

Разработка таблетированной формы гипотензивного препарата. Изучение некоторых физико-химических и технологических характеристик действующих веществ

О.П.Стрилец, Л.С.Стрельников

Национальный фармацевтический университет, кафедра биотехнологии
Харьков, Украина

Рассмотрен вопрос создания комбинированного гипотензивного препарата, содержащего действующие вещества разных фармакологических групп. Предлагается лекарственная форма в виде таблеток. Изучены физико-химические и технологические характеристики субстанций бисопролола, лизиноприла и индапамида. Установлено, что действующие вещества относятся к слаботекучим материалам и обладают различной прессуемостью, поэтому для разработки состава и технологии таблеток необходимо изучить и подобрать вспомогательные вещества, обладающие необходимыми структурно-механическими и технологическими свойствами.

Ключевые слова: гипертензия, комбинированные препараты, бисопролол, лизиноприл, индапамид, таблетки.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 25-40% взрослого населения развитых стран мира. АГ является одним из основных факторов риска развития мозгового инсульта, инфаркта миокарда, а также сердечной и почечной недостаточности. Рациональность комбинирования различных групп антигипертензивных средств патолофизиологически обоснована необходимостью параллельной коррекции разных патологических звеньев, приводящих к повышению артериального давления. Комбинация антигипертензивных препаратов может быть рацио-

нальной по нескольким причинам [6]. Прежде всего, один препарат способен повышать эффективность другого. Следующим обоснованием комбинированной терапии можно рассматривать ситуацию, когда один препарат имеет побочный эффект, который снижается при добавлении другого препарата. Поэтому важнейшей задачей современной фармацевтической науки является разработка новых и совершенствование существующих лекарственных препаратов, в частности комбинированных гипотензивных препаратов в форме таблеток [4, 6].

Наиболее современной технологией таблетирования лекарственных препаратов является прямое прессование, поэтому расширению его применения и повышению эффективности уделяется большое внимание. Возможность применения прямого прессования обеспечивается технологическими свойствами лекарственных веществ (сыпучесть, прессуемость, влажность и др.), которые для большинства порошкообразных веществ требуют оптимизации [2, 5].

Известно несколько вариантов расширения возможностей использования прямого прессования, а именно: предварительная направленная кристаллизация прессуемого вещества, путем принудительной подачи таблетированного материала из загрузочной воронки таблеточной машины в матрицу, но наиболее широкое распространение получил технологический прием, заключающийся в улучшении технологических свойств таблетированной порошкообразной субстанции путем добавления вспомогательных веществ. Особенно заметно влияние формы и размера частиц субстанций на технологические характеристики таблетированной массы, предназначенной для прямого прессования. Таблетные массы для прямого прессова-

ния, как известно, должны обладать рядом оптимальных технологических свойств, таких как хорошая сыпучесть (не менее 5-6 г/с), высокая прессуемость (не менее 70-100 Н), оптимальное значение объемной плотности (не менее 0,4-0,5 г/мл), невысокий угол естественного откоса (менее 40°). А поскольку прямое прессование все шире внедряется в фармацевтическое производство в связи с его явными экономическими преимуществами и появлением современных высокоскоростных таблетных прессов с высокими усилиями прессования, особенно актуальными являются исследования, направленные на изучение и нормирование технологических и реологических параметров таблетных смесей, а также их составляющих, то есть действующих веществ и вспомогательных компонентов [1, 2, 5].

Целью работы явилось изучение формы и размеров частиц лекарственных субстанций, а также сыпучести и прессуемости с целью их нормирования для стабилизации технологических режимов производства таблетированных лекарственных форм и их качественных характеристик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов исследования использовали лекарственные субстанции бисопролола фумарата, лизиноприла дигидрата и индапамида (состав №1), которые предлагаются для создания комбинированной таблетированной формы для лечения артериальной гипертензии [3].

Бисопролола фумарат (1-[4-[[2-(1-Метилэтокси)этокси]метил] фенокси]-3-[(1-метилэтил)амино]-2-пропанол (в виде фумарата) — белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде, метаноле и этаноле. Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор длительного действия.

Лизиноприла дигидрат (1-[N2[(S)-1-Карбокси-3-фенилпропил]-L-лизил]-L-пролин) — кристаллический порошок белого цвета, без

запаха, растворим в воде, трудно растворим в метаноле и практически нерастворим в этаноле. Относится к группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Индапамид (4-Хлор-N-(2-метил-1-индолил)-3-сульфамойлбензамид) — белый кристаллический порошок, растворимый в водных растворах сильных щелочей. Диуретическое средство.

Изучение формы и размера частиц действующих веществ проводили с помощью микроскопа МБИ-15 при увеличении в 400 раз, что дает возможность охарактеризовать форму и поверхность частиц, а также средний линейный размер доминирующих фракций.

Сыпучесть порошков, которая характеризуется скоростью их высыпания из лейки, выраженную в граммах за 1 секунду, определяли в соответствии с методикой ГФ Украины [1].

Для определения прессуемости действующих веществ навеску массой 0,3 г прессовали в таблетку диаметром 9 мм на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа и после этого определяли прочность полученной таблетки на приборе типа «Эрвека» (Германия) [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основе исследования образцов субстанций показано, что все многообразие форм их кристаллов в плоскостной проекции может быть сведено к нескольким геометрическим фигурам, таким как сферы, плоские пластины (практически не имеющие толщины), пластинки объемные, палочки, иголки и призмы. При этом следует отметить, что некоторые порошки могут содержать кристаллы разных форм и их фрагментов. Например, субстанция бисопролола фумарата, наряду с частицами прямоугольной формы, имеет фракции в виде частиц игольчатой формы, порошок лизиноприла дигидрата содержит частицы в виде очень мелкого порошка, а индапамид содержит кристаллы в форме прямоугольников. Все изучаемые порошки по форме частиц основной фракции

ТАБЛИЦА 1

Физико-химические и технологические характеристики субстанций

Наименование субстанций	Форма частиц порошка	Размер частиц, мкм	Сыпучесть, г/с	Прессуемость, Н
Бисопролола фумарат	Мелкие прямоугольники, иголки Прямоугольники	до 17 от 51 до 85	2,0±0,01	22,7±0,2
Лизиноприла дигидрат	Очень мелкие прямоугольники	до 10	1,4±0,01	20,2±0,7
Индапамид	Прямоугольники	от 76 до 204	0,98±0,01	18,8±0,7

и фракционному составу представлены в табл.1.

Принято считать, что наибольшее влияние на технологические свойства порошков оказывают доминирующие фракции, поэтому строгая характеристика линейных размеров и формы необходима именно для этих фракций. Однако, как показывает практика, для производства более показательна характеристика всех значимых фракций порошка для того, чтобы сделать заключение о возможности его использования в технологии того или иного препарата. Поскольку форма и размер частиц порошков обуславливают перечисленные выше технологические показатели, мы определяли их для всех субстанций.

Результаты, представленные в табл. 1, показывают, что исследуемые субстанции бисопролола фумарата, лизиноприла дигидрата и индапамида являются полидисперсными кристаллическими порошками с частицами анизодиаметрической формы. Частицы бисопролола фумарата различной формы, размеров и шероховатости. Известно, что характер поверхности порошка определяет прочность таблеток. Так как частицы бисопролола фумарата имеют слабую шероховатость, порошок способен спрессовываться. Порошок лизиноприла дигидрата имеет размер частиц до 10 мкм, что указывает на высокую степень микронизации субстанции, в связи с этим субстанция обладает слабой сыпучестью. Частицы индапамида имеют форму частиц в виде плоских пластин, которые имеют гладкую поверхность кристаллов, не обладают прессуемостью, поскольку частицы при прессовании легко скользят относительно друг друга, не образуя прочных прессовок. Данные характеристики очень важны для контроля субстанций, используемых в технологии прямого прессования. Следует отметить, что все изученные субстанции могут быть отнесены к слаботекучим материалам и обладают различной прессуемостью, т.е. практически не могут быть использованы в технологии прямого прессования. Однако учитывая тот факт, что разрабатываемая лекарственная форма содержит малые количества действующих веществ, используя вспомогательные вещества, обладающие необходимыми структурно-механическими и технологическими свойствами, возможно применить прямое прессование.

ВЫВОДЫ

1. Изучены формы и размеры частиц действующих веществ бисопролола фумарата, ли-

зиноприла дигидрата и индапамида, которые будут использованы для создания комбинированной таблетированной формы для лечения артериальной гипертензии.

2. Экспериментально определены технологические характеристики порошкообразной системы, такие как сыпучесть и прессуемость, с целью дальнейшей разработки технологии таблетирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Коржавых Э.А., Румянцев А.С. Таблетки и их разновидности // Российские аптеки. — №12. — 2003. — С. 17-21.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Изд-во «Новая Волна», 2005. — 1200 с.
4. Пивень Е.П. Перспективы расширения номенклатуры комбинированных антигипертензивных средств за счет препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Фармаком. — №3. — 2002. — С. 1-4.
5. Сборник научных трудов ГНЦЛС. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. акад. В.П.Георгиевского и проф. Ф.А.Конева. — ООО «Рирег», 1996. — 784 с.
6. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т. Применение моно- и комбинированной терапии в кардиологической практике // Трудный пациент. — №11. — 2006. — С. 15-19.

О.П.Стрільць, Л.С.Стрельников. Розробка таблетованої форми гіпотензивного препарату. Вивчення деяких фізико-хімічних і технологічних характеристик діючих речовин. Харків, Україна.

Ключові слова: гіпертензія, комбіновані препарати, бисопролол, лизиноприл, индапамід, таблетки.

Розглянуто питання створення комбінованого гіпотензивного препарату, що містить діючі речовини різних фармакологічних груп. Пропонується лікарська форма у вигляді таблеток. Вивчені фізико-хімічні і технологічні характеристики субстанцій бисопрололу, лизиноприлу й индапаміду. Встановлено, що діючі речовини відносяться до слабкотекучих матеріалів і мають різну пресуємість. Тому для розробки складу і технології таблеток необхідним є вивчення і підбір допоміжних речовин, які б мали необхідні структурно-механічні і технологічні властивості.

O.P.Strilets, L.S.Strelnikov. Elaboration of tablet form of hypotensive drug. Study of several physical, chemical and technological features of acting substances. Kharkiv, Ukraine.

Key words: hypertension, combined drugs, bisoprolol, lisinopril, indapamid, tablets.

Problem of creation of combined hypotensive drug with active substances of different pharmacologic groups is discussed. The medicinal form in

the manner of tablets is offered. Physical, chemical and technological features of bisoprolol, lisinopril and indapamid were studied. It is discovered that acting materials have low fluidity and different ability to the pressing. Thus, for composition and technologies of the tablets it is necessary to study and select the auxiliary materials with good structured-mechanical and technological characteristics.

Надійшла до редакції 16.02.2009 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009
УДК 615.451.16: 577.112.3: 577.118: 582.739

Амінокислотний та елементний склад густого екстракту із сої щетинистої

У.В.Карпюк, В.С.Кисличенко, В.В.Вельма, О.В.Бухаріна

Національний фармацевтичний університет, кафедра хімії природних сполук
Харків, Україна

Проведено якісне та кількісне визначення амінокислотного та елементного складу в густому екстракті із сої щетинистої. Амінокислоти вивчали за допомогою амінокислотного аналізатора. Для вивчення якісного складу і кількісного вмісту елементів було використано метод атомно-емісійної спектроскопії. У густому екстракті визначено наявність 18 амінокислот у вільній та зв'язаній формі, з яких 9 є незамінними. У результаті вивчення елементного складу густого екстракту визначено кількісний вміст 19 макро- та мікроелементів.

Ключові слова: трава сої, густий екстракт, амінокислоти, елементний склад.

ВСТУП

Розробка та створення препаратів, які мають анаболічну дію, добре засвоюються, мають багатий амінокислотний та елементний склад, є актуальною проблемою сьогодення. Це пов'язано з тим, що медицина давно звернула свою увагу на проблему дефіциту білка. Ця проблема, яка

має місце в багатьох країнах світу, виявляється у незасвоєнні тваринного білка у дітей, дорослих та людей, які потребують парентерального годування. Є можливість позбавитись дефіциту білка шляхом введення в раціон людини білка рослинного походження. Крім того, значна кількість захворювань пов'язана з недостатнім надходженням та вмістом в організмі людини певних макро- та мікроелементів. Треба ще звернути увагу не те, що рослини є найкращим джерелом мікро- і макроелементів та виявляють безсумнівний терапевтичний ефект при лікуванні людей та тварин. Мінеральні речовини знаходяться в рослинах у найбільш доступній та засвоюваній формі [2, 8, 9].

Такою рослиною, яка містить рідкісний амінокислотний та елементний склад, є соя щетиниста [1,3]. Завдяки багатому вмісту білка та амінокислоти метіоніну сою рекомендує радіаційна трофогієна. Ця наука має сучасну концепцію радіозахисного харчування, що базується на зміні формули харчування. Відомо, що підвищений вміст білка в раціоні сприяє виведенню цезію-137, а сірковмісні амінокислоти (метіонін) сприяють виведенню радіонуклідів з організму людини. Також відомо, що макро- та мікроелементи, особливо калій та кальцій, відіграють важливу роль у протирадіаційно-