

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ДЕ-КРИЗ®

Иванцов Е.Н., Чугунова М.П., Вдовина Г.П.

ЗАО «Медисорб», Пермь, Россия (614113, г. Пермь, ул. Гальперина, 6), e-mail: eni80@rambler.ru

Проведены исследования по разработке состава и технологии таблеток Де-Криз®, содержащих 5 мг + 10 мг или 10 мг + 20 мг амлодипина и лизиноприла соответственно. Выбор оптимального состава проводился на основании результатов, полученных с помощью математического планирования эксперимента методом латинского квадрата 3×3. В качестве факторов были взяты вспомогательные вещества, наполнители, связующие. Параметрами оптимизации служили сыпучесть, насыпная плотность, механическая прочность на сжатие и истирание, распадаемость. Анализ полученных гранулятов и модельных таблеток из них показал, что на их качественные показатели вспомогательные вещества оказывают существенное влияние. На основании изучения влияния относительной влажности и давления прессования на качественные показатели гранулятов и модельных таблеток установлены оптимальные параметры прессования и выбрана рациональная технология таблеток Де-Криз®.

Ключевые слова: таблетки, амлодипин, лизиноприл, технология таблеток.

INVESTIGATIONS IN DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF TABLETS DE-KRIZ®

Ivantsov E.N., Chugunova M.P., Vdovina G.P

JSC "Medisorb", Perm, Russia (614113, Perm, street Galperina, 6), e-mail: eni80@rambler.ru

Studies on the development of technology and tablets De-Kriz®, containing 5 mg + 10 mg or 10 mg + 20 mg amlodipine and lisinopril, respectively. Selection of the optimum composition was based on the results obtained with the help of mathematical planning of the experiment using a Latin square 3×3. The factors were taken excipients, fillers, binders. Parameters were optimized flowability, bulk density, mechanical strength in compression and tear, disintegration. Analysis of the granules and tablets of the model tablets have shown that the quality of their performance excipients have a significant impact. Based on the study of the influence of relative humidity and the pressing pressure on quality parameters of granules and tablets of the model tablets, the optimal parameters are selected pressing and efficient technology of tablets De-Kriz®.

Keywords: tablets, amlodipin, lisinopril, technology of tablets.

Введение

По состоянию на сегодняшний день доказана возможность комбинирования лизиноприла практически со всеми другими антигипертензивными средствами: диуретиками, β-блокаторами, блокаторами Ca²⁺каналов, блокаторами ангиотензиновых рецепторов и т.д. Во многих случаях это ведет к повышению эффективности проводимого лечения.

Комбинирование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и длительно действующих блокаторов Ca²⁺каналов является очень удачным для снижения влияния факторов риска и выраженности повреждений органов [6; 7].

Амлодипин (3-этил-5-метил-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат) – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового типа, используемый для лечения артериальной гипертензии.

Лизиноприл (1-[N²-[(S)-1-Карбокси-3-фенилпропил]-L-лизил]-L-пролина дигидрат) – это ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, который является лизиновым дериватом

эналаприла и используется для лечения гипертонии, хронической сердечной недостаточности и инфаркта миокарда.

К преимуществам комбинации амлодипина с лизиноприлом относятся высокая сопоставимость фармакокинетических профилей препаратов, обеспечивающих 24-часовой период действия, отсутствие конкурентного метаболизма в печени, возможность дополнительного комбинирования с другими лекарственными средствами (статины, нитраты, антиагреганты и др.), гидрофильность с низкой накопительной способностью в жировой ткани и большим эффектом у тучных больных. Наличие метаболической инертности и выраженных органопротективных свойств позволяет применять амлодипин и лизиноприл у больных артериальной гипертензией с сопутствующим метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью [5].

При разработке состава и технологии таблеток Де-Криз[®] ранее нами были проведены предварительные исследования по подбору вспомогательных веществ [4].

Материалы и методы

Для получения таблетированной лекарственной формы нами были проведены работы по изучению влияния влажности гранулята и давления прессования на характеристики таблеточной массы и готовых таблеток.

Определение насыпной плотности и сыпучести гранулятов проводили по общепринятым методикам [1; 2]. Влажность гранулятов определяли методом высушивания на анализаторе влажности HR-73 (фирмы «Меттлер Толодо»). Таблетки прессовали на лабораторном гидравлическом прессе с усилием прессования до 18 МПа.

Таблетки прессовали при следующих условиях: навеску гранулята с определенной влажностью массой 0,3 г помещали в матрицу таблеточного пресса диаметром 9 мм, выравнивали уровень и прессовали при давлении 3, 6, 9 и 12 МПа.

Качество таблеток по показателям распадаемость, прочность на сжатие и прочность на истирание проводили на приборах фирмы Erweka (Германия).

Результаты и их обсуждение

Оптимальная дозировка амлодипина и лизиноприла в таблетках, установленная в результате фармакологических исследований, составляет 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг, что предполагает введение в состав таблетки вспомогательных веществ (наполнителей). Изучение технологических свойств смеси субстанций амлодипина и лизиноприла (табл. 1) показало, что смесь субстанций амлодипина и лизиноприла обладает плохой сыпучестью, поэтому необходимо использование метода влажного гранулирования и введение в таблеточную массу связующих и антифрикционных веществ.

Таблица 1. Технологические свойства смеси субстанций амлодипина и лизиноприла

Характеристики, единицы измерения	Результаты
Остаточная влажность, %	4,69±0,19
Сыпучесть без вибрации, г/с	Отсутствует
Сыпучесть с вибрацией, г/с	1,718±0,248
Насыпная плотность, г/см ³	0,302±0,011
Прочность на истирание, %	99,37±0,86
Прочность на сжатие, Н	120,1±8,3
Распадаемость, с	148±16

Вспомогательные вещества в комплексе с амлодипином и лизиноприлом должны обеспечивать необходимые технологические показатели таблеточной массы (сыпучесть, насыпная плотность) и качества таблеток, в том числе распадаемость в течение установленного времени, достаточную механическую прочность.

При разработке оптимального состава и технологии таблеток Де-Криз[®] использовали математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 3×3 с применением в качестве факторов следующих вспомогательных веществ: лактоза, поливинилпирролидон низкомолекулярный, оксипропилметилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, крахмал картофельный, вода очищенная. Параметрами оптимизации служили сыпучесть, механическая прочность на сжатие и истирание, распадаемость и насыпная плотность.

На следующем этапе исследования были приготовлены модельные смеси составов с использованием вышеприведенных вспомогательных веществ. Содержание амлодипина и лизиноприла составляло 10 мг и 20 мг на одну таблетку массой 400 мг соответственно.

Анализ технологических характеристик таблеточных смесей модельных составов и качества полученных таблеток (табл. 2) показал, что все составы имеют отличную сыпучесть, хорошую насыпную массу, удовлетворяют требованиям по распадаемости и механической прочности на истирание. Таблетки составов 4, 5 и 8 являются не прочными. Наилучшим соотношением сыпучести, насыпной плотности, механической прочности, распадаемости обладает смесь модельного состава № 1. Сыпучесть таблеточной смеси без вибрации составила 9,015±0,171 г/с, насыпная плотность без уплотнения – 0,595±0,006 г/см³, насыпная плотность с уплотнением – 0,645±0,011 г/см³. Механическая прочность на сжатие и распадаемость полученных таблеток составила 49,7±3,2 Н и 74,5±6,5 с соответственно.

Таблица 2. Технологические характеристики таблеточных смесей модельных составов таблеток Де-Криз[®]

Состав	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/см ³	Механическая прочность	Распадаемость, с
--------	----------------	---------------------------------------	------------------------	------------------

	без вибр.	с вибр.	без упл.	с упл.	сжатие, Н	истирание, %	
1	9,015± 0,171	6,306± 0,246	0,595± 0,006	0,645± 0,011	49,7±3,2	99,57	74,5±6,5
2	8,864± 0,262	5,865± 0,238	0,600± 0,008	0,661± 0,008	54,3±5,0	99,41	87,2±38,6
3	8,577± 0,349	6,337± 0,126	0,556± 0,007	0,602± 0,008	58,4±1,9	99,77	155,5±18,9
4	8,864± 0,262	5,423± 0,244	0,600± 0,006	0,650± 0,014	34,0±1,5	99,34	65,3±23,8
5	5,036± 0,103	7,438± 0,294	0,586± 0,007	0,630± 0,008	30,2±2,2	99,64	69,2±17,5
6	8,089± 0,237	5,204± 0,219	0,573± 0,007	0,617± 0,008	42,3±1,8	99,34	63,3±29,8
7	8,613± 0,680	7,390± 0,292	0,590± 0,005	0,652± 0,007	43,7±3,8	99,57	139,2±31,9
8	8,948± 0,229	6,517± 0,253	0,609± 0,006	0,653± 0,013	32,7±2,5	99,44	43,3±9,9
9	8,965± 0,465	7,004± 0,241	0,586± 0,005	0,628± 0,004	43,8±3,0	99,37	68,5±41,1

Известно, что влажность оказывает непосредственное влияние на пластические свойства частиц – более влажные материалы, как правило, более пластичны. Присутствие свободной влаги на поверхности частиц способствует снижению трения при их сближении и одновременно между порошком и поверхностью матрицы. Это приводит к увеличению сыпучести порошков и снижению трения при выталкивании таблеток из матрицы. Одновременно поглощенная вода уменьшает поверхностную энергию кристаллов и увеличивает прилипание таблеток к поверхности матрицы и пуансонов и снижает их прочность [3].

Таким образом, влажность порошков является важным фактором для прессования таблеток, оптимизация которого позволяет увеличить производительность оборудования, повысить качество готовой продукции и снизить ее стоимость. В связи с этим нами изучено влияние относительной влажности и давления прессования на показатели качества таблеток и технологические свойства гранулятов. Нами были приготовлены модельные смеси выбранного состава с различной относительной влажностью и напрессованы таблетки при разном давлении. Полученные результаты представлены на рисунках 1-3 и в таблице 3.

Таблица 3. Технологические характеристики таблеток модельных смесей состава № 1 при различном давлении прессования

Давление прессования, МПа	Механическая прочность		Распадаемость, с
	на сжатие, Н	на истирание, %	
3,0	44,5±1,3	99,47	67,2±8,7
6,0	85,9±3,3	99,69	116,3±8,7

9,0	135,5±3,5	99,72	203,8±27,0
12,0	166,8±7,5	99,91	325,0±27,7

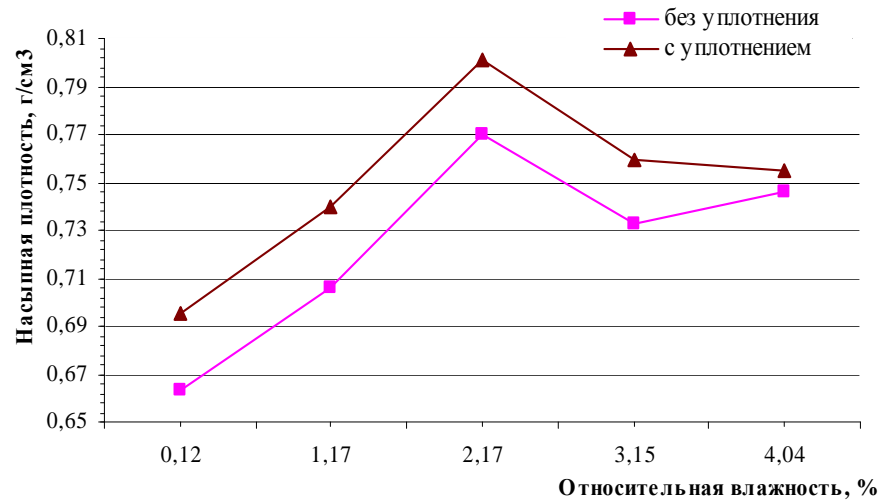


Рис. 1. Влияние относительной влажности модельных составов таблеток на насыпную ПЛОТНОСТЬ

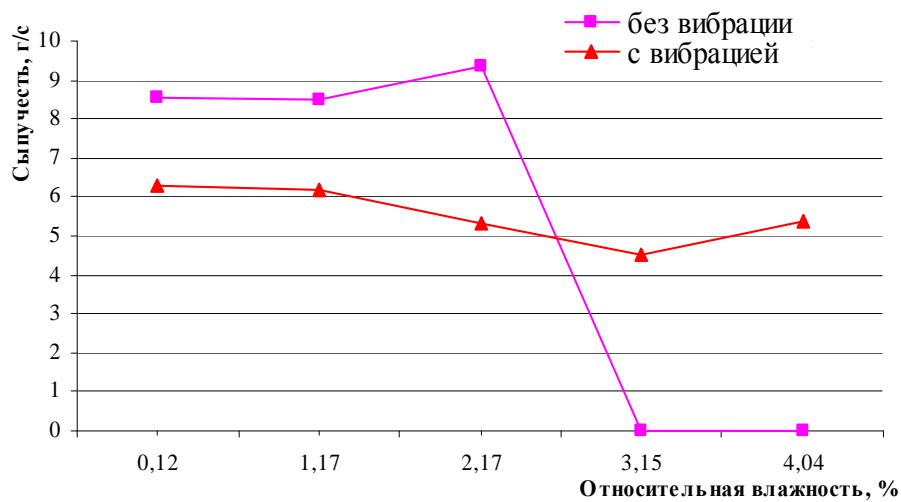


Рис. 2. Влияние относительной влажности модельных составов таблеток на сыпучесть

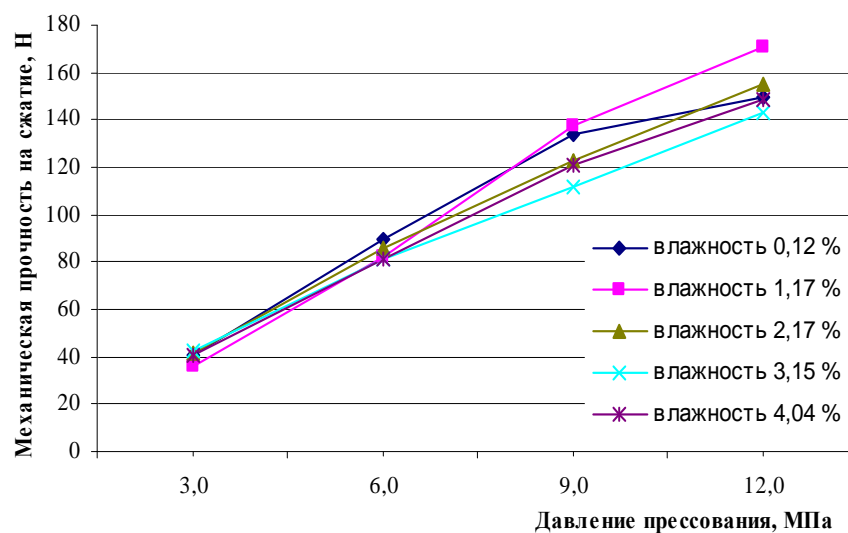


Рис. 3. Влияние относительной влажности и давления прессования модельных составов таблеток на механическую прочность на сжатие

Анализ данных зависимости технологических показателей гранулятов модельных смесей состава № 1 от влажности показал, что оптимальная влажность гранулята таблеточной смеси составляет 2%. При этом сыпучесть таблеточной смеси без вибрации составляет $9,373 \pm 0,314$ г/с, а насыпная плотность без уплотнения - $0,770 \pm 0,012$ г/см³.

Характеристики таблеток при различном давлении прессования показывают, что давление прессования в выбранных интервалах не оказывает существенного влияния на технологические показатели таблеток. Увеличение механической прочности на сжатие при увеличении давления прессования увеличивает и время распадаемости таблеток, но по показателю «Распадаемость» таблетки укладываются в допустимые пределы ГФ XI.

Выводы

На основании метода латинского квадрата подобран оптимальный состав и разработана технология таблеток Де-Криз[®], получаемых методом влажного гранулирования. Таблетки обладали хорошим внешним видом и имели удовлетворительные показатели качества и были рекомендованы к дальнейшему изучению для получения таблеток Де-Криз[®] 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг.

Список литературы

1. Белоусов В.А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В.А. Белоусов, М.Б. Вальтер. - М. : Медицина, 1980. – 216 с.

2. Вальтер М.Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М.Б. Вальтер, О.Л. Тютенков, Н.А. Филипин. - М. : Медицина, 1982. – 208 с.
3. Жуйкова Н.Н. Влияние влажности на прессование фармацевтических порошков / Н.Н. Жуйкова, О.О. Саблина, А.С. Гаврилова // Хим.-фармацевт. журн. - 2009. - № 1. - С. 44-46.
4. Иванцов Е.Н. Изучение факторов, влияющих на качество таблеток Де-Криз[®] / Е.Н. Иванцов, М.П. Чугунова // Актуальные вопросы современной медицины : тезисы докл. Всерос. конф. с междунар. участием (Иркутск, 22-24 апр. 2013 г.). – Иркутск, 2013. – С. 410.
5. Савенков М.П. Пути повышения эффективности лечения больных артериальной гипертензией // Consilium Medicum. – 2005. – № 7 (5). – С. 3-6.
6. Okin R.M. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events // JAMA. - 2004. – Vol. 292. – P. 2324-2349.
7. Tedesco M.A. Effects of monotherapy and combination therapy on blood pressure control and target organ damage: a randomized prospective intervention study in a large population of hypertensive patients // J. Clin. Hypertens. - 2006. - № 8. - P. - 634-641.

Рецензенты:

Алексеева И.В., д.фарм.н., доцент, проректор по учебно-воспитательной работе, профессор кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь.

Гейн Л.Ф., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой бионеорганической химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера», г.Пермь.