

---

## **РАЗРАБОТКА СОСТАВА И МЕТОДОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ КАПСУЛ ИНДАПАМИДА**

**А.Б. Машутин, Е.В. Блынская,  
С.Н. Суслина, К.В. Алексеев**

Медицинский факультет  
Российский университет дружбы народов  
*ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198*

Установлены оптимальные параметры технологического процесса получения и состав капсульной массы индапамида.

Обоснованы нормативные показатели качества капсул индапамида 2,5 мг. Разработаны методики подтверждения подлинности индапамида, определение посторонних примесей, установление количественного содержания, определение количества вещества в среде растворения и однородности дозирования индапамида в капсулах.

Среди множества классов антигипертензивных препаратов диуретики, несомненно, являются препаратами первого ряда для лечения неосложненных форм артериальной гипертензии, учитывая их низкую стоимость и бесспорные доказательства способности улучшать отдаленный прогноз [1]. Среди диуретиков особое место занимает индапамид, который не вызывает существенных нарушений обмена веществ в организме человека [2].

Метод капсулирования — один из самых экономичных технологических приемов получения лекарственных препаратов. Его преимущества — уменьшение количества технологических операций, ускорение технологического процесса, а также, в ряде случаев, отсутствие контакта с гранулирующей жидкостью и воздействия нагревания.

Настоящая работа посвящена разработке рационального состава, подбору оптимальных вспомогательных веществ и фармацевтическому анализу капсул индапамида.

Для выбора технологии получения капсулированных лекарственных форм нами определены следующие технологические характеристики субстанции индапамида: форма и размер частиц, сыпучесть, объемная плотность до и после уплотнения, фракционный состав.

Субстанция индапамида является мелкодисперсным кристаллическим порошком в виде палочек с размером основной фракции частиц от 0,5 мм до 1 мм. Форма и размер частиц обуславливают технологические характеристики субстанции, такие как сыпучесть, насыпная масса, прессуемость, удельная поверхность и др. [3]. Субстанция индапамида, имеющая анизометрическую форму частиц, практически не сыпется.

Наши результаты свидетельствуют о том, что получение высоко сыпучей капсульной массы возможно за счет использования специальных вспомогательных веществ, которые придают массе необходимые реологические и технологические свойства (табл. 1).

Таблица 1

**Технологические характеристики вспомогательных веществ, применяемых для получения капсульной массы**

№ п/п	Наименование	Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>	
			до упл.	после упл.
1	Кальция фосфат дигидрат	12,0 ± 1,5	0,781	0,926
2	Кальция карбонат	10,0 ± 0,7	0,714	0,820
3	Кальция карбонат основной с сорбитом — Formaxx® CaCO <sub>3</sub> 70	15,51 ± 0,9	0,880	0,972
4	Крахмал 1500	3,7 ± 0,5	0,630	0,801
5	Лудипресс	13,3 ± 0,7	0,628	0,673
6	Лактоза 80 mesh	7,0 ± 1,2	0,724	0,828
7	Лактоза «Spray dried» (Flow Lac 100)	16,0 ± 1,0	0,612	0,714
8	Лактопресс	7,1 ± 0,3	0,761	0,923
9	Манит — Parteck® M (DC)	4,90 ± 0,6	0,636	0,696
10	МКЦ 102 — Avicel	3,8 ± 0,6	0,326	0,421
11	МКЦ 500 — Microcel® MC 500	10,6 ± 0,2	0,448	0,522
12	Сахар — Di-Pac	15,0 ± 1,0	0,714	0,806
13	Сахароза — Compri Sugar®	12,1 ± 0,4	0,679	0,698
14	Сорбитол Neosorb	12,0 ± 1,0	0,658	0,710
15	Таблеттоза 80	9,9 ± 0,2	0,596	0,840
16	Целлактоза	5,5 ± 1,2	0,383	0,467
17	CapsuLac 60	13,9 ± 1,3	0,613	0,684
18	Primalac 40	10,4 ± 0,7	0,467	0,502
19	Spherolac 100	10,7 ± 0,5	0,734	0,877
20	Sashelac 80	15,3 ± 0,3	0,663	0,728

Количество индапамида в капсуле 2,5 мг недостаточно, чтобы приготовить твердую дозированную лекарственную форму, поэтому необходимо введение в состав капсул вспомогательных веществ. Нами приготовлены модельные составы капсульных масс с использованием изученных вспомогательных веществ, которые включали индапамид: вспомогательное вещество в соотношении 1 : 10, 1 : 20, 1 : 30 и 1 : 40 соответственно. Капсульную массу оценивали по показателям — сыпучесть, насыпная масса, однородность дозирования, а капсулы — распадаемость, растворение (табл. 2.).

Таблица 2

**Технологические характеристики капсульных масс и капсул модельных составов индапамида**

№ опыта	Состав, мг	Характеристики капсульной массы			Характеристики капсул		
		сыпучесть, г/с	насыпная масса, кг/м <sup>3</sup>		однородность дозирования	распадаемость, не более 20 мин.	растворение, за 45 мин. не менее 75%
			упл.	аэр.			
1	Индапамид — 2,5 Капсулак 60 — 50,0	7,51 ± 0,07	591,1 ± 1,2	545,2 ± 1,0	Соот.	16,1 ± 1,8	86,1 ± 2,8
2	Индапамид — 2,5 Капсулак 60 — 75,0	8,80 ± 0,15	645,3 ± 7,7	579,7 ± 0,6	Соот.	16,2 ± 1,6	86,2 ± 2,6
3	Индапамид — 2,5 Капсулак 60 — 100,0	9,50 ± 0,15	654,4 ± 1,9	603,1 ± 4,5	Соот.	16,5 ± 2,8	86,5 ± 2,6
4	Индапамид — 2,5 Лудипресс — 25,0	8,65 ± 0,35	543,5 ± 2,7	472,4 ± 2,1	Соот.	16,9 ± 2,0	96,9 ± 2,3
5	Индапамид — 2,5 Лудипресс — 50,0	9,05 ± 0,42	493,7 ± 1,3	470,1 ± 5,3	Соот.	16,5 ± 2,5	96,5 ± 2,6
6	Индапамид — 2,5 Лудипресс — 75,0	10,00 ± 0,42	493,7 ± 1,3	470,1 ± 5,3	Соот.	16,3 ± 2,1	96,3 ± 3,1

Продолжение таблицы

№ опыта	Состав, мг	Характеристики капсульной массы			Характеристики капсул		
		сыпучесть, г/с	насыпная масса, кг/м <sup>3</sup>		однородность дозирования	распадаемость, не более 20 мин.	растворение, за 45 мин. не менее 75%
			упл.	аэр.			
7	Индапамид — 2,5 Лудипресс — 100,0	10,11 ± 0,65	596,5 ± 2,5	506,4 ± 3,1	Соот.	16,2 ± 1,6	96,2 ± 2,6
8	Индапамид — 2,5 Лудипресс — 125,0	11,41 ± 0,65	656,5 ± 2,5	596,4 ± 3,1	Соот.	15,9 ± 1,7	5,9 ± 2,7

Результаты, приведенные в табл. 2, показывают, что все композиции вспомогательных веществ обладают высокой сыпучестью за счет шарообразной формы первичных частиц или их агломератов, что позволяет использовать их в получении капсульной массы.

Наилучшие показатели сыпучести капсульной массы индапамида была достигнута за счет использования капсулака и лудипресса. Для дальнейших исследований нами выбран последний, который не только увеличил сыпучесть капсульной массы, но и улучшил ее растворение, очевидно, за счет солубилизирующего действия Коллидона 25, входящего в состав лудипресса.

Полученные нами профили растворения разработанных капсул индапамида (2,5 мг) и препарата сравнения (капсулы ИНДАП (Pro. Med. CS Praha) — 2,5 мг) доказывают их фармацевтическую эквивалентность.

На основании анализа полученных результатов предложен оптимальный состав вспомогательных веществ капсульной массы 2,5 мг, позволяющий получить лекарственную форму стабильного качества, не уступающую зарубежному аналогу. Предложенный нами состав: индапамид — 2,5 мг, лудипресс — 96,5 мг, магния стеарат — 1 мг и технология получения капсул индапамида, исключает негативное действие на субстанцию влаги, света, высоких температур, что привело к повышению стабильности препарата. Таким образом, с учетом технологических характеристик выбраны вспомогательные вещества, позволяющие обеспечить оптимизацию составов капсульной массы по сравнению с препаратом аналогом — капсулы ИНДАП (Pro. Med. CS Praha) 2,5 мг, имеющих многокомпонентный состав вспомогательных веществ: МКЦ; лактоза моногидрат; кукурузный крахмал; магния стеарат. Технология получения капсул индапамида 2,5 мг апробирована в ООО «Анкитафарм».

Для стандартизации препарата разработаны унифицированные методики с использованием УФ-спектрофотометрии. Валидация разработанных методик проведена по критериям: «специфичность», «линейность» и «правильность», результаты которой показали, что методики позволяют определять содержание индапамида в лекарственной форме, однородность его дозирования, растворение капсул в присутствии компонентов плацебо и растворителя для образцов.

По аналогии с препаратом сравнения капсулы ИНДАП (Pro. Med. CS Praha) 2,5 мг количественное определение и оценку посторонних примесей проводили методом ВЭЖХ в следующих условиях: колонка с сорбентом «Atlantis C<sub>18</sub>»; подвижная фаза — смесь воды, подкисленной уксусной кислотой до pH = 3,0, и аце-

тонитрила в объемном соотношении 11 : 9 [4]. В качестве примесей А, В и С использовали стандартные образцы по Европейской фармакопее. Для доказательства специфичности методики испытания на посторонние примеси анализировали хроматограммы растворов вспомогательных веществ, раствора капсул индапамида, примеси А (2RS)-2 метил-1 нитрозо-2,3-дигидро-1Н-индола (время удерживания примеси А ~ 6 мин.), примеси В (4-хлор-N-(2-метил-1Н-индола-1ил)-3-сульфамойлбензамида (время удерживания примеси В ~ 20 мин.), примеси С (N-(3-сульфамойл-4-хлорбензоил)-2-метил-линдолина (время удерживания примеси С ~ 18 мин.).

Анализ хроматограмм свидетельствовал о том, что пики индапамида, примесей А, В, С и неидентифицированных примесей хорошо разделены. Коэффициент разделения между пиком индапамида и ближайшим пиком примеси более 2, в области удерживания примесей индапамида нет дополнительных пиков. Пики placebo расположены в начале хроматограммы, они не перекрываются с пиками индапамида и примесей и не мешают их определению. Нами предложено нормировать содержание любой примеси — не более 1,0%, суммарное содержание примесей не более 2,0%, что соответствует требованиям по показателю «посторонние примеси» препарата сравнения. По результатам проведенных исследований разработан проект ФСП на капсулы индапамида 2,5 мг (см. табл. 2).

**Выводы.** В лабораторных условиях установлены оптимальные параметры технологического процесса получения капсульной массы, отработана стадия смешивания всех ингредиентов путем дробного добавления лудипресса к субстанции, определен состав капсульной массы индапамида 2,5 мг.

Обоснованы и экспериментально подтверждены нормативные показатели качества капсул индапамида 2,5 мг. Разработаны унифицированные методики их определения с использованием УФ-спектрофотометрии (подтверждение подлинности индапамида, определение количества вещества в среде растворения и однородности его дозирования) и ВЭЖХ (подтверждение подлинности индапамида и определение посторонних примесей, установление количественного содержания индапамида в капсулах).

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В. Ретроспективный клинико-экономический анализ результатов клинических исследований гипотензивных препаратов // Клини. исследования. — 2004. — С. 3—4, 36—43.
- [2] Евсиков Е.М. Индапамид — современный гипотензивный препарат с сочетанным механизмом действия. Индап — Методические рекомендации для врачей. — М., 2000. — С. 26—51.
- [3] Емишанова С.В. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств. Автореферат дисс. ... докт. фарм. наук. — 2007. — 48 с.
- [4] Емишанова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А.П. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ // Химико-фармацевтический журнал. — 2007. — Т. 41. — № 1. — С. 41—49.

## **DEVELOPMENT OF STRUCTURE AND METHODS OF STANDARDIZATION OF CAPSULES INDAPAMIDE**

**A.B. Mashutin, E.V. Blynskaja,  
S.N. Suslina, K.V. Alexeev**

Medical faculty  
Peoples' Friendship University of Russia  
*Mikluho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198*

There are established optimum parameters of technological process of reception and structure capsule weights indapamide. Normative parameters of quality of capsules indapamide 2,5 mg are proved. Techniques of acknowledgement of authenticity indapamide, definition of extraneous impurity, an establishment of the quantitative maintenance, definition of quantity of substance in the environment of dissolution and uniformity of batching indapamide in capsules are developed.