

А. П. Зуев¹, С. В. Емшанова¹, Н. П. Садчикова², И. И. Тюляев¹,
Н. И. Веселова¹, О. Ю. Лащева¹

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР ПЕНТОКСИФИЛЛИНА

¹ ОАО “Химико-фармацевтический комбинат “Акрихин”, Московская область;

² Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Пентоксифиллин — 3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-ксантин, или 1-(5-оксогексил)теобромин. Пентоксифиллин — сердечно-сосудистое средство, оказывает сосудорасширяющее действие, блокирует фосфодиэстеразу и способствует накоплению цАМФ в клетках, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови — тормозит агрегацию тромбоцитов и уменьшает вязкость крови, способствует улучшению снабжения тканей кислородом. Препарат применяют при нарушениях периферического кровообращения, атеросклеротических нарушениях, ишемических состояниях, при сосудистой патологии глазного дна [1].

Таблетки Пентоксифиллин-Акри, 0,1 г, покрытые оболочкой, ОАО “Химико-фармацевтический комбинат “Акрихин” выпускает по ВФС 42-3011-97 [2, 3]. Таблетки – ядра получают методом традиционной влажной грануляции: смешение порошков субстанции пентоксифиллина и вспомогательных веществ, увлажнение, гранулирование, сушка и размол. Ядра, полученные этим методом, имеют ряд существенных недостатков, и, прежде всего, недостаточную прочность и пористость, что затрудняет процесс покрытия ядер оболочкой. Метод влажной грануляции, как известно, процесс трудоемкий и длительный, не всегда позволяющий получить однородный по гранулометрическому составу гранулят, а, следовательно, и качественные таблетки. Весьма перспективным с этой точки зрения является метод гранулирования в псевдооживленном слое. Основной его отличительной чертой является то, что порошок, а затем и образующийся гранулят непрерывно находятся в движении. Этот метод имеет ряд преимуществ перед традиционной влажной грануляцией. Во-первых, он обеспечивает высокую производительность производства: в одном аппарате можно совместить операции смешивания, гранулирования и сушки, а при необходимости, и опудривания. Во-вторых, сокращается время процесса, поскольку сокращается время гранулирования, и особенно, сушки полученного гранулята. В-третьих, в аппарате псевдооживленного слоя, изменяя параметры гранулирования, можно получить более однородный гранулят с заданным фракционным составом [4]. Это позволяет получить таблетки с лучшими физико-механическими и фармацевтическими характеристиками.

Цель настоящего исследования — оптимизация состава и технологии таблеток – ядер пентоксифиллина.

Экспериментальная часть

В качестве основного сырья использовали субстанцию пентоксифиллина фирмы “Sun Pharmaceuticals Factory Ltd”, Индия (НД 42-9877-99) и вспомогательные вещества: сахар молочный (USP XXIII), целлюлозу микрокристаллическую (МКЦ) (USP XXIII), крахмал картофельный (НД 42-10337-99), поливинилпирролидон (ПВП) средномолекулярный (Kollidon 25) (НД 42-8482-98), аэросил (ГОСТ 14922–77), магния стеарат (ТУ 6-09-16-1533–90) и натриевый гликолят крахмала (Примогель) (НД 42-11282-00). Смешение, грануляцию и сушку проводили на лабораторной установке псевдооживленного слоя “Glatt GPCG 1.1” (Германия), таблетирование — на однопуансонном таблетном прессе “Kilian” (Германия) и роторном прессе “Kilian E 150” (Германия). Оценка качества таблеток – ядер пентоксифиллина: прочность на излом, истираемость, распадаемость, растворение и оценку фракционного состава гранулятов – проводили по общепринятым методикам [5, 2].

Результаты и их обсуждение

Для обоснования технологии и состава таблеток пентоксифиллина были изучены физико-химические и технологические свойства субстанции. Основные характеристики субстанции представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, субстанция является мелкокристаллическим порошком с размером частиц до 125 мкм, при этом наибольшая фракция содержит частицы с размером от 10 до 50 мкм. Форма частиц порошка анизодиаметрическая, в виде палочек, слоистых палочек и их осколков (рис. 1). Форму частиц определяли методом микроскопии при увеличении 40.

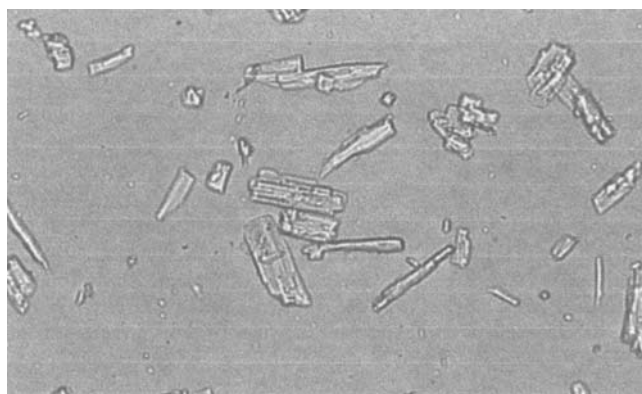


Рис. 1. Форма частиц порошка пентоксифиллина

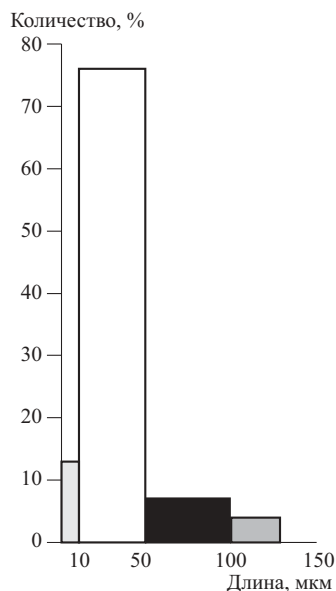


Рис. 2. Гистограмма распределения порошка пентоксифиллина по размеру его частиц

Распределение частиц субстанции по их длине изучали микроскопическим методом с использованием программы “Видео-тест” (г. Санкт-Петербург). Для анализа просматривали несколько полей, содержащих более 2000 частиц, в количестве, необходимом для достоверности оценки субстанции [6]. Гистограмма распределения частиц порошка представлена на рис. 2. Как известно, дисперсность лекарственных порошков существенным образом влияет на терапевтическую активность лекарственной формы, изменяя растворимость субстанции, скорость которой прямо пропорциональна поверхности лекарственного вещества и обратно пропорциональна величине его частиц [7]. Субстанция пентоксифиллина — мелкодисперсный порошок,

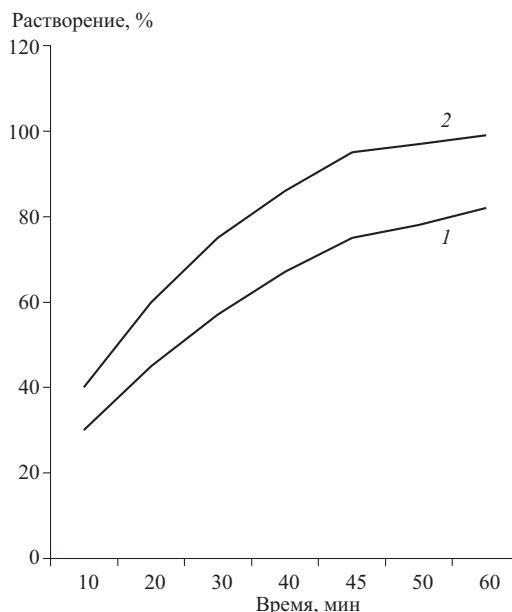


Рис. 3. Профиль растворения пентоксифиллина из таблеток, полученных методами влажной грануляции (1) и грануляции в псевдооживленном слое (2)

поэтому вопрос о ее размоле перед нами не стоял. Достаточно высокое значение прессуемости субстанции объясняется вытянутой формой ее частиц, при сжатии которых образуется достаточно плотная структура за счет большого количества зон контактов.

Субстанция не обладает сыпучестью, поэтому для получения качественных таблеток, содержание активного ингредиента в которых составляет около 50 %, требуется влажная грануляция. Поскольку субстанция имеет хорошую прессуемость, в качестве гранулирующей жидкости использовали воду очищенную, крахмальный клейстер и растворы ПВП (Kollidon). В качестве разбавителей использовали традиционные лактозу и крахмал картофельный, но поскольку крахмал не

Таблица 1
Физико-химические и технологические свойства субстанции

№ п/п	Наименование показателя	Значение показателя
1	Форма частиц	Палочки, слоистые палочки, их осколки
2	Размер кристаллов, мкм (Микроскопия, программа “Видео-тест”).	До 10 мкм 13 %
		10 – 50 мкм 76 %
		50 – 100 мкм 7 %
		100 – 125 мкм 4 % единичные 170 мкм
3	Сыпучесть, г/с (ВП 12А, Украина)	Не сыплется
4	Прессуемость, кГ (ручной винтовой пресс)	9,3 ± 0,7
5	Удельная поверхность, см ² /г	4683 ± 30
	Эквивалентный размер, мкм (ПСХ-8А ф. Ходакова, Россия)	≈ 9
6	Ситовой анализ (распределение размеров частиц по массе) (Вибропрохот “Анализетте-3” ф. “Fritsch”)	W ₁₂₅ + 13 %
		W ₉₀ + 37 %
		– 50 %

Таблица 2
Технологические характеристики гранулятов пентоксифиллина, полученных с использованием в качестве гранулирующей жидкости 2 % крахмального клейстера

№ п/п	Количество гранулирующей жидкости, % от веса загруженной смеси	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/см ³	Фракционный состав (ситовой анализ)
1	100	8,0 ± 0,5	0,403	W ₅₀₀ + 1,5 %
				W ₂₅₀ + 38,5 %
				W ₁₂₅ + 55,0 % – 5,0 %
2	150	7,5 ± 0,5	0,417	W ₅₀₀ + 2,0 %
				W ₂₅₀ + 40,5 %
				W ₁₂₅ + 53,5 % – 4,0 %
3	200	9,5 ± 0,5	0,409	W ₅₀₀ + 2,5 %
				W ₂₅₀ + 51,5 %
				W ₁₂₅ + 43,5 % – 2,5 %

Таблица 3
Качественные характеристики таблеток-ядер пентоксифиллина, полученных с использованием в качестве гранулирующей жидкости 2 % крахмального клейстера

№ п/п	Количество гранулирующей жидкости, % от веса загруженной смеси	Качественные характеристики таблеток				
		масса, г	распадаемость, мин	растворение, %	прочность на излом, кгс	истираемость, %
1	100	0,231	5 – 7	85 ± 4	5,7 ± 0,7	0,50
2	150	0,232	7 – 10	81 ± 5	8,2 ± 0,9	0,45
3	200	0,230	18 – 20	78 ± 5	9,5 ± 0,9	0,37

обладает хорошей сжимаемостью, для увеличения прочности таблеток часть его заменили микрокристаллической целлюлозой (МКЦ). Существенную роль в процессе гранулирования в псевдооживленном слое играет растворимость и смачиваемость порошков. Субстанция пентоксифиллина плохо смачивается водой. Это приводит к тому, что при гранулировании смеси субстанции пентоксифиллина и вспомогательных веществ водой во взвешенном слое формирование гранул не происходит, остается большое количество негранулированного материала. Поэтому в качестве гранулирующей жидкости попробовали использовать 2 % крахмальный клейстер.

Грануляцию различным количеством 2 % крахмального клейстера проводили в лабораторной установке псевдооживленного слоя “Glatt GPCG 1.1” при температуре поступающего воздуха 45 °С. Гранулирующую жидкость подавали в бункер установки через форсунку с диаметром сопла 1,0 мм. Сушили гранулят в той же установке при температуре поступающего воздуха 50 °С до остаточной влаги 2 – 3 %. Высушенный гранулят просеивали через сито с размером ячеек 1,0 мм. Оценивали сыпучесть, насыпную массу и фракцион-

Таблица 4
Технологические характеристики гранулятов пентоксифиллина, полученных с использованием в качестве гранулирующей жидкости растворов ПВП

№ п/п	Гранулирующая жидкость – раствор Kollidon 25	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность г/см ³	Фракционный состав (ситовой анализ)
1	5 %	10,0 ± 0,5	0,480	W ₅₀₀ + 0,5 % W ₂₅₀ + 48,5 % W ₁₂₅ + 45,0 % – 6,0 %
2	10 %	10,5 ± 0,3	0,495	W ₅₀₀ + 1,0 % W ₂₅₀ + 43,5 % W ₁₂₅ + 49,0 % – 6,5 %
3	15 %	12,0 ± 0,5	0,445	W ₅₀₀ + 1,0 % W ₂₅₀ + 39,0 % W ₁₂₅ + 49,5 % – 10,5 %

Таблица 5
Качественные характеристики таблеток-ядер пентоксифиллина, полученных с использованием в качестве гранулирующей жидкости растворов ПВП

№ п/п	Гранулирующая жидкость – раствор Kollidon 25	Качественные характеристики таблеток				
		Масса, г	Распадаемость, мин	Растворение, %	Прочность на излом, кгс	Истираемость, %
1	5 %	0,231	5 – 6	90 ± 2	6,5 ± 0,5	0,35
2	10 %	0,230	13 – 14	95 ± 3	8,2 ± 0,4	0,35
3	15 %	0,230	14 – 15	95 ± 2	12,1 ± 0,9	0,33

ный состав полученного гранулята. Результаты представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, грануляты, полученные с использованием 2 % крахмального клейстера, обладают хорошей сыпучестью, достаточной прочностью гранул. Однако таблетки, полученные из гранулята № 1, не имели достаточной прочности (около 5 кгс). Для того чтобы увеличить прочность таблеток, повышали давление прессования, что приводило к слоению таблеток – ядер. Возможной причиной этого может быть недостаточное количество связующего вещества в составе таблеток. Из данных табл. 3 следует, что увеличение количества гранулирующей жидкости — 2 % крахмального клейстера — привело к увеличению прочности таблеток до 9,5 кгс, но существенно повлияло на время распадаемости и снизило растворение. Увеличение количества 2 % крахмального клейстера нежелательно и, с точки зрения проведения технологического процесса, поскольку увеличивает продолжительность грануляции и сушки. Повышение концентрации крахмального клейстера также не представлялось возможным, поскольку возрастала его вязкость, что привело к невозможности подачи гранулирующей жидкости через форсунку.

Как известно, растворы ПВП обладают лучшей связующей способностью, нежели крахмальный клейстер [8]. Гранулирование с использованием ПВП дает, как правило, более прочные грануляты, обладающие более высокой сыпучестью, более низкой истираемостью. Средство ПВП к гидрофильным и гидрофобным поверхностям, способное придать или усилить гидрофи-

Таблица 6
Качественные характеристики таблеток-ядер пентоксифиллина, полученные методом традиционной влажной грануляции и методом гранулирования в псевдооживленном слое

Метод получения гранулята	Качественные характеристики таблеток				
	Масса, г	Распадаемость, мин	Растворение, %	Прочность на излом, кгс	Истираемость, %
Влажная грануляция	0,231	18 – 20	75	7,5 ± 0,8	0,70
Грануляция в псевдооживленном слое	0,230	14 – 15	95	12,1 ± 0,9	0,33

льные свойства веществ, может сыграть немаловажную роль в гранулировании плохо смачиваемых субстанций. Кроме того, что достаточно широко описано в литературе, ПВП обладает солюбилизующими свойствами, улучшает показатели растворения, особенно марки среднемолекулярного ПВП с молекулярным весом около 30000 (в частности Kollidon 25) [9]. Поэтому мы использовали для грануляции 5, 10 и 15 % растворы ПВП среднемолекулярного марки Kollidon 25. Количество каждого из растворов ПВП составляло около 100 % от массы загруженной в бункер смеси. Параметры гранулирования и сушки были такими же, как в случае использования 2 % крахмального клейстера. В процессе гранулирования нами отмечено быстрое и равномерное формирование гранул, что привело к сокращению времени грануляции и сушки. Кроме того, небольшая вязкость растворов ПВП позволяет использовать более концентрированные растворы, что также приводит к интенсификации процесса. Характеристики полученных гранулятов представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, грануляты, полученные с использованием растворов ПВП (Kollidon 25), существенно не отличаются по технологическим характеристикам от гранулятов, полученных с использованием 2 % крахмального клейстера. Они имеют лучшую сыпучесть, но практически одинаковы по фракционному составу.

Таблетки, полученные с использованием растворов ПВП, имели большую прочность и не расслаивались в процессе прессования (табл. 5). Как видно из табл. 5, увеличение концентрации ПВП приводит к увеличению прочности таблеток, при этом увеличивается время распадаемости, но растворение практически не изменяется. Таким образом, 15 % раствор Kollidon 25 является наиболее приемлемым для грануляции пентоксифиллина в псевдооживленном слое. Таблетки, полученные с использованием 15 % раствора ПВП, имеют хорошую прочность, удовлетворительное время распадаемости и высокое высвобождение лекарственного вещества.

Описанные выше таблетки получали с использованием в качестве опудривающих магния стеарата и аэросила. Поскольку, как видно из табл. 4, сыпучесть гранулята, полученного методом гранулирования в псевдооживленном слое с использованием в качестве гранулирующей жидкости 15 % раствора ПВП, достаточно высокая, количество аэросила, в отличие от существующего состава, сократили с 3,0 до 0,5 % и убрали из состава таблетки тальк. Для улучшения распадаемости, а, следовательно, стабилизации растворения, в состав таблеток вводили супердезинтегрант — натрия гликолят крахмала (Примогель). Использование в качестве разрыхлителя традиционного крахмала картофельного не позволило получить таблетки с приемлемой распадаемостью, кроме того, использование крахмала значительно ухудшило внешний вид.

Таким образом, на основании экспериментальных данных были выбраны следующие вспомогательные

вещества для производства таблеток-ядер пентоксифиллина: сахар молочный (лактоза моногидрат), крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, поливинилпирролидон среднемолекулярный (Kollidon 25), аэросил, стеарат магния и натрия гликолят крахмала (Примогель).

Промышленные испытания разработанной технологии проводили с использованием промышленной установки псевдооживленного слоя “Glatt GWS-60”.

Разработанная технология таблеток-ядер пентоксифиллина методом гранулирования в псевдооживленном слое позволяет получить таблетки-ядра с лучшими характеристиками, чем технология методом традиционной влажной грануляции (табл. 6).

Как видно из табл. 6, таблетки-ядра, полученные методом традиционной влажной грануляции, имеют меньшую прочность и при увеличении давления прессования слоя, кроме того, они более хрупкие, и в процессе нанесения покрытия наблюдается повышенное истирание ядер. Использование в процессе производства таблеток-ядер пентоксифиллина метода гранулирования в псевдооживленном слое позволяет устранить эти проблемы. Кроме того, этот метод позволяет улучшить высвобождение действующего вещества из лекарственной формы (рис. 3).

Таблетки – ядра пентоксифиллина покрывали желудочно растворимой оболочкой на основе оксипропилметилцеллюлозы (ОПМЦ). Полученные таблетки соответствовали всем требованиям ГФ Х1, показали стабильность в течение срока хранения 2 года. Изучение фармакокинетики и биодоступности препарата Пентоксифиллин-Акри, проведенное в ВНЦ БАВ в сравнении с препаратом Трентал фирмы Хехст показало, что биодоступность таблеток Пентоксифиллин-Акри эквивалентна биодоступности Трентала [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, изд. 13, новое, Т. 1., Торсинг, Харьков (1998), сс. 441 – 442.
2. ВФС 42-3011-97. Таблетки Пентоксифиллин-Акри, покрытые оболочкой.
3. Патент РФ № 2157209 (2000), *Бюл. изобрет.*, № 28 (2000).
4. Н. И. Рошин, *Псевдооживление в производстве лекарств*, Медицина, Москва (1981).
5. *Государственная Фармакопея*, изд. 11, Вып. 2, Медицина, Москва (1987), сс. 157 – 160.
6. П. А. Коузов, *Основы анализа дисперсионного состава промышленных пылей и измельченных материалов*, Химия, Ленинград (1987).
7. А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, *Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств*, Медицина, Москва (1974), с. 208.
8. В. П. Георгиевский, Ф. А. Конев (ред.), *Технология и стандартизация лекарств*, РИРЕГ, Харьков (1996).
9. V. Bühler, *Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for pharmaceutical industry*, BASF (1999).
10. И. И. Тюляев, *Автореф. дис. докт. фарм. наук*, Ст. Купавна (2002).

Поступила 04.03.03