

А. С. Гаврилов, Е. В. Гусельникова, А. Ю. Петров

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА МЕТОДОМ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ**

Уральский НИИ технологии медпрепаратов, Екатеринбург

Изучено моделирование реакции разрушения дротаверина гидрохлорида по стабильности раствора лекарственной формы и изменению RGB координат цвета таблеток. Установлено, что введение в состав кислоты позволяет получать качественные таблетки желто-зеленой окраски. Прессование гранул размером менее 0,6 мм и влажностью более 1,8% благоприятно сказывается на однородности окраски таблеток.

Известно, что дротаверина гидрохлорид легко разрушается с образованием перпаралдина и 3,4-диэтоксисбензойной кислоты. Реакции гидролиза и окисления дротаверина наиболее активно происходят при повышенной температуре и влажности.

Настоящая работа посвящена изучению влияния стабилизатора рН и антиокислителя на стабильность качества таблеток дротаверина 0,04 г.

Хорошо известно, что цвет таблеток лекарственных средств является наиболее чувствительным индикатором разрушения активного вещества. Часто, при благополучных результатах химического анализа, первым симптомом ухудшения качества является изменение цвета таблеток. Однако в случае нормирования окраски препарата смешанными цветами (оранжевый, желто-зеленый) объективная оценка качества препарата затрудняется. Для ускорения работ по оптимизации стабильности таблетированных лекарственных форм, экономии дорогостоящих приборов и реактивов, в некоторых случаях цифровой анализ цвета лекарственных форм в процессе ускоренного хранения является рациональным.

В работе изучена возможность контроля реакции распада действующего вещества по изменению окраски таблеток, его содержащих. Одновременно представлены данные влияния технологических факторов (влажности таблеточной массы, гранулометрического состава) на однородность окраски и координаты цвета таблеток дротаверина гидрохлорида.

Предлагаемая в настоящей работе методология предполагает системный подход, состоящий в первоначальном моделировании процесса с построением математической модели, а затем на основании полученных данных оптимизации состава лекарственной формы и технологии ее производства.

*Материалы и методы*

Дротаверина гидрохлорид СМЕМО IBERICA SA (Испания) НД 42-7283-97 и ОАО “Ирбитский ХФЗ” ВФС 42-3937-00, поливинилпирролидон (ПВП) низкомолекулярный медицинский 12600 (ФС 42-1194-78), сахар молочный (ВФС 42-3110-98), крахмал картофельный (ГОСТ 7699-78), кислота лимонная ГОСТ 908-79.

Для получения опытных вариантов в ступке перемешивали 10 г дротаверина гидрохлорида, 14 г крахмала картофельного, 11,25 г лактозы, 0,5 г кальция стеарата, тщательно растирали компоненты. Смесь увлажняли раствором 0,75 г ПВП в 12 г воды. Перемешивали, гранулировали через сито щелевое 2 × 20 мм на лотки полочной сушилки. Сушили при температуре 50 – 55 °С, гранулировали и таблетировали пуансоном диаметром 7 мм. Масса таблеток 0,14 – 0,16 г.

Окраску таблеток и гранулятов определяли сканированием образцов. Таблетки помещали в сканер HP scanjet 4470 с. Сканировали в программе HP Precisionscan Pro 3.1. Разрешение 1200, четкость изображения — высокая, максимальная глубина пикселя, снижение шума — включено, время свечения лампы — увеличено, глубина цвета 16 бит. Уровень темного — 0, светлого — 255 Ед. Проверка цветопередачи сканера проводилась по результату сканирования листа белой бумаги — R = 255, G = 255, B = 255.

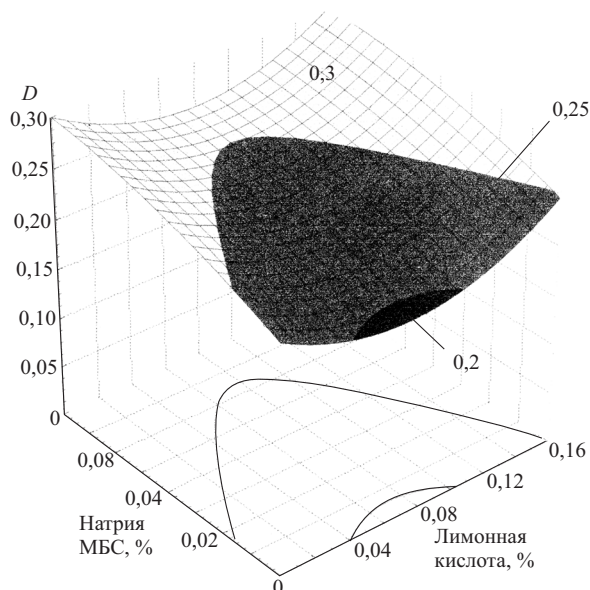
Цвет таблеток определяли путем анализа полученного графического файла в координатах RGB с помощью процедуры “пипетка” в программе “Photo-paint 7” вписанным квадратом, стороной около половины

Таблица 1  
Влияние добавок на стабильность раствора дротаверина

№	Добавлено	Концентрация, %	Оптическая плотность
1	Лимонная кислота	0,1	0,273
2		0,2	0,261
3		0,4	0,48
4	Натрия МБС	0,1	0,295
5		0,2	0,315
6		0,4	0,325
7	ПВП	0,35	0,93
8		0,5	0,92
9		0,75	0,98
10	Магния сульфат	0,1	1,18
11		0,2	1,58
12		0,45	1,38
13	Кальция хлорид	0,15	1,07
14		0,2	1,13
15		0,45	1,34
16	Контроль 1	—	0,198
17	Контроль 2	—	1,15

Результаты ОЦКП 2<sup>3</sup> в течение 2 сут

№	Концентрация, %		Оптическая плотность
	лимонной кислоты	натрия МБС	
1	0,025	0,025	0,247
2	0,025	0,125	0,289
3	0,125	0,025	0,246
4	0,125	0,125	0,275
5	0,005	0,065	0,279
6	0,150	0,065	0,280
7	0,065	0,005	0,194
8	0,065	0,150	0,236
9	0,065	0,065	0,249
Контроль 1	0	0	0,192
Контроль 2	0	0	0,83



Вид поверхности отклика влияния концентрации натрия МБС и лимонной кислоты на стабильность раствора дротаверина гидрохлорида

диаметра по центру таблетки. Статистическая обработка результатов экспериментов проводилась в соответствии с рекомендациями [1] в пакете программ Statistica v. 6.

Качество таблеток анализировали по ВФС 42-3107-98 “Таблетки дротаверина гидрохлорида 0,04 г”.

### Результаты и их обсуждение

Изучение влияния лимонной кислоты, натрия метабисульфита (МБС), солей жесткости (магния сульфат, кальция хлорид), ПВП проводилось в модельных экспериментах. К 2 % раствору дротаверина гидрохлорида в 10 % водно-спиртовом растворе добавляли перечисленные вещества, варьируя концентрации.

Растворы разливали в банки БВ-30, закупоривали крышками ППВ-12, термостатировали при 50 °С. Контролем служили варианты раствора без добавок, хранящиеся в термостате (контроль 2) и холодильнике при 0 °С (контроль 1). Критерием окислительного разложения дротаверина было увеличение оптической плотности раствора при длине волны 440 нм (фотометрически КФК-2 светофильтр № 4 в кювете толщиной слоя 10,0 мм).

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют о том, что натрия метабисульфит и лимонная кислота, ПВП замедляют процесс окислительного разрушения дротаверина. Соли жесткости незначительно ускоряют процесс и действуют в равной степени.

Для определения совместного влияния натрия МБС и кислоты на стабильность дротаверина гидрохлорида был реализован ортогональный центральный композиционный план (ОЦКП).

К 100 мл 2 % раствора дротаверина добавляли навески натрия МБС и лимонной кислоты. Мерные кол-

бы помещали в термостат при 50 °С и анализировали оптическую плотность раствора через двое суток. Критерием оптимальности служили варианты с минимальной оптической плотностью раствора, соответствующие минимальной степени разложения дротаверина гидрохлорида. Результаты экспериментов представлены в табл. 2.

Полученное уравнение регрессии оптической плотности раствора ( $D$ ):

$$D = 0,2293 - 1,0138x + 1,3968y + 7,0227x^2 - 1,2004xy - 6,4525y^2,$$

где  $x$ ,  $y$  — концентрации лимонной кислоты и натрия МБС соответственно, показывает, что наибольшее влияние на стабильность раствора оказывает лимонная кислота. Одновременно имеет место синергизм в отношении стабилизирующего действия кислоты и натрия МБС.

Как это видно из рисунка, можно определить концентрацию компонентов (лимонная кислота 0,04 – 0,10 %, натрия МБС 0,0 – 0,006 %), при которой наблюдается относительная устойчивость раствора. В связи с тем, что наибольшее влияние на стабильность дротаверина оказывает введение в состав кислоты, лимитирующей стадией разрушения дротаверина является превращение соли в основание. Поэтому для повышения устойчивости действующего вещества в процессах грануляции и сушки рациональным является введение в состав таблеточной массы источника кислоты.

Результат моделирования стабильности раствора ингредиентов лекарственной смеси не всегда соответствует процессам, происходящим в объеме и на поверхности таблетки. Поэтому было предложено изучить влияние кислоты на стабильность цвета таблеток.

В опытах варьировали количество лимонной кислоты в растворе увлажнителя. Увлажненные массы гранулировали через сетку с отверстиями 0,8 мм и сушили до влажности 2,2 %.

Таблица 3  
Влияние лимонной кислоты на цвет таблеток

Концентрация лимонной кислоты, %	R	G	B
0	255,00 ± 0,00	252,50 ± 0,22	156,83 ± 0,16
0,7	255,00 ± 0,00	255,00 ± 0,00	165,83 ± 0,60
1,4	255,00 ± 0,00	255,00 ± 0,00	165,50 ± 0,56
2,1	255,00 ± 0,00	255,00 ± 0,00	164,83 ± 0,30

Примечание: Разрешение 72 × 72 dpi. Формат файла 24 разрядный RGB. Цвет фона RGB 255, 255, 255.

Визуальный контроль показал, что грануляты и таблетки, полученные без кислоты, обладают более темной окраской и имеют вкрапления темного цвета.

Результат измерения цвета (табл. 3) показывает статистически достоверное ( $p \leq 0,05 - 0,001$ ) снижение координаты цвета в опытах без кислоты ( $B = 156,83$ ) в сравнении с опытами при 0,7 – 2,1 % лимонной кислоты ( $B = 165$ ).

Аналогичные результаты получены в опытах с введением в раствор в качестве связующего винной кислоты (табл. 4). В опытах с кислотой хлористоводородной также наблюдалась стабилизация цвета, однако эффект был не столь значительным. Вероятно, это объясняется испарением хлористого водорода в процессе сушки.

В литературе имеется ряд работ, свидетельствующих о том, что влажность таблеточной массы оказывает существенное влияние на стабильность лекарственных форм [2 – 5].

Для определения оптимальной влажности таблеточной массы в процессе сушки отбирали пробы, которые таблетировали пуансонами 7 мм.

В опытах с влажностью гранулята 22 и 17 % получить качественные таблетки не удалось вследствие налипания таблеточной массы на поверхность пуансонов. Удовлетворительные результаты таблетирования получены в опытах с влажностью гранулята 5 и 1,8 %. Однако в опыте 1,8 % наблюдалось статистически значимое ( $p \leq 0,05 - 0,001$ ) изменение цвета таблетки в сторону белого. Вероятно, при сушке происходит удаление кристаллизационной воды с образованием слабо окрашенного продукта.

Примеси данных гранул являются причиной появления на поверхности таблеток светлых пятен. Опти-

Таблица 4  
Влияние лимонной кислоты на цвет гранулятов и таблеток

Опыт №	R	G	B
1	255,00 ± 0,00	254,83 ± 0,40	157,50 ± 0,61
2	255,00 ± 0,00	255,00 ± 0,00	158,16 ± 0,74
3	255,00 ± 0,00	254,00 ± 0,00	161,33 ± 0,61
4	255,00 ± 0,00	255,00 ± 0,00	163,16 ± 0,30
5	255,00 ± 0,00	255,00 ± 0,00	173,50 ± 0,71
6	255,00 ± 0,00	255,00 ± 0,00	176,33 ± 1,58

Таблица 5  
Качество таблеток, спрессованных из гранул различной величины

Параметр	Опыт		
	1	2	3
“B” координата цвета таблеток	178,33 ± 4,87	182,33 ± 2,16	182,33 ± 0,51
Размер светлых пятен, мм	0,8	0,2	0,2
Размер темных пятен, мм	0,6	0,4	0,2

мальный интервал влажности таблеточной массы составляет 1,9 – 5,0 %.

Прессование окрашенного гранулята сопровождается определенными затруднениями в получении не пятнистой окраски таблеток. Дело в том, что различные по размеру гранулы в массиве спрессованной таблетки имеют отклонения по цвету. Чем крупнее гранулы, тем более отчетливо различается присутствие пятен на поверхности таблеток. Для исключения данного явления было предложено уменьшить размер гранул путем отсева крупных. Для определения оптимального фазово-дисперсного состава гранулята таблеточную массу с влажностью 2,0 % просеивали через сита, отбирая фракции с гранулами > 1 мм (3), 1,0 – 0,6 мм (2), < 0,6 мм (1). Фракции таблетировали пуансонами 7 мм.

Из представленных в табл. 5 данных видно, что в опытах не удалось зарегистрировать статистически значимую разницу колористических свойств таблеток, полученных из гранул различного размера. Однако таблетки, полученные из крупных гранул имеют более крупные вкрапления светлых и темных пятен. Интересно отметить, что сыпучесть гранулята дротаверина гидрохлорида практически не зависит от размера гранул, что противоречит многочисленным данным литературы [6]. По нашему мнению, это явление объясняется свойствами кристаллов дротаверина.

Влияние лубрикантов на колористические свойства таблеток изучалось в опытах, в которых в состав вводили 1 % стеарата кальция (опыт № 2), стеариновой кислоты (опыт № 3) и стеарата магния (опыт № 4). В качестве контроля служили варианты без лимонной кислоты (опыт № 1).

Данные табл. 6 подтверждают, что введение в состав таблеточной массы стеариновой кислоты благо-

Таблица 6  
Влияние лубрикантов на координаты цвета таблеток

Номер опыта	R	G	B
1	254,50 ± 0,22	254,83 ± 0,40	162,16 ± 0,98
2	254,83 ± 0,16	254,66 ± 0,33	177,50 ± 0,92
3	255,00 ± 0,00	255,00 ± 0,16	179,83 ± 0,60
4	254,50 ± 0,22	254,00 ± 0,00	165,83 ± 0,30

приятно сказывается на стабильности дротаверина в процессе переработки. Стеарат магния несколько ускоряет процесс разрушения. Вероятно, это объясняется более щелочными свойствами данного соединения.

Стабильность качества препарата неразрывно связана с его эффективностью и безопасностью. Многие проблемы стабильности, имеющие место в процессе разработки, производства и реализации лекарственных средств, в большинстве случаев связаны с несовместимостью ингредиентов состава или недостаточным пониманием механизма реакций, происходящих между ними.

Разрушение активного вещества может происходить в течение длительного времени. Причем существенное изменение химических параметров препарата может происходить скрытно или на уровне пределов, допускаемых фармакопейной статьёй. В практике часто наблюдается изменение цвета готовых лекарственных форм при соответствии всем остальным требованиям соответствующей НД.

Хотя реакции, происходящие в растворе, не всегда происходят в спрессованной смеси порошков, многие авторы отдают предпочтение предварительной оценке стабильности раствора твердой лекарственной формы до организации работ по изучению ее стабильности.

В настоящей работе использована экспресс-методика моделирования инактивации дротаверина гидро-

хлорида по изменению цвета раствора. В результате установлена лимитирующая стадия — превращение соли в основание и предложено введение в состав лекарственной формы кислоты.

При разработке состава лекарственной формы проводилась оценка стабильности по изменению колористических свойств таблеток с применением экспресс методики анализа координат цвета программными средствами сканированных образцов.

Установлена пригодность разработанного метода для числового сравнения цвета опытных и контрольных вариантов таблеток. В частности с помощью методики определено стабилизирующее влияние кислоты на цвет таблеток при хранении. Зарегистрировано изменение колористических свойств таблеток, полученных из гранул различного размера и влажности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Боровиков, *Statistica — статистический анализ и обработка результатов в среде Windows*, МГИЭМ, Москва, (2000).
2. S. Putt, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(8), 2233 – 2236 (1990).
3. H. Nakagawa, Y. Takahasbi, and I. Sugimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**(1), 242 – 248 (1982).
4. Y. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(12), 4963 – 4970 (1984).
5. S. Kitamura, *Int. J Pharm.*, **56**, 125 – 134, 25 – 28(1989).
6. A. Kristl, A. Mrhar, and F. Kozjek, *Pharm. Ind.*, **55**(3), 271 – 275 (1993).

Поступила 22.04.03

## OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION AND WET GRANULATION TECHNOLOGY OF DROTAVERIN HYDROCHLORIDE TABLETS

A. S. Gavrilov, E. V. Gusel'nikova, and A. Yu. Petrov

Ural Institute of Medicinal Preparation Technology, Yekaterinburg, Russia

The appearance and disintegration characteristics of drotaverin hydrochloride tablets was studied by monitoring the drug solution stability and RGB color coordinates. The introduction of an acid into the drug composition provides for the obtaining of high-quality tablets of yellow-green color. The pressing of granules with dimensions below 0.6 mm and a relative humidity above 1.8 % provides for a uniform coloration of tablets.