



ФАРМАЦИЯ

УДК 615.015.154

К ВОПРОСУ О СТРУКТУРНО МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ

**А.В. ПАНТЮХИН¹, Э.Ф. СТЕПАНОВА²
А.Ю. ПЕТРОВ³, С.А. ГЛАВАТСКИХ³
М.А. ГОФЕНБЕРГ³**

*¹Саратовский
государственный
медицинский
университет
им. В.И. Разумовского*

*²Пятигорская
государственная
фармацевтическая академия*

*³Уральская государственная
медицинская академия*

e-mail: pav74@yandex.ru

Для известного неролептика азалеπτина разработана технология таблеток с пролонгированным действием. Таблетки получали путем добавления композиционного полимерного носителя КПН-1, в качестве увлажнителя при влажном гранулировании использовались растворы крахмала, поливинилпирролидона, сахарозы 20% и 50%. Качество гранулята определялось на основании технологических и реологических исследований. С точки механической стабильности, гранулы, полученные с использованием в качестве увлажнителя раствора сахарозы обладают большей способностью к течению, чем гранулы, полученные с помощью раствора ПВП. В проведенном исследовании доказано, что с помощью реологических исследований таблетлируемой массы можно предположить способность гранул к сохранению формы, течению, что непосредственно влияет на качество таблеток.

Ключевые слова: азалеπτин, таблетирование, пролонгированные таблетки.

Одной из наиболее важных задач современной фармацевтической технологии является создание лекарственных форм, способствующих повышению биологической доступности лекарственных средств и снижению побочного действия. Это достигается различными способами, среди которых можно выделить использование специальных вспомогательных веществ и технологических приемов. Одним из способов снижения побочных реакций является контролируемое высвобождение действующих веществ из лекарственной формы, а именно пролонгирование высвобождения. Общий рост номенклатуры пролонгированных лекарственных препаратов, зарегистрированных в России, в последнее время наблюдался в основном за счет импортных поставок. Это связано с тем, что их создание требует не только специальной технологии и оборудования, но и разработки научно-обоснованной методологии производства. В настоящий момент в России появились возможности решения указанной проблемы благодаря развитию производственной базы фармацевтических заводов, расширения номенклатуры вспомогательных веществ [2, 5, 7]. Однако в расширении производства и номенклатуры пролонгированных лекарственных форм имеется ряд нерешенных вопросов. Учитывая это, наиболее актуальным направлением становится теоретическое обоснование и разработка практических рекомендаций по выбору оптимального состава вспомогательных веществ, технологий производства. Важными аспектами, требующим теоретического обоснования, являются разработка способов оценки технологического качества таблетлируемых масс, а также возможности введения лекарственных веществ в лекарственную форму в зависимости от их физико-химических свойств. Существующие технологические подходы к созданию пролонгированных таблеток не всегда могут быть успешными, так как порой не учитывают многогранности их состава и направ-

ленности фармакологического действия. Все это свидетельствует о том, что разработка методологии создания пролонгированных лекарственных форм является актуальной проблемой фармацевтической науки и практики. Ее решение позволит внедрить в производство современные высокоэффективные лекарственные средства, значительно расширить их номенклатуру, обогатить современное фармацевтическое производство новыми технологиями и оборудованием [8, 9, 10].

Весьма актуально создание пролонгированных таблеток для средств влияющих на ЦНС, т.к. некоторые из них применяются достаточно продолжительное время. Азалептин является известным и часто назначаемым в клинической практике нейролептиком, обладающим еще седативной активностью. Азалептин применяют при галлюцинозоторно-бредовых состояниях, шизофрении, маниакальном синдроме, психомоторном возбуждении и других заболеваниях.

Объекты и методы исследования. Азалептин ФС 42-2803-91, композитный полимерный носитель (КПН-1) ВФС 42-1840-88 представляющий собой мелкодисперсный аморфный порошок белого цвета со специфическим запахом, легко растворимый в метиловом и этиловом спирте, 0,1 Н. растворе натрия гидроксида., сахара, кальция стеарат, поливинилпролидон (ПВП). Определение подлинности азалептина спектрофотометрически при длине волны от 220 нм до 350 нм максимумы поглощения 240±2 нм и 294±2 нм, минимум при 225±2 нм. Количественное определение по оптической плотности раствора азалептина в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной по сравнению с РСО азалептина при длине волны 240 нм, раствор сравнения 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Определение высвобождения *in vitro* азалептина из разработанных таблеток пролонгированного действия «Азапек» и таблеток азалептина 0,2 определяли на приборе «Эрвека». Средой растворения служил 0,1 раствор кислоты хлористоводородной, объем 1000 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин, температура 37±2°C. Забор проб проводили через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 и 24 часа, восполняя отобранный объем растворителем. Пробы по 2 мл доводили растворителем до 50 мл, фильтровали через бумажный фильтр. Количественное определение азалептина определяли спектрофотометрически при длине волны 240±2 нм.

Результаты исследования и обсуждение. Для получения таблеток «Азапек» пролонгированного действия с азалептином использовался композиционный полимерный носитель КПН-1. В качестве увлажнителя при влажном гранулировании использовались растворы крахмала, поливинилпирролидона, сахарозы 20% и 50% [1, 3, 4, 6]. Состав и технологические свойства гранулята и таблеток приведены в табл. 1.

Таблица 1

Состав и технологические свойства гранулята и таблеток азалептина

Состав таблеток	Сыпучесть, г/сек	Угол естественного скола, гр	Прочность, Н	Сила выталкивания МПа
Состав № 1: Азалептин - 0,2; КПН - 0,15; Р-р ПВП 10%	0,336	35,2	41,82	510,2
Состав № 2: Азалептин - 0,2; КПН - 0,15; Р-р крахмала 50%	0,234	35,4	107,33	570,2
Состав № 3: Азалептин - 0,2; КПН - 0,15; Р-р сахарозы 20%	0,185	27,9	124,34	1175,7
Состав № 4: Азалептин - 0,2; КПН - 0,15; Р-р сахарозы 50%	0,121	25,8	143,67	1542,1

Таблетки прессовали используя комплект пресс инструмента диаметром 9 мм, давление прессования 120 МПа. Степень высвобождения азалептина из таблеток в течении 6 часов приведена на рис. 1.

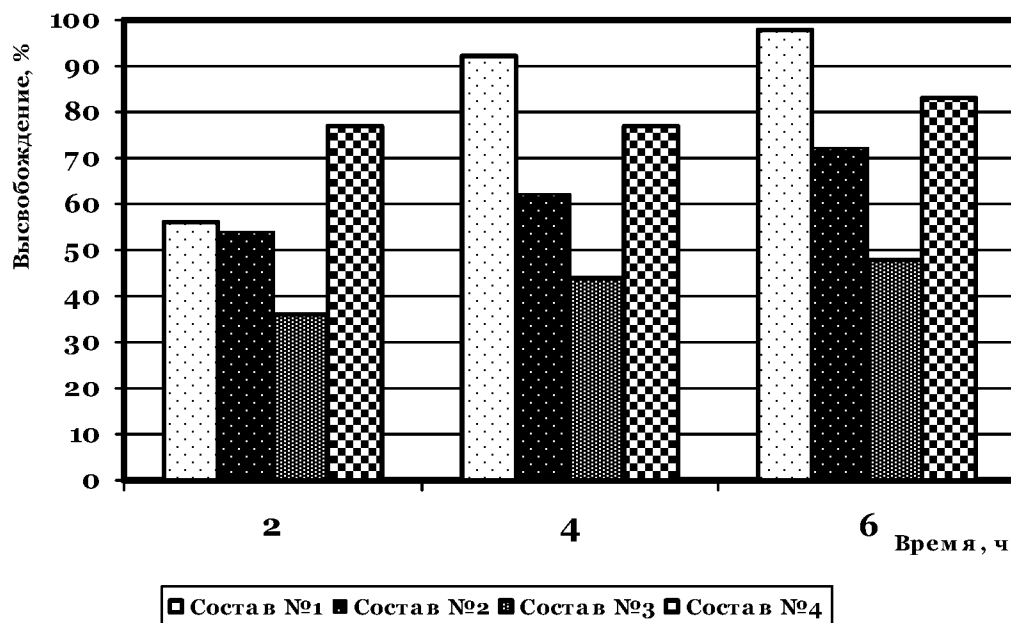


Рис. 1. Зависимости высвобождения азалептина

На рис. 1 отражена зависимость высвобождения азалептина из таблеток полученных с предварительным гранулированием с использованием различных увлажнителей. Полученные данные свидетельствуют о том, что наибольшей степенью высвобождения в течение 6 часов обладают таблетки состава №2 с предварительным влажным гранулированием раствором крахмала. Медленнее высвобождение происходит в таблетках, полученных с увлажнителем в виде 20% раствора сахарозы, которые выбраны для дальнейших исследований и получили название «Азапек». Динамика высвобождения азалептина из таблеток «Азапек» в течении 24 часов приведена на рис. 2.

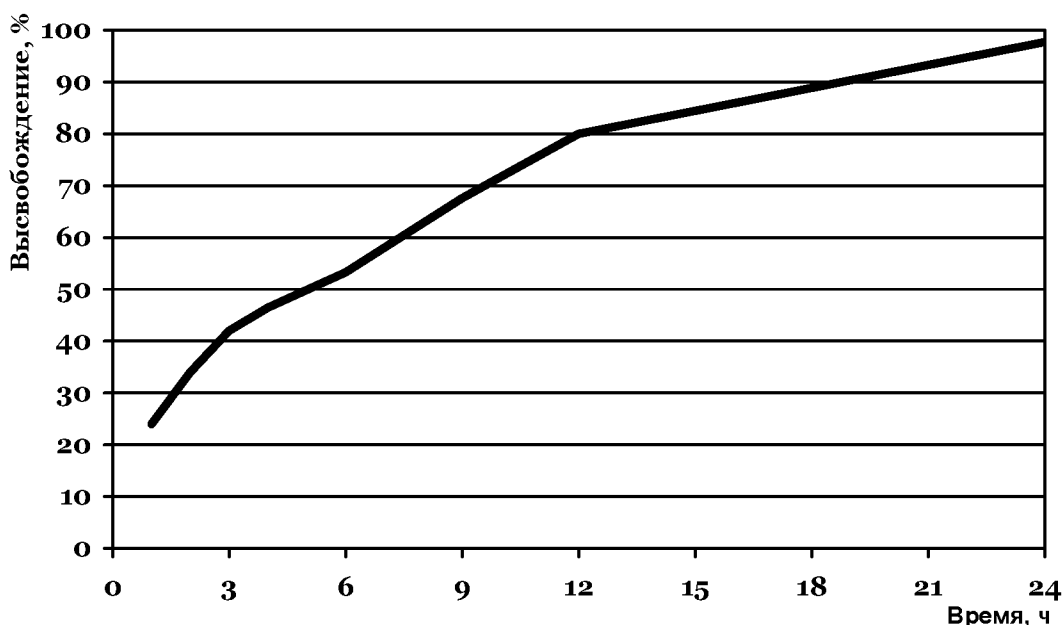


Рис. 2. График зависимости степени высвобождения азалептина из таблеток азапек.

Как видно из рис. 2 азалептин относительно равномерно высвобождается из таблеток в течение суток. Половина дозы препарата высвобождается в течении первых 4-6 часов, вторая половина в последующее время.

С целью оптимизации количества увлажнителя и оценки способа грануляции нами приготовлены модельные грануляты путем совместного гранулирования с различным количеством увлажнителя – раствора сахарозы 20%. Установления оптимального количества гранулирующего раствора проводилось с помощью реологических исследований на приборе Реотест 2 (Германия) с конус пластинчатым устройством. Определялось начальное напряжение сдвига гранулятов с различным количеством увлажнителя рис. 3.

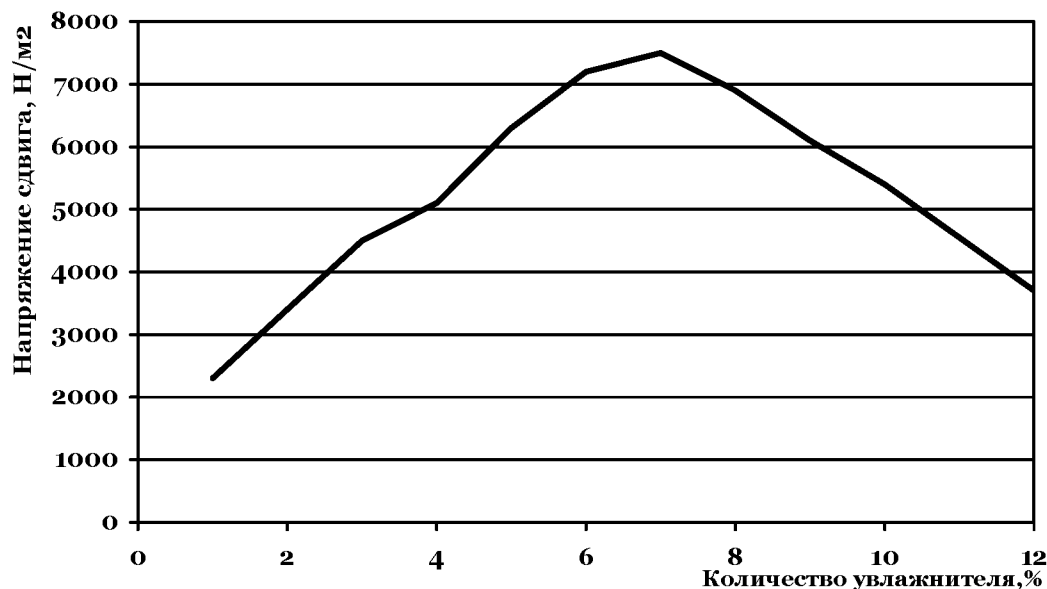


Рис. 3. Зависимость начального напряжения сдвига от количества увлажнителя

Количество 20% раствора сахарозы от 6% до 8% является оптимальным для увлажнения гранулята. Гранулят имеет вид пластичной однородной массы, легко гранулируется, гранулы имеют равномерный фракционный состав. При увеличении количества увлажнителя гранулируемая масса становится липкой и расплывчатой, от недостатка увлажнителя гранулят неоднороден, комкуется и рассыпается. Гранулировали сквозь пластину с отверстиями с диаметром 3 мм, сушили в сушильном шкафу при температуре не выше 50°C, повторно гранулировали сквозь сито с диаметром отверстий 1,5 мм. Структурно-механические свойства гранулятов, полученных растворов сахарозы и раствора ПВП изучали на ротационном вискозиметре. Анализируемый образец в количестве около 20 г помещали в измерительное устройство, термостатировали 0,5 ч при 200 С. Затем конус вращали в измерительном устройстве при последовательно увеличивающихся скоростях сдвига, регистрируя показания прибора на каждой ступени. Разрушение структуры проводили при вращении с максимальной скоростью в течении 10 мин, после чего регистрировали показания на каждой ступени при их уменьшении.

Для изучения тиксотропных свойств строили кривые кинетики деформации всех исследуемых систем в координатах: скорость сдвига – напряжение сдвига в области изменения градиентов скорости течения от малых к большим и от больших к малым рис. 4.

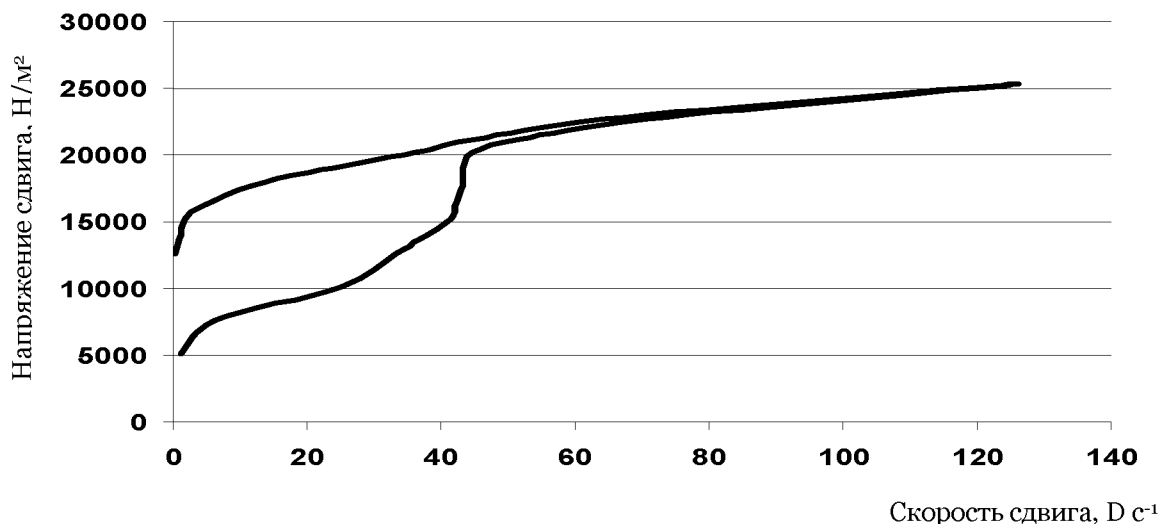


Рис.4. Реограмма течения гранул полученных с помощью раствора ПВП

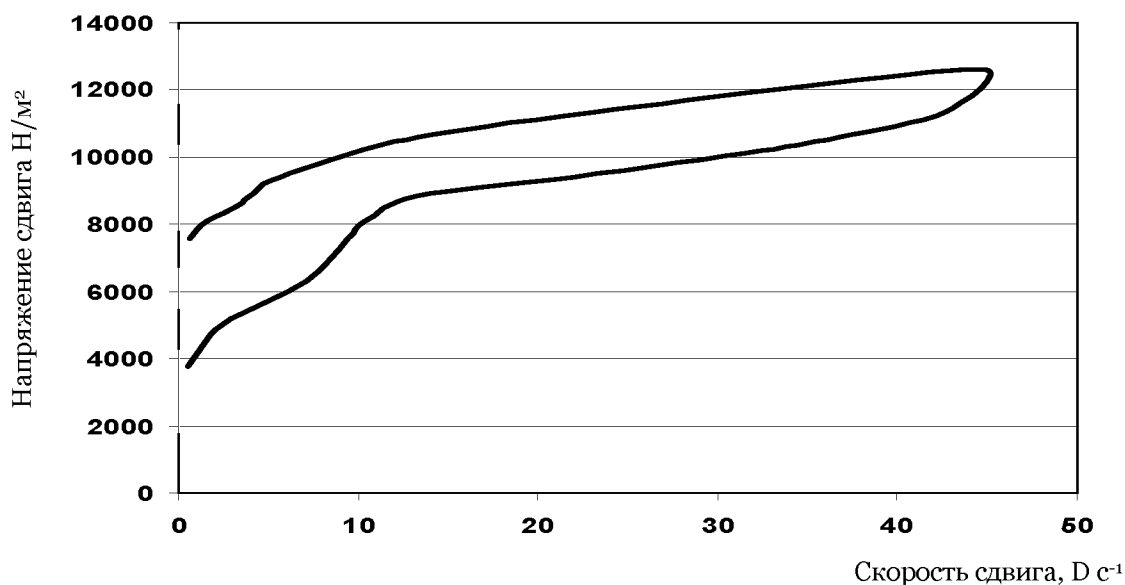


Рис. 5. Реограмма течения гранул полученных с помощью раствора сахарозы

Наличие восходящих и нисходящих кривых петель гистерезиса указывает на то, что исследуемые образцы обладают тиксотропными свойствами [1]. Построенные кривые течения подтверждают, что исследуемые образцы являются структурированными системами. Причем с точки механической стабильности, гранулы полученные с использованием в качестве увлажнителя раствора сахарозы обладают большей способностью к течению, чем гранулы полученные с помощью раствора ПВП, что согласуется с углом естественного скоса. Наличие выраженной петли гистерезиса на реограмме течения гранул с ПВП свидетельствует о легком разрушении системы, т.е. гранулы легко разрушаются.

Таким образом с помощью реологических исследований таблетированной массы можно предположить способность гранул к сохранению формы, течению, что непосредственно влияет на качество таблеток.

Литература

1. Андрианов, Е.И. Методы определения структурно-механических характеристик порошкообразных материалов / Андрианов Е.И. – М.: Химия, 1982. – 255 с.

2. Кузнецов, А. В. Экспериментально-теоретическое обоснование выбора способа пресования и вспомогательных веществ в технологии таблетированных лекарственных форм: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.01 / Кузнецов А. В. – Пятигорск, 2003. – 48 с.
3. Оценка реологических свойств мазей с липоевой кислотой Н.М. Насыбуллина [и др.] *Фундаментальные исследования*. 2005. № 8. – С. 40-41.
4. Пантюхин, А.В. Разработка оптимальной технологии и исследование процесса микрокапсулирования гидрофобных веществ./ А.В. Пантюхин // *Вестник воронежского государственного университета, серия химия биология фармация*. – 2006. – №2 – С. 338-339.
5. Пантюхин, А.В. Гетерогенные наносистемы в технологии биологически активных добавок (Сообщение 1) /А.В. Пантюхин, А.А. Архангельская // *Современные проблемы науки и образования*. – 2010. – №6. – с. 3.
6. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова [и др.] // *Хим.-фармац. журн.* – 2005. – Т.1, №1. – С. 22-27.
7. Степанова, Э.Ф. Разработка и исследование твердых лекарственных форм с повышенной биодоступностью / Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко // *Современные наукоемкие технологии*. 2004. № 1. – С. 47.
8. Шевченко, А.М. Обоснование выбора вспомогательных веществ для производства шипучих таблеток дротаверина гидрохлорида / А.М. Шевченко // *Успехи современного естествознания*. – 2003 г. – №1. – С.68-72.
9. Шевченко, А.М. Основные направления и перспективы развития технологии корригированных препаратов в отечественном фармацевтическом производстве / А.М. Шевченко, И.Н. Андреева, Э.Ф. Степанова // *Успехи современного естествознания*. – 2004. – №1. – С. 99-100.
10. Bioaccessibility And Pharmacokinetics Of Calcium Hydroxybutyrate Tablets / N.M. Nasybullina[et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1998. Т. 32. № 6. С. 290-292.

TO THE ISSUE OF STRUCTURALLY MECHANICAL PROPERTIES IN FIRM DISPERSIONS

A.V. PANTJUHIN¹
E.F. STEPANOVA²
A.Yu. PETROV³
S.A. GLAVATSKI³
M.A. HOFFENBERG³

¹⁾ *Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky*

²⁾ *Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy*

³⁾ *Ural State Medicinal Academy*

e-mail: pav74@yandex.ru

For known Clozapine the technology of tablets with prolonged action is developed. Tablets were made with addition of composite polymeric carrier KPN-1, as a humidifier at damp granulation starch solutions were used, polyvinylpyrrolidone (PVP), sucrose 20 % and 50 %. Quality of granules was defined on the basis of technological and rheological researches. From a point of mechanical stability, the granules received with use as a humidifier of a solution of sucrose possess ability to a current, than the granules received by means of solution PVP. In the spent research it is proved that with the help of rheological research of tablets mass it is possible to assume ability of granules to form preservation, a current that directly influences quality of tablets.

Key words: Clozapine, pelleting, prolonged tablets.