,5 % и ни одной более ± 14 % от средней массы содержимого капсул
Распадаемость (не больше 15 мин)	9,5 ± 1,0
Растворимость (не менее 75 %)	89,6 ± 3,0
Выход сухой массы или содержание воды, %	2,1 ± 0,09

В работе разработано технико-экономическое обоснование с учетом результатов материального и энергетического баланса на одну серию препарата в капсуле. Для этого определяли себестоимость производства из суммы стоимости основного сырья, вспомогательных веществ, других производственных затрат.

Прибавлением к этой сумме административных и коммерческих затрат определяли себестоимость продукции. Затем, прибавляя к этой сумме рентабельность, которая составляет 75% от этой суммы, рассчитывают минимальную расчетную цену 10000 упаковок (1 серия). Поделив сумму на 10000, в конечном итоге определили цену за единицу продукции.

Таким образом, проведенные расчеты технико-экономического обоснования производства капсул «Аспирина и парацетамола» показало, что цена одной единицы продукции составляет 377,64 тенге.

Выводы

1. Определены основные физико-химические характеристики аспирина и парацетамола и показано их соответствие требованиям ГФ РК.

2. Получены твердые желатиновые капсулы лекарственного препарата на основе аспирина и парацетамола. Подобран состав основных и вспомогательных компонентов.

4. Определены основные показатели качества продукции: органолептические свойства, средняя масса, однородность массы, расход массы при сушке, растворимость.

6. В результате технико-экономического обоснования доказана экономическая целесообразность промышленного производства лекарственного препарата на основе ацетилсалициловой кислоты и парацетамола. Рассчитана стоимость продукта, которая составила 377.64 тенге.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: 2000. – Т.2. - 312-319, 427-436 с.
2. Джарылгапова Д.С. Анализ фармацевтического рынка твердых лекарственных форм. //Материалы МНК студентов и молодых ученых «Фараби ӘЛЕМІ», Алматы, Қазақстан, 6-9 апреля 2020 г. – С. 19.
3. Бегадилова А.Б., Джарылгапова Д.С. Преимущества капсулированной формы лекарственных препаратов.// Материалы МНК студентов и молодых ученых «Фараби ӘЛЕМІ», Алматы, Қазақстан, 6-9 апреля 2020 г. – С. 12.

REFERENCES

1. Mashkovskii, M.D. Lekarstvennye sredstva / M.D. Mashkovskii. – M.: 2000. – T.2. - 312-319, 427-436 s. (in Russian)
2. Dzharylgapova D.S. Analiz farmatsevticheskogo rynka tverdykh lekarstvennykh form. //Materialy MNK studentov i molodykh uchenykh «Farabi ӘЛЕМІ», Almaty, Kazakhstan, 6-9 aprelya 2020 g. – S. 19 (in Russian)
3. Begadilova A.B., Dzharylgapova D.S. Preimushchestva kapsulirovannoi formy lekarstvennykh preparatov.// Materialy MNK studentov i molodykh uchenykh «Farabi ӘЛЕМІ», Almaty, Kazakhstan, 6-9 aprelya 2020 g. – S. 12. (in Russian)

ӨОЖ 547-311
ҒТАМР 81.33

<https://doi.org/10.48184/2304-568X-2020-3/1-66-70>

**ЭПОКСИДТІ ОЛИГОМЕРЛЕР НЕГІЗІНДЕ КОМПОЗИЦИЯЛЫҚ
МАТЕРИАЛДАРМЕН ҚАПТАЛҒАН МЕТАЛДАРДЫҢ КОРРОЗИЯҒА ТӨЗІМДІЛІГІНЕ
МЫРЫШ НАНОБӨЛШЕКТЕРІНІҢ ӘСЕРІ**

А.С. ИЗТАЕВА¹, М.Ш. СУЛЕЙМЕНОВА¹

¹ «Алматы технологиялық университеті» АҚ, Алматы, Қазақстан)
E-mail: s.mariyash@mail.ru, aida--96@mail.ru

Мақалада 1:3 қатынасында АГМ-9 және ТГМ-3 модификацияланған қоспасы бар эпоксидті шайыр негізіндегі композициялық материалдардың коррозияға қарсы қасиеттерін және нанобөлшектермен өңделген мырыш оксидін зерттеу нәтижелері келтірілген. Металдарды эпоксидті олигомерлермен және мырыш нанобөлшектерімен жабу олардың коррозияға төзімділігін едәуір арттыратыны анықталды. 90 күн ішінде NaCl 3,5% ерітіндісінде ұсталғаннан кейін жабынсыз металдың қаттылығы 22%-ға, АГМ-9 және ТММ - 3 композиттерімен модификацияланған-11%-ға, ал мырыш нанобөлшектерімен қосылған эпоксидті олигомерлермен модификацияланған металл қаттылығы 3% - ға азаяды.

Негізгі сөздер: коррозияға қарсы жабын, модификаторлар, эпоксидті шайыр, мырыш оксидінің нанобөлшектері, композиттер, қатайтқыш.

**ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ ЦИНКА НА УСТОЙЧИВОСТЬ К КОРРОЗИИ
МЕТАЛЛОВ, ПОКРЫТЫХ КОМПОЗИЦИОННЫМИ МАТЕРИАЛАМИ НА ОСНОВЕ
ЭПОКСИДНЫХ ОЛИГОМЕРОВ**

А.С. ИЗТАЕВА¹, М.Ш. СУЛЕЙМЕНОВА¹

¹ АО «Алматинский технологический университет», Алматы, Қазақстан)
E-mail: s.mariyash@mail.ru, aida--96@mail.ru

В статье представлены результаты исследования антикоррозийных свойств композиционных материалов на основе эпоксидной смолы модифицированной смесью АГМ-9 и ТГМ-3 в соотношении 1:3 и обработанных наночастицами оксида цинка. Установлено, что покрытие металлов эпоксидными олигомерами и наночастицами цинка значительно повышает их устойчивость к коррозии. После выдержки в 3,5 % растворе NaCl в течение 90 дней