

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

С.В. Трофимов^{1*}, Э.Ф. Степанова¹, докт. фарм. наук, профессор, **Ю.А. Обидченко²**

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Ставропольский край, Пятигорск, просп. Калинина, 11

²Российский университет дружбы народов, Центр коллективного пользования
(Научно-образовательный центр); 117198, Москва. ул. Миклухо-Маклая, д. 8/2

*E-mail: trofimov_sv1980@mail.ru

На примере экспериментальных композиций таблеток глибенкламида 5 мг, пролонгированного действия, полученных прямым прессованием, рассмотрено влияние наполнителей кальция гидрофосфата дигидрата, микрокристаллической целлюлозы и лактозы моногидрата на сыпучесть и прессуемость таблетлируемой массы.

Ключевые слова: глибенкламид, пролонгированное высвобождение, сыпучесть, прессуемость.

Доставка лекарственных средств (ЛС) с помощью таблетированных лекарственных форм (ЛФ) является одной из самых удобных и распространенных. Как показал анализ рынка Российской Федерации (РФ) по итогам 2013 г., из топ-10 брендовых препаратов 5 выпускаются только в виде твердых ЛФ, а еще 3 – в различных формах, в том числе твердых. Из топ-10 новых препаратов, выведенных

на рынок РФ в 2013 г., 7 выпускаются в виде твердых ЛФ [1].

Технология таблетирования – сложный процесс, но его основные параметры можно оптимизировать правильным выбором вспомогательных веществ и способом получения ЛФ. Оптимальным считается процесс прямого прессования, позволяющий исключить некоторые технологические стадии (увлажнение, грануляция, сушка). Таким образом удается сократить время производства, что приводит к значительной экономии ресурсов. При этом осуществление процесса прямого прессования сопровождается определенными требованиями на оборудование и вспомогательные вещества, которые необходимы в ходе технологического процесса. Правильный подбор вспомогательных веществ позволяет получать композицию для таблетирования с учетом требований, предъявляемых технологией прямого прессования к свойствам таблетлируемой массы. С технологической точки зрения особенно важны такие параметры, как

сыпучесть (текучесть), размер и форма частиц, пресуемость [2].

Компании, выпускающие вспомогательные вещества, имеют широкую линейку продуктов, предназначенных под различные задачи и требования. Фармацевтический рынок насыщен большим количеством разных модификаций наполнителей, таких как: сахар молочный (лактоза), крахмал (картофельный, кукурузный), микрокристаллическая целлюлоза, кальция гидрофосфат, кальция карбонат, сорбитол, маннитол и другие вспомогательные вещества, отличающиеся содержанием влаги, гидратной и безводной формами, размером частиц и формой кристаллов. Последние в итоге и будут определять такие важные показатели, как сыпучесть и пресуемость.

Таким образом, главной задачей при широком ассортименте вспомогательных веществ становится их правильный и обоснованный выбор. Помимо влияния на фармакологические параметры, выбор вспомогательных веществ будет также определять и оптимизировать базовые технологические показатели.

Цель исследования – на модели таблеток глибенкламида 5 мг пролонгированного действия изучить влияние наполнителей на сыпучесть и пресуемость таблетлируемой массы.

Экспериментальная часть

Исследование проводилось на 4 композициях (см. таблицу), в которых в качестве наполнителей были использованы вспомогательные вещества, применяемые для прямого прессования: лактозы моногидрат (80 меш) [6] и смесь микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 200) [4] с кальция гидрофосфатом дигидратом (Emcompress) [5]. Остальные вспомогательные вещества (коповидон – plasdone S-630, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат), а также пролонгирующие агенты (гидроксипропилметилцеллюлоза – Venecel K100LCCR и гидроксиэтилцеллюлоза – Natrosol 250 GPharm) были взяты для сравнимых составов в одинаковом количестве, до массы таблеток 250 мг. Таблетки глибенкламида 5 мг спрессовались с помощью ротационного таблеточного пресса Bosch XS Press (усилие прессования замерялось с помощью программного обеспечения таблеточного пресса, пуансоны D=9 мм, двояковыпуклые).

В ходе эксперимента было установлено, что сыпучесть таблетлируемой массы для всех 4 исследуемых композиций, измеренная с помощью тестера Erweka GT (воронка – 10 мм, без принудительного перемешивания), практически не отличалась и составила 3,5–4 г/с.

Для оценки влияния наполнителей на пресуемость показатели прочности для таблеток глибен-

**СОСТАВ КОМПОЗИЦИЙ (в мг) ТАБЛЕТОК
ГЛИБЕНКЛАМИДА 5 мг**

Формула 1	Глибенкламид	5
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 200)	105
	Кальция гидрофосфат дигидрат (Emcompress)	50
Формула 2	Глибенкламид	5
	Лактоза моногидрат (Tabletose 80)	155
Формула 3	Глибенкламид	5
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 200)	130
	Кальция гидрофосфат дигидрат (Emcompress)	50
Формула 4	Глибенкламид	5
	Лактоза моногидрат (Tabletose 80)	180



кламида 5 мг (сравниваемые составы), поддерживались на одинаковом уровне (65–75 Ньютон). Далее на тестере Sotax HT 1 замерялось необходимое для получения соответствующей прочности усилие прессования.

Как показали результаты (см. рисунок), замена одного наполнителя другим сказывается на технологических характеристиках таблетлируемой массы, в частности может наблюдаться снижение или увеличение прочности таблеток, что может негативно сказаться на скорости их растворения. Если при замене одного наполнителя другим происходит увеличение прочности таблеток, для корректировки этого эффекта можно уменьшить усилие прессования. В случае уменьшения прочности таблеток не всегда удается скорректировать этот показатель, не повышая нагрузку на оборудование, что может привести к более быстрому его износу.

Все вспомогательные вещества имеют ограничения по прессуемости. Поэтому увеличение усилия прессования оказывает эффект только до достижения определенного значения, называемого критическим, выше которого эффекта не наблюдается, или же наоборот приводит к обратному эффекту и с увеличением усилия прессования прочность таблеток падает, поскольку начинает сказываться упругость материалов [2].

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, правильный подход к выбору вспомогательных веществ может заметно повлиять на получаемый эффект. Замена лактозы моногидрата (более 60% от композиции) на комбинацию микрокристаллической целлюлозы и кальция гидрофосфат дигидрата в эквивалентных количествах, способствовала получению таблеток с эквивалентной прочно-

стью при гораздо меньшем усилии прессования. Это свидетельствует о преимуществе данных наполнителей с точки зрения прессуемости. Правильно подобранные марки вспомогательных веществ могут обеспечить практически одинаковую сыпучесть таблетлируемой массы, а также при необходимости их взаимозаменяемость.

Выводы

1. Изучено влияние наполнителей, применяемых для прямого прессования, на сыпучесть таблетлируемой массы и прессуемость таблеток глибенкламида пролонгированного действия.

2. Замена лактозы моногидрата на комбинацию микрокристаллической целлюлозы и кальция гидрофосфат дигидрата позволяет получать таблетки с эквивалентной прочностью при гораздо меньшем усилии прессования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аналитический обзор рынка России DSMGroup 2013г. http://dsm.ru/docs/analytics/dsm_report2013.pdf (дата обращения 11.07.14). (Russian market analysis from DSM Group 2013 (in Russian)).
2. Муравьев И.А. Технология лекарств: Изд. 3-е. перераб. и доп. Т. 1. М.: Медицина, 1980; 390. (Muraviev I.A. Drugs Technology. 3-rd edition, vol. 1, Moscow, Medicine, 1980; 390 (in Russian)).
3. Ashland. Product grades available. http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/PC_11608-RU_PharmaApp_Insert.pdf (дата обращения 18.07.14).
4. FMCBiolopolymer.AvicelPH. <http://www.fmcbiopolymer.com/LinkClick.aspx?fileticket=0RRHqGAmGbE%3d&tabid=2920&mid=6067> (дата обращения 15.07.14).
5. JRS Pharma. Emcompress. Technical newsletter. September 2005. http://www.jrs.de/Pharma/wDeutsch/PDF/EMCOMPRESS_news1_051027.pdf (дата обращения 16.07.14).
6. Meggle. Tablettose 80. <http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/7-tablettose-80.html> (дата обращения 15.07.14).

Поступила декабря 2014 г.

EFFECT OF EXCIPIENTS ON THE TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TABLET FORMULATIONS

S.V. Trofimov¹; Professor E.F. Stepanova¹, PhD; Yu.A. Obidchenko²

¹Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch, Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Prosp., Pyatigorsk, Stavropol Territory 357532

²Peoples' Friendship University of Russia, Multiple Access Center (Research and Education Center); 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

SUMMARY

Excipients exert a substantial effect on the technological characteristics of tablet formulation. The cold pressing technology that is most sensitive to the primary properties of the raw materials used has strict requirements for parameters, such as friability (flowability), compressibility, particle shape and size. By using the experimental compositions of extended-release 5-mg glibenclamide tablets, which had been obtained by direct compression, as an example, the authors considered the effect of the excipients calcium hydrogen phosphate dihydrate, microcrystalline cellulose, and lactose monohydrate on the friability and compressibility of tableted mass. The experiment has demonstrated that the substitution of lactose monohydrate for a combination of microcrystalline cellulose and calcium hydrogen phosphate dihydrate results in the preparation of tablets of equivalent strength, by making much lower efforts.

Key words: glibenclamide, extended-release, friability, compressibility.