

1 – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

2 – ООО «Консорциум-Пик», 125047, Россия, г. Москва, Оружейный пер., 25, стр. 1

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2/4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia

2 – LLC Consortium-Pik, 25/1, Oruzheyny pereulok, Moscow, 125047, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: zarpchel@yandex.ru

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ, МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Ж.М. Козлова¹, С.О. Пчелинцев^{1*}, Э.Р. Халикова¹, П.Г. Заболотная¹, М.Н. Маслова¹, Г.А. Ким²

Резюме. В статье представлены результаты сравнения технологических характеристик масс для таблетирования и готовых твердых лекарственных форм, полученных с использованием современных комбинированных вспомогательных веществ. Изучены такие технологические показатели, как сыпучесть, насыпная плотность. Методом прямого прессования получены таблетки, диспергируемые в ротовой полости. Критериями оценки качества служили такие показатели, как внешний вид, средняя масса, прочность на раздавливание и истирание, распадаемость.

Ключевые слова: ородиспергируемые таблетки, вспомогательные вещества, амлодипина никотинат.

THE USE OF MODERN COMBINED ADDITIVE AGENTS FOR DIRECTLY COMPRESSED ORODISPERSIBLE TABLETS

Z.M. Kozlova¹, S.O. Pchelintsev^{1*}, E.R. Khalikova¹, P.G. Zabolotnaya¹, M.N. Maslova¹, G.A. Kim²

Abstract. The article describes the comparison results of the compression mass technological characteristics and quality profile of dosage forms produced with the use of modern combined additive agents. Technological parameters such as the flowability and bulk density of the compositions were analyzed. Orodispersible tablets were produced by direct compression. The quality of the tablet compositions was investigated in terms of appearance, average tablet weight, friability, hardness and disintegration.

Keywords: orodispersible tablets, additive agents, amlodipine nicotinate.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время создание таблеток, диспергируемых в ротовой полости, является интенсивно развивающимся направлением на фармацевтическом рынке в связи с возможностью использования у пациентов, испытывающих трудности при проглатывании таблеток, капсул и жидкостей: детей, пожилых, обездвиженных больных, а также пациентов, страдающих онкологическими, психическими, аллергическими и иными заболеваниями [1].

По физической структуре таблетки, диспергируемые в ротовой полости, представляют собой пористое тело, при погружении в жидкость (слюну) которого последняя проникает во все капилляры, пронизывающие таблетку [2]. В этой связи использование в технологии получения таблеток современных, хорошо растворимых вспомогательных веществ способствует их быстрой распадаемости (диспергации) и, соответственно, всасыванию лекарственного вещества в ротовой полости [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили составы для таблетирования, таблетки амлодипина никотината, диспергируемые в ротовой полости. Составы были получены с использованием современных комбинированных вспомогательных веществ, выбранных с учетом требований к готовой лекарственной форме и технологических характеристик субстанции [4].

При разработке оптимального состава в качестве вспомогательных веществ использовали:

- Prosolv® ODT (JRS Pharma, Германия) – инновационный продукт, готовый к использованию, предназначенный для получения орально дезинтегрирующих таблеток по матричной технологии. Является уникальным сочетанием растворимых и нерастворимых компонентов с использованием PROSOLV-технологий. Обладает хорошими текучестью и характеристиками смешивания, а также высокой прессуе-

мостью. Не требует добавления дополнительных наполнителей и дезинтегрантов [5].

- **Pearlitol® Flash** – Mannitol (Roquette, Франция) – смесь маннитола и крахмала, предназначенная для получения быстродиспергируемых таблеток. Обладает высокой прессуемостью, позволяет получить таблетки с гладкой поверхностью. При растворении во рту имеет приятную кремовую текстуру и слегка сладкий вкус. Не требует дополнительного использования супердезинтегрантов [6].
- **Pearlitol® 200 SD** – Mannitol (Roquette, Франция) – специальный вид маннитола, разработанный для получения таблеток, диспергируемых в ротовой полости. Обладает хорошей физической и химической стабильностью, что важно при включении в состав нестабильных субстанций. Также обладает хорошей сыпучестью, высокой прессуемостью и приятным сладким вкусом [6].
- **Аэросил А-300** (Evonik Degussa AG, Германия) – очень легкий порошок белого цвета с выраженными адсорбционными свойствами. Имеет высокую химическую стойкость к воздействию многих химических реагентов. Применяется как антифрикционное средство, лубрикант, разрыхляющий агент [7].
- **Магния стеарат Tablube®** (Nitika, Индия) – тонко измельченный белый порошок, слегка мыльный на ощупь. Применяется как лубрикант, антифрикционное средство. Улучшает сыпучесть порошков [8].

В качестве действующего вещества использовали субстанцию амлодипина никотината, полученную в качестве опытной серии компанией ООО «ПИК-Фарма ХИМ». Амлодипина никотинат обладает вазодилатирующим, гипотензивным, антиангинальным, спазмолитическим действием, усиливает кровоснабжение мозга при ишемическом и геморрагическом поражениях, что было подтверждено в исследовании *in vivo* [9].

Амлодипина никотинат представляет собой белый аморфный порошок со слабым специфическим запахом, обладающий горьким вкусом. Малорастворим в воде, растворим в метаноле и этаноле. Имеет неоднородный фракционный состав, пластинчатую форму кристаллов, низкую насыпную плотность и обладает плохой сыпучестью. Влажность субстанции составляет 0,1% (при норме не более 0,5% в соответствии с проектом нормативной документации компании).

Для определения технологических характеристик полученных масс для таблетирования и готовой лекарственной формы использовались следующие методики.

Степень сыпучести порошков оценивали с помощью прибора ERWEKA GTL по методике, описанной в ГФ XIII (ОФС 1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков»). Результаты среднего значения степени сыпучести для каждой серии представлены в таблице 3.

Внешний вид и вкус таблеток определяли органолептически.

Средняя масса таблетки определялась по методике, описанной в ГФ XIII (ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм»). Результаты представлены в таблице 3.

Прочность на истирание определялась при помощи прибора ERWEKA TAR по методике, описанной в ГФ XIII (ОФС 1.4.2.0004.15 «Истираемость таблеток»). Результаты представлены в таблице 3.

Тестер определения истираемости TAR, ERWEKA



Тестер сыпучести GTL, ERWEKA

Прочность таблеток на раздавливание изучалась с помощью прибора Erweka TBH 125 по методике, описанной в ГФ XIII (ОФС 1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание»). Таблетку, поставленную на ребро, сжимали до разрушения. Измерения проводили для 10 таблеток. Результаты представлены в таблице 3.

Изучение распадаемости проводилось с помощью прибора Erweka ZT 720 по методике, описанной в ГФ XIII (ОФС 1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул»). Результаты представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

Таблетки амлодипина никотината, диспергируемые в ротовой полости, получены на таблеточном прессе Erweka EP-1 при установленном ранее давлении прессования 5,2–5,5 кН (пуансоны D=13 мм). Номинальная масса таблеток 500 мг.

При разработке оптимального состава и технологии получения таблеток, диспергированных в ротовой полости, использовали следующее оборудование:



Таблеточный пресс EP-1, ERWEKA



Тестер растворения ZT 720, ERWEKA



Лабораторный смеситель AR 403 V-Mixer VB-3, ERWEKA

- лабораторный смеситель AR 403 V-Mixer VB-3 (Erweka GmbH, Германия);
- тестер сыпучести GTL (ERWEKA GmbH, Германия);
- тестер растворения ZT 720 (ERWEKA GmbH, Германия);
- тестер прочности TBH 125 (ERWEKA GmbH, Германия);
- тестер определения истираемости TAR (ERWEKA GmbH, Германия);
- таблеточный пресс EP-1 (ERWEKA GmbH, Германия);
- аналитические весы ED 153 (концерн Sartorius, Германия);
- аналитические весы ED 8201 (концерн Sartorius, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день на рынке имеется большое количество различных вспомогательных веществ, позволяющих получить составы, подходящие для ородиспергируемых лекарственных форм. Большинство производителей вспомогательных веществ ведут разработки по созданию комбинированных вспомогательных веществ, позволяющих значительно облегчить процесс получения масс для таблетирования

благодаря сокращению количества технологических операций или времени на их осуществление [2, 4]. Подобные решения предоставляют возможность использования готовых комбинаций вспомогательных веществ в технологии прямого прессования, даже при введении субстанции, характеризующейся плохой сыпучестью или прессуемостью.

При разработке оптимального состава таблеток амлодипина никотината, диспергируемых в полости рта, учитывали физико-химические и технологические свойства субстанции амлодипина никотината, а также возможность использования различных комбинированных вспомогательных веществ, таких как Prosolv® ODT, Pearlitol® Flash – Mannitol, Pearlitol® 200 SD – Mannitol. Данные композиции позволяют использовать минимальные количества вводимых дополнительно вспомогательных веществ или не использовать их. Разработанные составы представлены в таблице 1.

В состав 1 дополнительно не вводили скользящие вещества и разрыхлители, поскольку Prosolv® ODT является готовой смесью, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния, маннитола, фруктозы, кросповидона в пропорции, являющейся собственной разработкой компании-производителя.

В состав 2 и 3 дополнительно вводили аэросил А-300 и магния стеарат Tablube® в количестве по 0,5%.

Составы были получены путем смешивания компонентов в лабораторном смесителе в течение 5 мин. Оценку качества полученных масс для таблетирования проводили по следующим показателям: сыпучесть, насыпная плотность и объемная масса, а также рассчитывали индексы Hausner и Carr's. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Высокое значение индекса Carr's указывает на хорошую способность порошка к сжатию, в то время как индекс Hausner определяет сыпучесть порошка. Значения индекса Carr's должны быть более 20%, а коэффициента Hausner – не более 1,26. Как видно из



Тестер прочности TBH 125, ERWEKA

полученных результатов, массы всех составов имеют удовлетворительные по значению технологические характеристики, позволяющие использовать метод прямого прессования.

Таблица 1.

Разработанные составы смесей для таблетирования

Вещество	Состав, количество, мг			Производитель
	№ 1	№ 2	№ 3	
Амлодипина никотинат	10,0	10,0	10,0	ООО «ПИК-Фарма ХИМ»
Prosolv® ODT	490,0	–	–	JRS Pharma
Pearlitol® Flash – Mannitol	–	485	–	Roquette
Pearlitol® 200 SD – Mannitol	–	–	485	Roquette
Аэросил А-300	–	2,5	2,5	Evonic Degussa
Магния стеарат Tablube®	–	2,5	2,5	Nitika
Общая масса, мг	500,0	500,0	500,0	

Таблица 2.

Основные технологические показатели полученных смесей для таблетирования

Показатель	Состав 1	Состав 2	Состав 3
Сыпучесть, г/с; диаметр отверстия воронки 10 мм	4,5±0,3	4,0±0,3	6,2±0,4
Насыпная плотность, г/мл	0,62±0,05	0,52±0,05	0,47±0,04
Объемная масса, г/мл	0,77±0,05	0,64±0,05	0,57±0,04
Индекс Hausner	1,25	1,23	1,21
Индекс Carr's, %	25	23	21

Оценку качества готовой лекарственной формы проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII (ОФС 1.4.1.0015.15 «Таблетки») и PhEur 8th Edition по следующим показателям: внешний вид, средняя масса

таблетки, прочность на истирание и на раздавливание, распадаемость. Все таблетки с диаметром 13 мм были белого цвета с фаской и риской, без сколов и трещин. Полученные результаты испытаний приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы, полученные таблетки соответствуют требованиям ГФ XIII к лекарственной форме. Несмотря на то, что показатель «Прочность на раздавливание» имеет результаты ниже рекомендуемых в ГФ XIII, соответствие по показателю «Прочность на истирание» подтверждает достаточную прочность полученных таблеток для всех составов [10].

Таблица 3.

Показатели качества полученных таблеток амлодипина никотината, диспергируемых в ротовой полости

Показатель	Норма	Состав 1	Состав 2	Состав 3
Средняя масса таблетки, мг	500±5%	501±0,5%	502±0,5%	499±0,4%
Прочность на истирание, %	Не менее 97%	99,8±0,1	98,9±0,5	99,2±0,3
Прочность на раздавливание, Н	Не менее 50	43±2	37±3	33±2
Распадаемость, с	Не более 180	33±3	23,5±1,5	16,5±1,5

Одним из наиболее важных показателей качества таблеток, диспергируемых в ротовой полости, является «Время распадаемости». В ГФ XIII не описаны требования к показателю для ородиспергируемых таблеток. Однако в соответствии с требованиями PhEur 8th Edition время распадаемости для лекарственной формы не должно превышать 3 мин (180 с) [11]. Результаты исследования полученных таблеток представлены на рисунке 1.

Результаты исследования показывают, что все полученные таблетки соответствуют требованиям по данному показателю. Однако время распадаемости для состава 3 составляет 16 с, что значительно меньше, чем у составов 2 и 1.

Для таблеток, диспергируемых в ротовой полости, также важным показателем является вкус [12]. В изучаемые составы не вводили дополнительно коррективы вкуса, поскольку вспомогательные вещества, используемые при разработке составов (Prosolv® ODT, Pearlitol® Flash, Pearlitol® 200 SD) в количестве 97-98% от массы таблетки, обладают сладковатым вкусом и создают приятное скользящее ощущение при смачивании в ротовой полости.

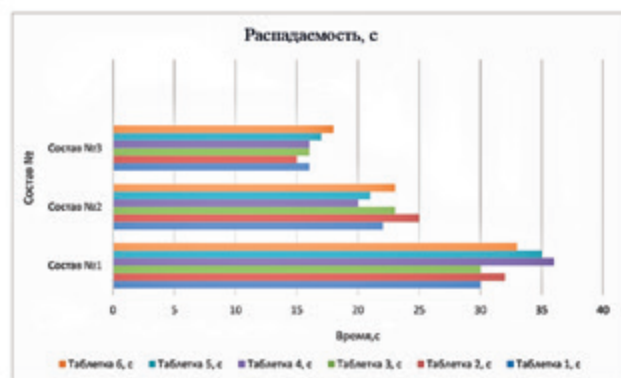


Рисунок 1. Время распадаемости полученных таблеток амлодипина никотината, диспергируемых в ротовой полости

Вкус таблеток оценивался органолептически.

В результате эксперимента установлено: наиболее сладким вкусом обладают таблетки состава 3 (вкус сладкий, с едва заметным горьковатым привкусом). В таблетках состава 1 и 2 горечь ощущалась в большей степени.

Таким образом, наиболее удобным для получения таблеток с технологической точки зрения является состав 1, поскольку не требует введения дополнительных вспомогательных веществ. Тем не менее при использовании Prosolv® ODT не достигаются необходимые органолептические свойства и готовые таблетки имеют выраженный горьковатый вкус, что требует введения в состав корригентов. Известно, что корригенты вкуса имеют ряд противопоказаний у некоторых групп пациентов. Отсюда следует, что введение корригентов не только увеличит количество технологических операций, но и ограничит возможность применения лекарственного средства для некоторых групп пациентов [1, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны составы для таблеток амлодипина никотината, диспергируемых в ротовой полости, с использованием современных комбинированных вспомогательных веществ; рассмотрено влияние вспомогательных веществ на технологические характеристики смеси для таблетирования; изучено влияние вспомогательных веществ на показатели качества готовой лекарственной формы.

Установлено, что все исследуемые вспомогательные вещества позволяют методом прямого прессования получить таблетки, которые соответствуют требованиям ГФ XIII издания и PhEur 8th Edition к данной лекарственной форме. Однако наиболее предпочтительным является состав 3, поскольку не требует доработки для коррекции вкуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р.И. Мустафин, В.Р. Гарипова, Ф. Селмин, Ф. Цилуэро. Диспергируемые в ротовой полости лекарственные формы (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 4(13). С. 34–38.
2. К.В. Алексеев, С.А. Кедик, Е.В. Блынская, В.К. Алексеев, Н.В. Масленникова. Фармацевтическая технология. Таблетки: учебное пособие / Под ред. С.А. Кедика. – М.: ИФТ, 2015. 672 с.
3. Ж.М. Козлова, П.Г. Заболотная, М.Н. Маслова. Быстродиспергируемые оральные системы доставки // Новая наука: от идеи к результату. Сборник статей Международной научно-практической конференции. 2015. С. 75–77.
4. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, Н.Б. Деминой, И.Е. Шохина, О.В. Новожилова, А.П. Мешковского, О.Р. Спицкого. – М.: Перо, 2015.
5. JRS PHARMA Website. URL: http://www.jrspharma.com/pharma_en/ (дата обращения 27.01.2016).
6. ROQUETTE CORPORATE Website. URL: <http://www.roquette.com/> (дата обращения 27.01.2016).
7. EVONIK INDUSTRIES Website. URL: <http://corporate.evonik.com/en/Pages/default.aspx> (дата обращения 27.01.2016).
8. NITIKA Pharmaceutical Specialities Pvt. Ltd. Website. URL: <http://www.nitikapharma.com/> (дата обращения 27.01.2016).
9. Т.С. Ганьшина, Г.А. Ким, А.В. Гнездилова, И.Н. Курдюмов, Р.С. Мирзоян. Влияние S-амлодипина никотината на мозговое кровообращение крыс в условиях ишемического и геморрагического поражений мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. № 77(9). С. 3–7.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. II. – М.: ФЭМБ, 2015. 215 с.
11. European Pharmacopoeia. 8th ed. 2016 (8.8). С. 811.
12. Н.Б. Демина, М.Н. Анурова, Т. Асфура. Разработка рецептуры и технологии таблеток с экстрактом босвеллии // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 3(4). С. 12–20.