

С. В. Емшанова¹, Н. И. Веселова¹, А. П. Зуев¹, Н. П. Садчикова²

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ЗОЛПИДЕМА

¹ ОАО "АКРИХИН", Московская область, Старая Купавна;² Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

В статье представлены результаты подбора вспомогательных веществ и оптимальной технологии таблеток золпидема 10 мг. Описаны исследования физико-химических и технологических свойств активной субстанции и вспомогательных веществ для прямого прессования.

Одним из новых препаратов для лечения бессонницы является золпидем. Золпидем не снижает память, внимание и другие познавательные функции, не вызывает сонливости в дневное время и не нарушает психомоторную активность в период лечения [1].

Целью настоящей работы является выбор состава и технологии таблетированной лекарственной формы золпидема.

Поскольку доза действующего вещества сравнительно мала — 10 мг, в первую очередь нами исследована возможность использования метода прямого таблетирования [2]. В настоящее время фармацевтический рынок России предлагает широкий перечень вспомогательных веществ, позволяющих обеспечить таблетную массу необходимыми для прямого прессования свойствами: сыпучестью, прессуемостью, соответствующим размером частиц, насыпной массой и т. д. Среди них достаточно хорошо известные в отечественной производственной практике вспомогательные материалы, такие, как лактоза разных типов, микрокристаллическая целлюлоза, модифицированные крахмалы, карбонаты кальция и магния, прямопрессуемые сахара, маннитол, сорбитол, а также комбинированные продукты, специально разработанные для прямого прессования лекарственных веществ.

Материалы и методы

В качестве основного сырья использовали субстанцию золпидема тартрата фирмы Chemo Iberica S. A. (Испания) (Европейская фармакопея), а в качестве вспомогательного материала — микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) типа Vivapur 102 фирмы JRS, Германия, лактозы моногидрат 80 меш фирмы Amstelschema D. V., Нидерланды, Таблеттозу80, Микроцеллак 100 и Cellactose 80 фирмы Meggle, Германия, Лудипресс LCE фирмы Basf, Германия, натрия кроскармеллозу типа Примеллоза фирмы Avebe, Нидерланды, аэросил, стеараты кальция и магния, стеариновую кислоту, крахмал картофельный.

Субстанцию, вспомогательные вещества, таблетные массы оценивали по сыпучести (прибор GDT "Erweka" и ВП 12А), объемной плотности (прибор SVM-10, "Erweka"), прессуемости (ручной винтовой пресс), удельной поверхности (прибор ПСХ-8А), по форме частиц и распределению частиц по размеру (микроскопия) и массе (ситовой анализ, установка Виброгрохот "Анализетте-3" фирмы Fritsch, Германия).

Смешение компонентов таблетной массы проводили в лабораторном смесителе МР-2 (Multigel, Италия) с использованием цилиндрического бункера, таблетни-

Таблица 1

Физико-химические и технологические свойства субстанции золпидема тартрата

| Наименование показателя | Значение показателя |
|--|--|
| Описание | Белый кристаллический порошок |
| Потеря в массе при высушивании, % (норма по Европейской фармакопее — не более 3,0 %) | 0,39 |
| Количественное определение, % (норма по Европейской фармакопее 98,5 – 101,0 %) | 99,9 |
| Форма частиц (микроскопия) | призматическая |
| Размер частиц, мкм (микроскопия, программа ВидеоТест, Санкт-Петербург) | До 10 мкм — 70,0 %, 10 – 50 мкм — 28,0 %, 50 – 100 мкм — 2,0 %, единичные до 180 мкм |
| Объемная плотность, г/см ³ (прибор SVM-10, "Erweka") | |
| — до уплотнения | 0,401 |
| — после уплотнения | 0,543 |
| Сыпучесть, г/с (прибор GDT, "Erweka") | 1,3 ± 0,1 |
| Прессуемость, кгс (прибор ТВН-30 "Erweka") | 5,8 ± 0,5 |
| Удельная поверхность, см ² /г | 6170 ± 40 |
| Эквивалентный диаметр, мкм (прибор ПСХ-8А, Россия) | около 7,0 |

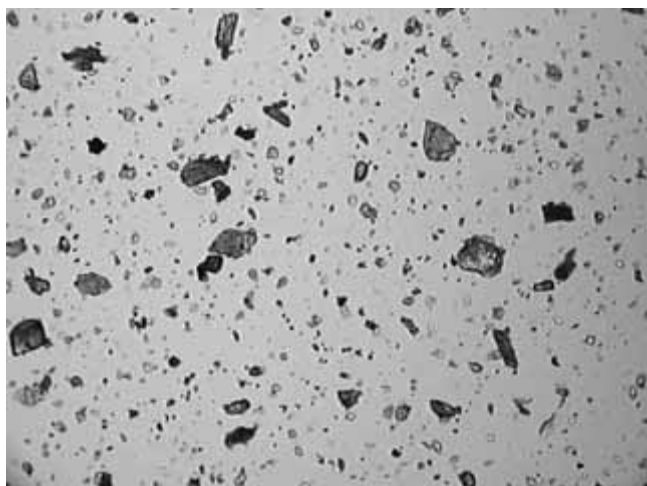


Рис. 1. Форма частиц порошка золпидема тартрата.

рование — на однопуансонном лабораторном прессе ЕК-О фирмы “Erweka”. Оценку качества таблеток золпидема тартрата осуществляли в соответствии с требованиями ГФ XI, а также определяли следующие механические характеристики: прочность на излом (твёрдость) — на приборе Erweka ТВН-30, прочность на истирание — на приборе Erweka TAR-10, хрупкость (ломкость) — на приборе Erweka ТА, распадаемость — на приборе Sotax DT-3, растворение — на приборе Sotax AT-7 по общепринятым методикам [3].

Экспериментальная часть

Субстанция золпидема тартрата представляет собой белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде и умеренно растворимый в метаноле, имеющий призматическую форму частиц (рис. 1). Основные физико-химические и технологические свойства золпидема тартрата приведены в табл. 1.

Результаты рисунка и таблицы показывают, что субстанция золпидема тартрата, практически микронизированный порошок, состоит из частиц призматической формы с размерами основной фракции до 50 мкм, что обуславливает ее высокую прессуемость — около 6 кгс и отсутствие сыпучести [4].

Для получения таблеток методом прямого прессования применяли вспомогательные вещества, имеющие прежде всего хорошую сыпучесть. Технологиче-

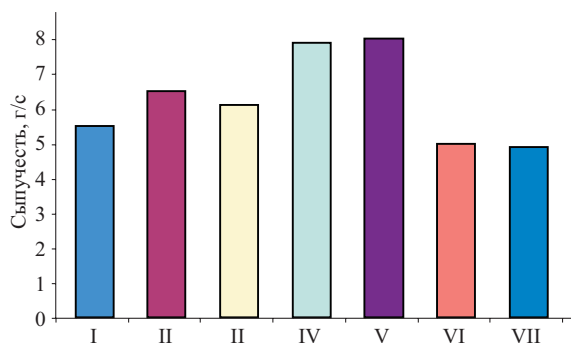


Рис. 2. Сыпучесть таблеточных масс исследуемых составов I–VII (см. табл. 4)

ские характеристики используемых для исследования вспомогательных ингредиентов приведены в табл. 2.

Как видно из таблицы, практически все вещества, кроме МКЦ, обладают высокой сыпучестью, поэтому все они были использованы нами в предварительных экспериментах. Поскольку лактоза и Таблеттоза имеют низкий показатель прессуемости, их вводили в состав таблеточной массы вместе с МКЦ, прессуемость которой достигает 30 кгс. Составы таблеточных смесей с использованием различных наполнителей приведены в табл. 3, а сыпучесть исследуемых масс представлена на рис. 2. В качестве антифрикционного компонента использовали магния стеарат, а для снятия его отрицательного влияния на прочность таблеток в массу вводили азросил. Предварительными экспериментами было определено, что наилучшими разрыхляющими свойствами обладает супердезинтегрант Примеллоза.

Как видно из рис. 2, наилучшей сыпучестью обладают таблетные массы, приготовленные на основе Лудипресса. Из полученных таблетных смесей семи различных составов получали таблетки диаметром 6 мм и массой 0,09 г. Качественные характеристики таблеток представлены в табл. 4.

Из результатов проведенных экспериментов следует, что таблеточные массы (IV, V), приготовленные на основе Лудипресса, имеют высокую сыпучесть, а полученные из них таблетки — необходимую прочность и распадаемость в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154. Качественный состав вспомогательных веществ не мешает определению действующего компонента в таблетках. Несмотря на относительно

Таблица 2

Технологические характеристики вспомогательных веществ, используемых для прямого прессования

| Наименование вспомогательного вещества | Форма частиц | Размер частиц, мкм (микроскопия) | Сыпучесть, г/с | Прессуемость, кгс |
|--|---------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------------|
| Лактоза 80 меш | Призматическая | 10 – 200 | 7,0 – 8,0 | 4,0 ± 1,0 |
| МКЦ Vivapur 102 | Волокна и агломераты из них | 10 – 200 | 2,0 – 3,0 | 30,0 ± 0,5 |
| Tablettose 80 | Агломераты призматической формы | 10 – 100 | 9,0 – 10,0 | 3,0 ± 1,0 |
| Лудипресс | Агломераты шарообразной формы | 50 – 400 | 10,0 – 12,0 | 8,0 ± 0,5 |
| Microcelac100 | Агломераты шарообразной формы | 10 – 100 | 5,5 – 7,0 | 10,5 ± 1,0 |
| Cellactose 80 | Агломераты шарообразной формы | 10 – 100 | 5,5 – 6,0 | 8,0 ± 1,0 |

Составы таблеточных смесей золпидема 10 мг (в % от веса таблетки)

| Состав таблетки | Вариант | | | | | | |
|---------------------|---------|------|------|------|------|------|------|
| | I | II | III | IV | V | VI | VII |
| Золпидема тартрат | 11,0 | 11,0 | 11,0 | 8,0 | 11,0 | 11,0 | 11,0 |
| Наполнитель: | | | | | | | |
| МКЦ Vivapur 102 | 25,0 | 6,8 | 25,0 | – | – | – | – |
| Лактоза 80 меш | 60,8 | – | – | – | – | – | – |
| Tabletose 80 | – | 80,0 | 60,8 | – | – | – | – |
| Лудипресс | – | – | – | 90,8 | 87,8 | – | – |
| Cellactose 80 | – | – | – | – | – | 85,8 | – |
| Microcelac100 | – | – | – | – | – | – | 85,8 |
| Примеллоза | 2,0 | 1,0 | 2,0 | – | – | 2,0 | 2,0 |
| Аэросил | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| Стеарат магния | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |

Таблица 4

Качественные характеристики таблеток золпидема, полученные с использованием различных наполнителей

| Вариант | Основной наполнитель | Содержание золпидема, г | Прочность, кгс | Распадаемость, мин | Растворение, % |
|---------|----------------------|-------------------------|----------------|--------------------|----------------|
| I | МКЦ+лактоза | 0,0100 | 7,5 – 8,5 | 2 – 3 | 95 ± 2 |
| II | МКЦ+Tabletose 80 | 0,0104 | 5,5 – 6,5 | 1 – 1,5 | 93 ± 3 |
| III | МКЦ+Tabletose 80 | 0,0107 | 8,5 – 10,5 | 4 – 5 | 93 ± 2 |
| IV | Лудипресс | 0,0102 | 14,4 – 16,5 | 8 – 10 | 92 ± 3 |
| V | Лудипресс | 0,0106 | 10 – 14 | 9 – 12 | 95 ± 2 |
| VI | Cellactose 80 | 0,0103 | 12 – 15 | Более 25 | 70 ± 2 |
| VII | Microcelac100 | 0,0103 | 15 – 17 | 11 – 14 | 75 ± 2 |

высокий показатель времени распадаемости таблеток с Лудипрессом, растворение активного вещества из лекарственной формы составляло за 45 мин более 90 %. Преимуществом Лудипресса является и тот факт, что он достаточно широко используется в фармацевтической промышленности в России и за рубежом и уже доказал свою технологичность при таблетировании на таблеточных прессах разных фирм [5 – 8]. Целлактоза и Микроцелак являются для российского технолога новыми веществами, изучение свойств которых позволит грамотно использовать их в технологии таблетированных лекарственных форм на отечественных предприятиях.

Таким образом, нами разработан состав и технология прямого прессования таблеток золпидема 10 мг. Проведено испытание таблеток на стабильность в контурной ячейковой упаковке методом ускоренного старения и в естественных условиях. После испытания на стабильность таблетки золпидема 10 мг удовлетворяли требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154 и проекта ФСП на препарат по всем показателям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. О. Борисова, *Фарматека*, **45**(3), 40 – 43 (2001).
2. В. А. Белоусов, *Прессование негранулированных порошков. Обзорная информация, серия Процессы и аппараты химико-фармацевтических производств*, ЦБНТИ медпром, Москва (1989), вып. 2.
3. *Государственная Фармакопея*, Медицина, Москва (1987), вып. 2, с. 156.
4. М. Л. Езерский, *Автореф. дис. докт. фарм. наук*, Москва (1990).
5. G. K. Bolhuis, *Tablet formulation with directly compressible excipients (Рецептура таблеток с непосредственно прессуемыми компонентами)*, Грониджский университет, Нидерланды (2000), pp. 16 – 17.
6. А. П. Зуев, Н. П. Садчикова, И. И. Тюляев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(11), 29 – 33 (2003).
7. И. В. Воскобойникова, С. Б. Авакян, Т. А. Сокольская, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(1), 22 – 28 (2005).
8. V. Bühler, *Pharmaceutical Technology of Basf Excipients*, Basf 2nd Edition (2004), pp. 13 – 16.

Поступила 09.03.06

DIRECT MOLDING TECHNOLOGY FOR THE PRODUCTION OF ZOLPIDEM TABLETS

S. V. Emshanova¹, N. I. Veselova¹, A. P. Zuev¹, and N. P. Sadchikova²

¹ "Akrikhin" Joint-Stock Company, Moscow oblast, Russia;

² Sechenov Medical Academy, Moscow, Russia

The results of selection of the auxiliary components and the optimization of technology of 10 mg zolpidem tablets are presented. A direct molding technology of zolpidem tablets has been developed with allowance for the physicochemical and technological properties of the parent drug substance and auxiliary components.