УДК 615.453.4/612.396.11/663.052

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕГРАДАЦИИ ПЛЕНОК И КАПСУЛ ИЗ РАСТИТЕЛЬНЫХ АНАЛОГОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЖЕЛАТИНА

Асякина Л.К., Просеков А.Ю., Ульрих Е.В., Белова Д.Д.

ФГБОУ ВПО «Кемеровский технологический институт пищевой промышленности», Кемерово, e-mail: elen.ulrich@mail.ru

В настоящее время очень актуальным является вопрос о степени деградации пленок и капсул из растительных аналогов фармацевтического желатина в различных средах. В данной работе была исследована деградация пленок и капсул из растительных аналогов фармацевтического желатина в буферных растворах с различным показателем pH, а также в желудочном и кишечном соках. Представлены фотографии проведения исследований. Установлено, что наиболее быстро растворяются пленки из растительных аналогов фармацевтического желатина в желудочном и кишечном соках, а также капсулы из растительных аналогов фармацевтического желатина с наполнителем – витамином Е – в том же желудочном и кишечном соке. Установлено, что во всех вариантах растворов пленки и капсулы набухли, в варианте с желудочным соком капсулы деградировали, вышло содержимое, образовав пленку на поверхности раствора. Наибольшая степень деградации наблюдается в желудочном соке. Полученные данные подтверждают целесообразность использования растительных аналогов фармацевтического желатина для изготовления мягких капсул, применяемых в качестве биологически активной добавки к пище, данные капсулы хорошо растворяются и усваиваются в желудке. Доказано, что при деградации пленки и капсулы из растительных аналогов фармацевтического желатина подкисляют раствор.

Ключевые слова: растительный аналог фармацевтического желатина, пленки, капсулы, полезный агент, деградация

STUDY OF DEGRADATION OF FILMS AND CAPSULES PLANT ANALOGS PHARMACEUTICAL GELATINE

Asyakina L.K., Prosekov A.Y., Ulrikh E.V., Belova D.D.

FGBOU VPO «Kemerovo Technological Institute of Food Industry», Kemerovo, e-mail: elen.ulrich@mail.ru

Currently a very important question is about the extent of degradation of the films and capsules of vegetable analogues of pharmaceutical gelatin in different environments. In this work, the degradation of the films was investigated and capsules vegetable analogues pharmaceutical gelatin in buffer solutions with different pH, as well as in gastric and intestinal juices. Includes photographs of research. Found that the most rapidly dissolving films from vegetable analogues pharmaceutical gelatin in gastric and intestinal juices, as well as capsules vegetable analogues pharmaceutical excipient gelatin – vitamin E – is a gastric and intestinal fluid. It was established that in all embodiments, solutions and capsules swollen film in the embodiment with the gastric juice capsule degraded published content, forming a film on the surface of the solution. The highest degree of degradation observed in the gastric juice. These data confirm the feasibility of using vegetable analogues of pharmaceutical gelatin for making soft capsules, used as a dietary food supplements, these capsules are highly soluble and are absorbed in the stomach. It is proved that the degradation of the film and capsules vegetable analogues pharmaceutical gelatin solution was acidified.

Keywords: vegetable analogue pharmaceutical gelatin, films, capsules, useful agent, degradation

Мягкие эластичные пленки и капсулы, полученные из жидкого аналога фармацевтического желатина, который был пластифицирован многоатомным спиртом или другим пластификатором, с успехом используются как для пероральных, так и для лекарственных форм в виде суппозиториев [1]. Эти капсулы представляют собой мягкую округлую желатиновую оболочку, которую заполняют жидкостью, пастой или порошком. Капсулы можно изготавливать с различными формами; например, капсулы, произведенные промышленным способом, имеют круглую, овальную, трубчатую, продолговатую форму или форму суппозитория. Промышленность обычно производит капсулы со швом, находящимся на длинной оси капсулы [2]. В лекарственных формах для перорального введения этот шов получается в результате запечатывания нагреванием таким образом, чтобы он являлся местом открывания капсулы и быстро открывался в желудке, т.е. менее чем за пять минут. Капсулы для суппозиториев обычно изготавливают таким образом, чтобы этот шов раскрывался в присутствии влаги, обычно находящейся в полостях тела. Эта форма доставки лекарственных веществ и технология ее изготовления должным образом описана и доступна из научных и коммерческих источников [3].

Можно производить капсулы любой формы, которую только можно изготовить. Капсулы могут быть овальными, квадрат-

ными, прямоугольными, иметь форму гантели, часовых стекол или многоугольников, например, восьмиугольников, шестиугольников, пятиугольников и т.п. [4, 5].

Актуальным вопросом является вопрос о степени деградации пленок и капсул из растительных аналогов фармацевтического желатина в различных средах.

Материалы и методы исследований

Объектом исследования выбраны пленки из растительного аналога фармацевтического желатина и капсулы разного состава. Пленки нарезали полосками 3×1 см.

В данной работе исследовалась деградация мягких капсул из растительных аналогов фармацевтического желатина овальной формы с наполнителями – витамином Е и вазелиновым маслом в различных средах.

Фосфатный буфер готовили по ГОСТ Р ИСО 13781-2011 pH = 7,4. Стерилизовали в автоклаве при 1 атм. 20 мин.

Физиологический раствор – 0,9 % NaCl.

Раствор, моделирующий желудочный сок – 0,9 % NaCl, pH доводили HCl конц до 2. Стерилизовали в автоклаве при 1 атм. 20 мин. После стерилизации в раствор добавляли 0,3 г/л пепсина, растворенного в небольшом количестве воды и фильтрованного через микробиологический фильтр Милипор.

Раствор, моделирующий желудочный сок – фосфатный буфер готовили по ГОСТ Р ИСО 13781-2011 pH = 7,4. Стерилизовали в автоклаве при 1 атм. 20 мин. После стерилизации в раствор добавляли 1 г/л панкреатина, растворенного в небольшом количестве воды и фильтрованного через микробиологический фильтр Милипор.

Во все растворы добавляли 1 г/л азида натрия для предотвращения биодеградации бактериями.

Результаты исследования и их обсуждение

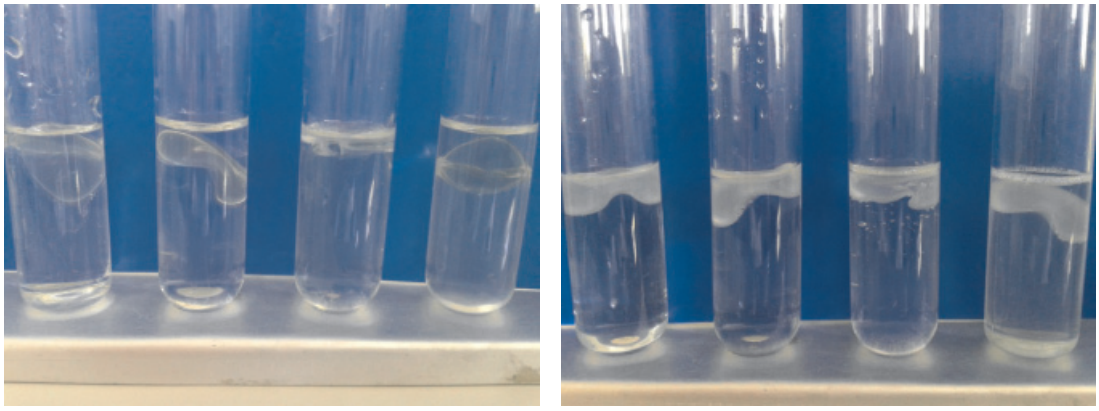
Из табличных данных следует, что наиболее быстро растворяются пленки из растительных аналогов фармацевтического желатина в желудочном и кишечном соках, а капсулы из растительных аналогов фармацевтического желатина с наполнителем – витамином Е. Полученные данные подтверждают целесообразность использования растительных аналогов фармацевтического желатина для изготовления мягких капсул, применяемых в качестве биологически активной добавки к пище, данные капсулы хорошо растворяются и усваиваются в желудке.

Таблица 1

Деградация изделий из растительных аналогов фармацевтического желатина в биологических средах

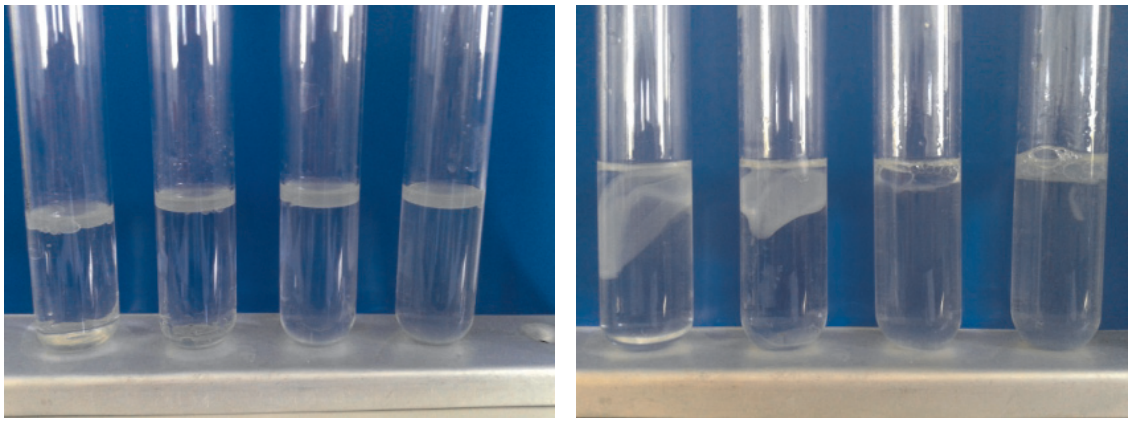
Образец	Время деградации образца, ч			
	Буфер pH 7,4	Физ. раствор	Желудочный сок	Кишечный сок
Пленка 1	–	–	34 осадок	34
Пленка 2	240 осадок	34 осадок	34 осадок	10 осадок
Пленка 3	–	–	34	34
Капсула с витамином Е	6	6	3	6
Капсула с вазелиновым маслом	34	34	6	9

Примечание. – образцы, не растворившиеся за 10 суток.



а б

Рис. 1. Деградация капсул по истечении 3 часов:
1 – буфер pH 7,4; 2 – физ. раствор; 3 – желудочный сок; 4 – кишечный сок;
а – капсулы с витамином Е, во всех вариантах капсулы набухли, в варианте с желудочным соком капсула деградировала, вышло содержимое, образовав пленку сверху раствора:
б – капсулы с вазелином. Капсулы набухли



а б

Рис. 2. Деградация капсул по истечении 6 часов:
1 – буфер pH 7,4; 2 – физ. раствор; 3 – желудочный сок; 4 – кишечный сок;
а – капсулы с витамином Е. Капсулы деградировали во всех вариантах;
б – капсулы с вазелином. Деградировала капсула в желудочном соке

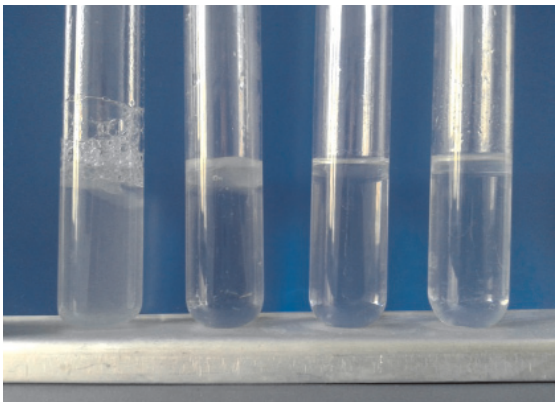


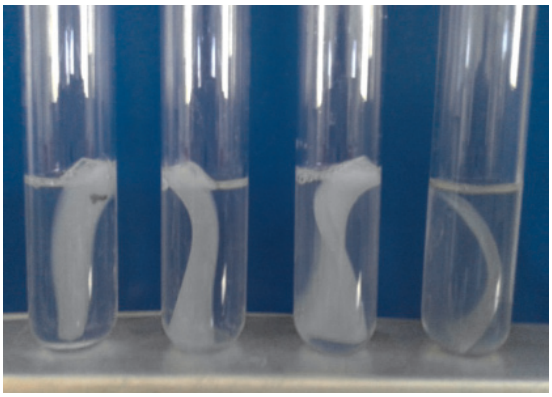
Рис. 3. Деградация капсул с вазелином
по истечении 34 часов;
1 – буфер pH 7,4; 2 – физ. раствор;
3 – желудочный сок; 4 – кишечный сок.
Капсулы растворились во всех растворах

Все фотографии наглядно показывают степень деградации пленок и капсул на основе растительных аналогов фармацевтического желатина.

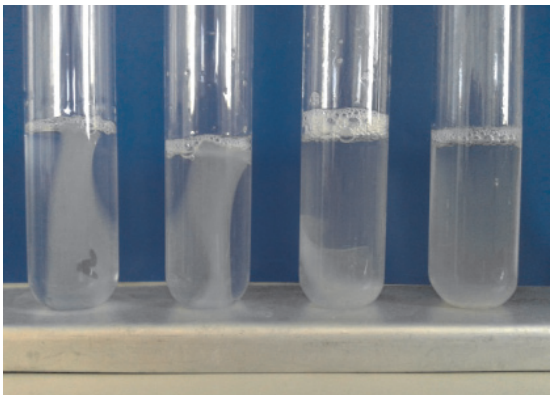
Изменения pH растворов, в которых исследовалась деградация пленок и капсул, представлены в табл. 2.

Из табличных данных следует, что при деградации пленки и капсулы из растительных аналогов фармацевтического желатина подкисляют раствор.

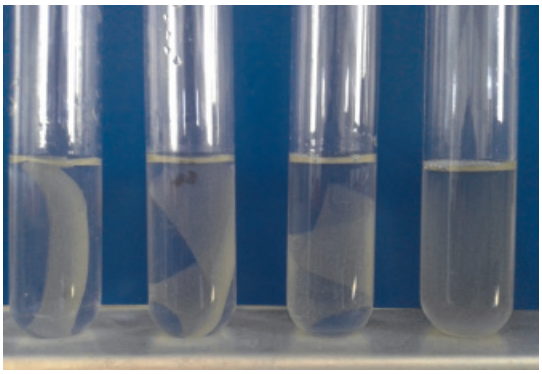
Все капсулы были заполнены полезным агентом. Термин «полезный агент» означает любое вещество или материал, воздействующее каким-либо образом на организм человека, будучи примененными по своему назначению и предписанным способом. Например, согласно настоящему определению, лекарственное вещество является полезным агентом. Однако, помимо лекарственных веществ, существуют многочисленные другие вещества, которые оказывают субъективное или объективное полезное воздействие на потребителя и которые также должны включаться в это определение. Например, антациды и антигазовые агенты оказывают полезное воздействие при лечении желудочно-кишечных расстройств. Освежители дыхания также оказывают полезное объективное и субъективное воздействие на множество людей. Питательные агенты, такие как витамины, минералы или аминокислотные добавки, также полезны для людей, нуждающихся в добавках к своему пищевому рациону. Вкусовые вещества и подсластители приносят субъективную пользу, а также являются источником энергии и также подходят под это определение. Эти примеры иллюстрируют лишь небольшую часть из множества различных материалов, также попадающих под определение полезного агента. Другие подобные вещества будут очевидны для специалиста в данной области. Могут использоваться как жирорастворимые, так и водорастворимые лекарственные вещества. Наибольший интерес представляют лекарственные вещества для лечения кашля, простуды и аллергических симптомов. Эти лекарственные вещества включают антигистаминные средства; противовоспалительные, обезболивающие и жаропонижающие средства; противоотечные назальные средства; отхаркивающие средства; седативные средства, которые применяют в качестве средств для лечения кашля и простуды, и т.п. Наиболее предпочтительны фенилпропаноламина гидрохлорид, карамифена эдизилат, ацетаминофен, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные лекарственные вещества, псевдоэфрина гидрохлорид, декстрометорфана гидробромид и хлорфенирамина малеат.



а

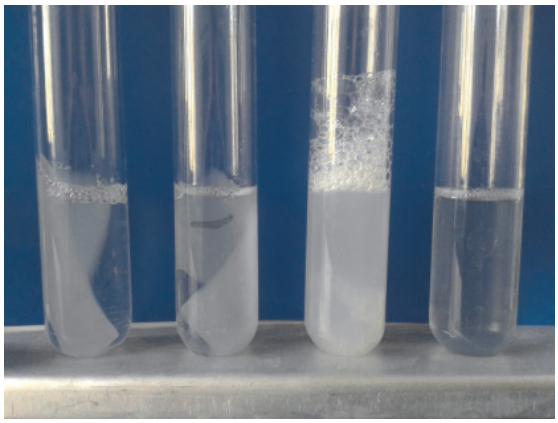


б

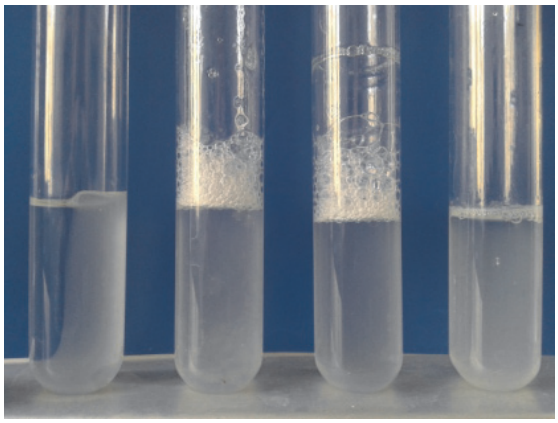


в

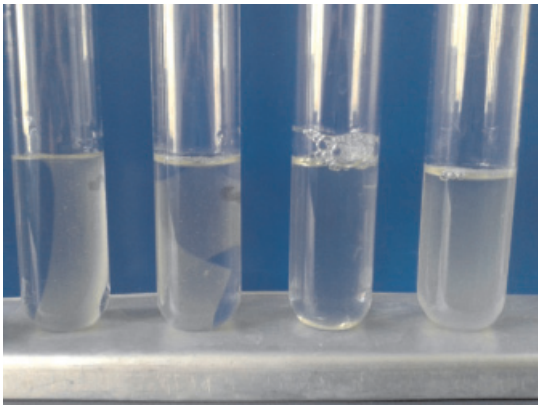
Рис. 4. Деградация пленок по истечении 10 часов: 1 – буфер pH 7,4; 2 – физ. раствор; 3 – желудочный сок; 4 – кишечный сок: а – пленка № 1 набухла во всех растворах; б – пленка № 2 деградировала в кишечном соке с образованием осадка; в – пленка № 3 растворилась в кишечном соке с образованием осадка. Примечание. Нумерация пленок соответствует нумерации групп



а



б



в

Рис. 5. Деградация пленок по истечении 34 часов: 1 – буфер pH 7,4; 2 – физ. раствор; 3 – желудочный сок; 4 – кишечный сок; а – пленка № 1 растворилась с осадком в желудочном соке, без осадка в кишечном соке; б – пленка № 2 деградировала в физ. растворе, желудочном и кишечном соках с осадком; в – пленка № 3 деградировала в желудочном соке и с осадком в кишечном соке

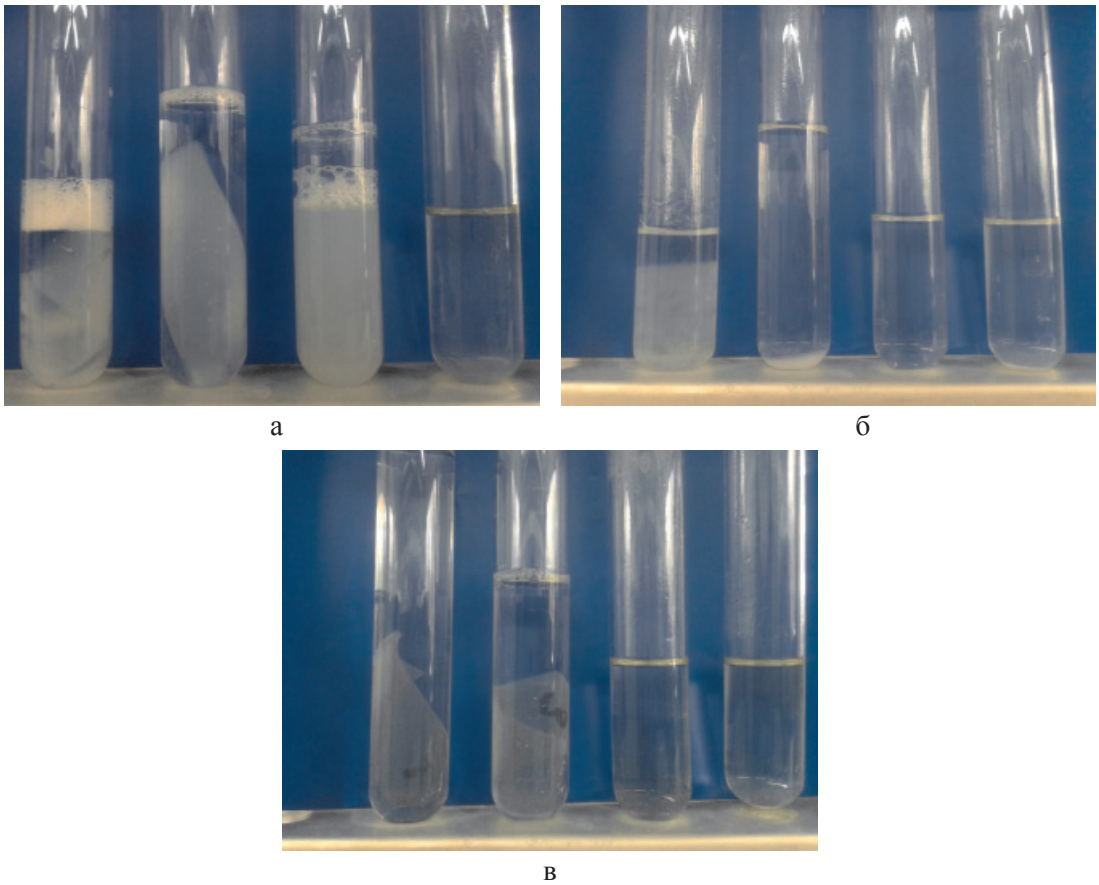


Рис. 6. Деградация пленок по истечении 240 часов:
1 – буфер pH 7,4; 2 – физ. раствор; 3 – желудочный сок; 4 – кишечный сок;
а – пленка № 1 деградировала с осадком в желудочном соке, без осадка в кишечном соке;
б – пленка № 2 деградировала в буфере с осадком, в физ. растворе, желудочном и кишечном соках без осадка; в – пленка № 3 деградировала в желудочном соке и в кишечном соке без осадка

Таблица 2

pH растворов после 10 суток деградации пленок и капсул

	Буфер pH 7,4	Физ. раствор pH 7,4	Желудочный сок pH 2	Кишечный сок pH 7,4
Пленка 1	6,09	6,67	4,01	7,09
Пленка 2	6,10	6,42	3,50	7,05
Пленка 3	6,20	7,15	3,30	7,16
Капсула с витамином Е	Измерения не проводились, так как на поверхности растворов после деградации капсул образовались пленки из масла и вазелина.			
Капсула с вазелиновым маслом				

В нашем случае полезными агентами являлись жирорастворимые витамин Е и вазелиновое масло.

Стабильность полезного агента также необходимо принимать во внимание, как это делается при производстве любых лекарственных форм, а не только заявляемых препаратов. Не существует единого рецепта приготовления продуктов, которые не подвергались бы химической деградации. Каждая рецептура составляется на основе существующего опыта, доступного специалисту в области приготовления лекарственных форм. Гранулы, которые не требуют покрытия, задерживающего высвобождение активного ингредиента, безоговорочно нуждаются в подходящем покрытии, обеспечивающем их стабильность внутри конечного продукта.

Альтернативным вариантом является заполнение гранулами твердых желатиновых капсул, а затем покрывание их мягким материалом из растительных аналогов фармацевтического желатина, который высыхает, образуя мягкую пленку, иными словами, покрывает твердые желатиновые

капсулы мягкой оболочкой. Это можно осуществить, сначала приготавливая твердые желатиновые капсулы, наполненные гранулами, затем подвергая их процессу, в результате которого они приобретают покрытие из мягкого аналога фармацевтического желатина. Это обеспечивает еще один изолирующий слой на твердой желатиновой капсуле, что делает ее более устойчивой к порче или подделке, а саму порчу или подделку – более очевидной.

Заключение

Изучены физико-механические параметры деградации пленок и капсул на основе растительных аналогов фармацевтического желатина.

Установлено, что во всех вариантах растворов пленки и капсулы набухли, в варианте с желудочным соком капсулы деградировали, вышло содержимое, образовав пленку на поверхности раствора.

Наибольшая степень деградации наблюдается в желудочном и кишечном соках.

Доказано, что при деградации пленки и капсулы из растительных аналогов фармацевтического желатина подкисляют раствор.

Благодарности. Основанием для проведения научно-исследовательских технологических испытаний является Договор № 1 от 01.01.2013 на выполнение научно-исследовательских опытно-технологических работ с Дополнением № 1 от 13.02.2013 в рамках Комплексного проекта «Разработка технологии и организация высокотехнологичного промышленного производства фармацевтического желатина для капсул и его аналогов» по постановлению Правительства РФ № 218, 3 очередь.

Список литературы/References

1. Colla, E. Amaranthus cruentus flour edible films: influence of stearic acid addition, plasticizer concentration, and emulsion stirring speed on water vapor permeability and mechanical properties / E. Colla, P.J.A. Sobral, F.C. Menegalli // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2006. – № 54. – P. 6645–6653.

2. Ghanbarzadeh, B. Improving the barrier and mechanical properties of corn starch-based edible films: Effect of citric acid and carboxymethyl cellulose / B. Ghanbarzadeh, H. Almasi, A.A. Entezami // Industrial Crops and Products. – 2010, doi:10.1016/j.indcrop.2010.10.016.

3. Nanocrystalline cellulose (NCC) reinforced alginate based biodegradable nanocomposite film / T. Huq, S. Salmieri, A. Khan, et al // Carbohydrate Polymers. – 2012. – № 90. – P. 1757–1763.

4. Rayas, L.M. Development and characterization of biodegradable/edible wheat protein films / L.M. Rayas, R.J. Hernarndez // Journal of Food Science. – 1997. – № 62 (1). – P. 160–164.

5. Tapia-Blarcido, D. Development and characterization of edible films based on amaranth flour (Amaranthus caudatus) / D. Tapia-Blarcido, P.J.A. Sobral, F.C. Menegalli // Journal of Food Engineering. – 2005. – № 67. – P. 215–223.

Рецензенты:

Попов А.М., д.т.н., профессор, зав. кафедрой прикладной механики, ФГБОУ ВПО «КемТИПП», г. Кемерово;

Курбанова М.Г., д.т.н., зав. кафедрой технологии хранения и переработки сельскохозяйственной продукции, ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный сельскохозяйственный институт», г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 15.09.2014.