

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

ПОЛУЧЕНИЕ ТАБЛЕТОК С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

¹ ОАО "АКРИХИН", Московская область, Старая Купавна;

² Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

В статье представлены результаты выбора вспомогательных веществ и оптимальной технологии получения матричных таблеток диклофенака натрия. Описаны исследования физико-химических характеристик активного вещества, пролонгирующего агента и различных вспомогательных веществ, используемых в технологии прямого прессования.

Метод прямого прессования — одна из самых экономичных технологий таблетирования лекарственных препаратов, поэтому изучение возможности его использования в разработках новых и воспроизведенных лекарственных средств является важнейшей и актуальной задачей фармацевтической науки и производства [1].

Диклофенак натрия — натриевая соль-2-[(2,6-дихлорфенил)амино]фенилуксусной кислоты — представляет собой мелкокристаллический порошок от белого с желтоватым или кремоватым оттенком до светло-желтого или светло-кремового цвета. Диклофенак натрия — нестероидное противовоспалительное лекарственное средство, производное фенилуксусной кислоты. Оказывает выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и умеренное жаропонижающее действие [2].

Таблетки диклофенака натрия давно применяются в практике отечественного здравоохранения, в то время как на мировом фармацевтическом рынке широко представлены аналогичные препараты пролонгированного действия, которые, как известно, имеют явные преимущества.

Основными проблемами, стоящими на пути выбора метода прямого прессования, являются низкая сыпучесть исходных порошкообразных лекарственных субстанций, сложность достижения однородности распределения лекарственного вещества в прессуемой массе, тенденция таблеток к слоению и негативное влияние скользящих и смазывающих веществ на качество получаемых таблеток, в частности, на распадаемость и растворение. Кроме того, негранулированные порошки мелкодисперсны и для образования прочной таблетки требуется большое давление прессования. Данные литературных источников, работы отечественных и зарубежных исследователей показывают, что при прямом прессовании получить таблетки хорошего качества можно только при рациональном подборе наполнителей и вспомогательных веществ, что, в свою очередь, невозможно без учета физико-химических и технологических свойств как вспомогательных ингредиентов, так и лекарственных субстанций, а также их возможного взаимодействия [3].

Нами рассмотрена возможность использования метода прямого прессования для получения таблеток диклофенака натрия с пролонгированным высвобождением активного вещества.

Важным аргументом в пользу прямого прессования были также неприятные физико-химические свойства

самой субстанции, которая сильно пылит, раздражает слизистые горла, носа, глаз, и поэтому предусматривать стадию сухой грануляции мы посчитали нецелесообразным.

Таким образом, цель настоящего исследования — разработка состава и технологии прямого прессования диклофенака натрия с замедленным высвобождением.

Экспериментальная часть

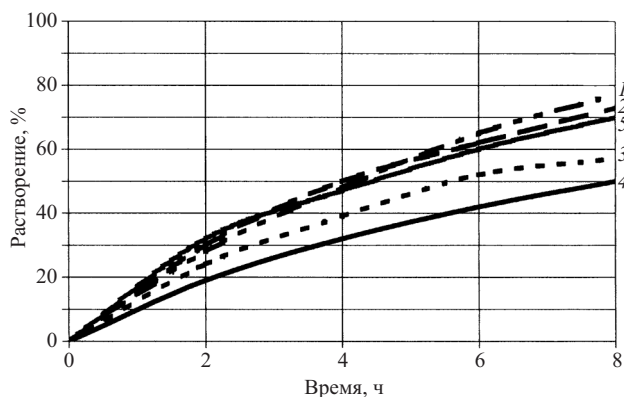
В качестве объекта исследования использовали промышленные серии субстанции диклофенака натрия фирмы Unique Chemical, Индия, вспомогательные вещества, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза типа Methocel фирмы Colorcon (США), Ludipress фирмы BASF AG (Германия), аэросил А 380, кислота стеариновая, магния стеарат, лактоза 80 меш, лактоза типа "Flow Lac", микрокристаллическая целлюлоза "Vivapur 102", сорбитол, частично прежелатинизированный крахмал STARCH 1500 фирмы Colorcon.

Таблетки-ядра получали методом прямого прессования и затем покрывали их желудочнорастворимой оболочкой. Смешивание диклофенака натрия и вспомогательных веществ проводили в лабораторном смесителе MP-2 Multigel, Италия. Таблетирование осуществляли на однопуансонном таблетном прессе фирмы Kilian, Германия, оболочку наносили на пилотной установке НТ/М-10 GS Pellegrini, Италия. Определение физико-химических и технологических характеристик субстанций диклофенака натрия, а также оценку качества таблеток-ядер осуществляли по общепринятым методикам [4, 5].

Тест "растворение" проводили в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-00 на приборе типа "Вращающаяся корзина" (фирма "Sotax AG", Швейцария) в две стадии: кислотной и буферной с рН 7,4. За нормируемый критерий растворения ЛВ из таблетки нами были приняты критерии высвобождения препарата — аналога Вольтарен ретард таблетки, покрытые оболочкой (фирма Новартис Фарма АГ, Швейцария). За 2 ч в среду растворения должно перейти активного вещества от 22 до 42 %, за 4 ч — 34–61 %, за 6 ч — 44–74 %, за 8 ч — 52–82 %.

Результаты и их обсуждение

Известно, что для решения проблемы пролонгации действия ЛВ используются два подхода. Первый за-



Кривые растворения диклофенака натрия из таблеток Диклофенак-Акри ретард в зависимости от количества Methocel и препарата сравнения: 1 — 19 % Methocel; 2 — 21 % Methocel; 3 — 25 % Methocel; 4 — 30 % Methocel; 5 — таблетки Вольтарен ретард

ключается в связывании ЛВ химическим способом с макромолекулой полимера, второй — включение ЛВ в полимерную полупроницаемую матрицу [6]. Второй способ широко используется в технологии лекарств замедленного действия, и мы применили его в наших исследованиях.

В качестве матрицы пролонгации нами выбрана гидрофильная система на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) типа Methocel фирмы Colorcon (США).

Methocel — достаточно простое вещество для получения растворимой матрицы таблеток, так как она совместима с большим количеством вспомогательных ингредиентов, и имея широкий диапазон молекулярных масс, эффективно контролирует скорость высвобождения лекарственных веществ за счет образования гелей различной степени вязкости [7].

Помимо природы и свойств самого полимера на механизм образования гелевого слоя и его устойчивость могут оказывать влияние как свойства активной субстанции, так и вспомогательных веществ (размер частиц и распределение их по массе, технологические и реологические характеристики порошков), механические свойства таблетки (её форма и размер поверхности, прочность, истираемость, распадаемость), используемое оборудование на всех стадиях получения лекарственной формы и т.д.

С учетом описанных выше факторов, влияющих на выбор состава и технологии пролонгированной формы препарата, предварительно было проведено исследование

физико-химических и технологических свойств субстанции диклофенака натрия, результаты которого представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, все исследуемые промышленные серии субстанции диклофенака натрия имеют практически одинаковый фракционный состав и схожие технологические характеристики, повторяемость которых от серии к серии является одним из важнейших критериев разработки качественной и стабильной при воспроизводстве лекарственной формы.

Самая большая фракция всех серий порошка имеет размер частиц до 20 мкм, что указывает на высокую степень микронизации субстанции. В связи с этим субстанция не обладает сыпучестью, а отсутствие ее прессуемости обусловлено, по-видимому, пластинчатой формой ее частиц, которые при прессовании скользят относительно друг друга, не образуя при этом прочного сцепления. Поэтому, строго говоря, использовать метод прямого прессования в данном случае не совсем уместно. Однако в настоящее время в базе данных вспомогательных веществ, которой располагает фармацевтическое производство, накопилось, благодаря тесному сотрудничеству отечественных фармацевтических предприятий с зарубежными фирмами, достаточное количество ингредиентов, которые уже используются или потенциально могут быть применены в технологии прямого прессования с субстанциями, практически не обладающими ни сыпучестью, ни прессуемостью, даже если дозировка действующего вещества относительно велика [8].

Изучив форму и размер частиц субстанции и ее технологические характеристики, которые были выбраны нами как исходные данные, мы исследовали те же свойства и для ГПМЦ. Methocel, предназначенная для пролонгации, согласно документации фирмы Colorcon, представляет собой волокнистый или гранулированный порошок от белого до почти белого цвета и имеет стандартный размер частиц, который нормируется и контролируется внутренним документом фирмы-производителя. Результаты наших собственных исследований представлены в табл. 2.

Как видно из результатов табл. 2, изученные нами серии Methocel практически одинаковы по технологическим свойствам, которые могут служить критериями приемлемости пролонгирующего агента.

На основании результатов предварительных экспериментов нами было подобрано оптимальное количество Methocel в таблетных смесях на основе традици-

Таблица 1

Физико-химические и технологические характеристики субстанции диклофенака натрия

№ п/п	Номер серии	Форма частиц порошка	Размер частиц, мкм (микроскопия)	Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, г/см ³		Прессуемость, кгс	Удельная поверхность, см ² /г
					до уплотнения	после уплотнения		
1	20000310	Пластинки неправильной формы	До 20 – 100 %	Не сыпется	0,563	0,714	Не прессуется	3300 ± 35
2	20020712	То же	То же	То же	0,574	0,781	То же	3750 ± 30
3	DS/911/567	-/-	-/-	-/-	0,448	0,514	-/-	4200 ± 20
4	2000402 – 1	-/-	-/-	-/-	0,559	0,727	-/-	4460 ± 15
5	20000401	-/-	-/-	-/-	0,543	0,714	-/-	4730 ± 20

Физико-химические и технологические свойства Methocel

№ п/п	Номер серии	Форма частиц порошка	Размер частиц, мкм (микроскопия)	Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, г/см ³		Прессуемость, кгс	Удельная поверхность, см ² /г
					До уплотнения	После уплотнения		
1	20012N14	Волокна, чешуйки	От 50 до 250	Около 2,0, сильно электризуется	0,348	0,450	От 15,0 до 17,0	4350 ± 320
2	NA020112N31	То же	То же	Около 2,0, электризуется	0,353	0,473	От 16,0 до 17,0	4240 ± 350
3	16012N11	-//-	-//-	Около 1,0, электризуется	0,365	0,480	От 16,0 до 18,0	4251 ± 450

онного инертного наполнителя лактозы 80 меш для получения стабильных результатов по высвобождению активного вещества. Для этого изучалась кинетика перехода ЛВ в среду растворения из таблетки в зависимости от количества Methocel. Кривые растворения представлены на рисунке.

На основании результатов теста “растворение” нами выбрана таблетная масса, содержащая 21 % Methocel.

Смесь порошков субстанции и Methocel практически не сыпется и не обладает прессуемостью, а так как критериями приемлемости для прямого прессования таблетной массы являются ее хорошие текучесть и прессуемость, мы рассмотрели возможность введения в состав таблетной смеси вспомогательных веществ, традиционно используемых для прямого прессования и совсем недавно появившихся на отечественном рынке сырья. Для этого изучали технологические характеристики ряда вспомогательных веществ, которые представлены в табл. 3.

Рассматривая весь спектр вспомогательных веществ, представленный в табл. 3, можно с большой

степенью вероятности утверждать, что широкая вариация их технологических свойств позволит не только получать новые препараты методом прямого прессования, но и провести оптимизацию уже действующих технологий путем прямого таблетирования.

Из табл. 3 видно, что лактозы двух типов, стандартная и высушенная распылением, обладают хорошей сыпучестью и достаточной прессуемостью, но в технологии лекарственных форм широко применяется именно лактоза 80 меш в связи с ее небольшой стоимостью. Ludipress, оригинальная композиция лактозы и поливинилпирролидонов, обладает уникальными свойствами наполнителя, связующего, улучшает растворение активного вещества, и, в то же время, хорошо прессуется (8,5 ± 0,5 кгс) и отлично сыпется (10 г/с). Все это вместе взятое делает его универсальным и, порой, единственным наполнителем, обеспечивающим все необходимые свойства для прямопрессуемой массы.

Достаточно широко в сочетании с лактозой для прямого прессования используют МКЦ, которая имеет низкую сыпучесть, но при этом отлично прессуется.

Таблица 3

Физико-химические и технологические характеристики вспомогательных веществ, используемых для прямого таблетирования

№ п/п	Название вещества	Форма частиц	Размер частиц, мкм (микроскопия)	Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, г/см ³		Прессуемость, кгс
					до уплотнения	после уплотнения	
1	Лактоза 80 меш	Призматическая	10 – 200	7 – 8	0,724	0,828	4,0 ± 1,0
2	Лактоза “spray dried” (Flow Lac 100)	Шарообразная	10 – 100	16	0,612	0,714	5,0 ± 1,0
3	МКЦ “Vivapur 102”	Волокна и конгломераты из них	10 – 400	2 – 3	0,349	0,472	30,0 ± 0,5
4	Ludipress	Призматическая	10 – 50	10	0,590	0,714	8,5 ± 0,5
5	Дикальция фосфат	Конгломераты шарообразной формы	10 – 100	12	0,781	0,926	2,5 ± 0,5
6	Кальция карбонат DESTAB 95	Шарообразная	До 50	13	0,675	0,777	3,5 ± 0,5
7	Сорбитол типа Neosorb	Призматическая	10 – 100	12	0,658	0,710	20,0 ± 1,0
8	Сорбитол типа Karion Powder	Конгломераты шарообразной формы	50 – 200	9	0,428	0,506	45,0 ± 2,0
9	Сахар прямопрессуемый Di-Pac	Конгломераты округлой формы	10 – 50	15	0,714	0,806	4,0 ± 1,0
10	Целлактоза	Конгломераты шарообразной формы	До 400	5,5	0,383	0,467	8,0 ± 1,0
11	Крахмал 1500	Многогранники со сглаженными углами	10 – 50	2,5	0,551	0,707	12,0 ± 1,0
12	Маннитол гранулированный Mannogem 2080	Гранулы округлой формы	90 – 700	12	0,640	0,680	1,5 ± 0,5

Качественные показатели таблеток-ядер Диклофенак-Акри ретард

Средняя масса, г	Прочность, кгс	Истираемость, %	Содержание действующего вещества, г	Растворение ЛВ из таблеток, %
0,25 г ± 7,5 % (от 0,231 до 0,269)	12 – 14	0,03	0,1 ± 5,0 %, (от 0,095 до 0,105)	Через 120 мин — 22 – 42 240 мин — 34 – 61 360 мин — 44 – 74 480 мин — 52 – 82

Комплексом оптимальных технологических показателей, обязательных для прямого прессования порошков, обладают сорбитолы двух типов — Neosorb и Kation Powder, которые, помимо отличной сыпучести и высокой прессуемости, оказывают на массу легкое пластифицирующее действие, повышающее технологичность ее получения и прессования.

Поскольку субстанция мало растворима в воде, в состав таблетной смеси необходимо было ввести растворимые ингредиенты, из которых рассмотрели лактозу, сорбитол и Ludipress. Таблетная масса, полученная с использованием лактозы, не имела достаточной сыпучести, а таблетки были низкой прочностью. Сорбитол сравнительно дорог, поэтому в качестве наполнителя применяли Ludipress, который можно считать модифицированной лактозой. Исследования фармацевтической доступности, проведенные *in vitro*, показали стабильность результатов, полученных как при использовании лактозы, так и Ludipress, что говорит о высокой устойчивости композиции субстанции с Methocel. Поэтому в своих дальнейших исследованиях использовался Ludipress, который не только позволил улучшить реологические параметры таблетной массы, но и получить достаточно прочные таблетки, удовлетворяющие всем критериям качества на готовую лекарственную форму, а именно, твердость, прочность на истирание, хороший внешний вид, однородность массы, содержание ЛВ и, главным образом, профиль его высвобождения из лекарственной формы.

В качестве скользящего компонента брали магния стеарат, а для нейтрализации отрицательного влияния его на текучие свойства таблетной массы в нее добавили аэросил в количестве 1,0 %.

Технологические характеристики таблетной смеси этого состава были следующими: сыпучесть 4 г/с; насыпная масса 0,485 г/см³; прессуемость — 15,0 кгс.

Качественные характеристики таблеток на основе Ludipress приведены в табл. 4.

Научно обоснованные и разработанные состав таблеток Диклофенак-Акри ретард и их оптимальная технология — метод прямого прессования, выбор которых обусловлен характеристиками и специфическими свойствами активной субстанции и готовой лекарственной формы, обеспечивают соответствие качества таблеток требованиям ФСП и ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Сравнительное изучение фармакокинетики и относительной биодоступности разработанных таблеток диклофенака натрия пролонгированного действия и препарата сравнения, таблеток Вольтарен ретард, показало, что биодоступность наших таблеток сравнима с биодоступностью импортного аналога, что позволяет оба препарата считать терапевтически равноценными [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. С. В. Емшанова, С. А. Минина, *Хим.-фарм. журн.*, **24**(8), 67 – 69 (1990).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, т. 1, “Издательство Новая Волна”, Москва (2002), с. 170.
3. *Технология и стандартизация лекарств*, Сб. научных трудов под ред. академика ИА Украины В. П. Георгиевского и проф. Ф. А. Конева, ГНЦЛС, ООО “РИРЕГ”, Харьков (1996).
4. *Государственная фармакопея*, изд. 11, Вып. 2, Медицина, Москва (1987), сс. 154 – 160.
5. М. Л. Езерский, *Хим.-фарм. журн.*, **11**(8), 98 – 114 (1977).
6. Ю. Э. Кириш, *Хим.-фарм. журн.*, **19**(9), 1105 – 1111 (1985).
7. *METHOCEL Premium Cellulose Ethers. Техническая информация фирмы Colorcon, США* (2001).
8. А. П. Зуев, Н. П. Садчикова, И. И. Тюляев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(11), 29 – 33 (2003).
9. И. И. Мирошниченко, *Отчет об изучении сравнительной фармакокинетики и биодоступности препарата Диклофенак-Акри ретард ОАО “Химико-фармацевтический комбинат “Акрихин” (Россия) и препарата Вольтарен ретард (Швейцария)*, Научный Центр Психического Здоровья РАМН, Москва (2001).

Поступила 11.10.05

DIRECT MOLDING OF TABLETS WITH PROLONGED DRUG RELEASE

S. V. Emshanova¹, O. Yu. Lashcheva, N. P. Sadchikova², and A. P. Zuev¹

¹ “Akrikhin” Joint-Stock Company, Moscow oblast, Russia

² Sechenov Medical Academy, Moscow, Russia

Auxiliary components were selected and optimal production technology was developed for matrix tablets of diclofenac sodium. The physicochemical properties of parent drug, polymer matrix (delay release factor), and auxiliary components of a mixture used in the direct molding technology are described.