

## Підбір оптимального зволожувача при одержанні таблеток індапаміду пролонгованої дії за допомогою методу вологої грануляції

Т.О.Ткач, Д.І.Дмитрієвський

Національний фармацевтичний університет, кафедра заводської технології ліків  
Харків, Україна

У статті наведені результати дослідження при одержанні таблеток індапаміду пролонгованої дії за допомогою вологої грануляції. Вивчено вплив різних видів зволожувачів на технологічні властивості напівпродуктів. Визначена залежність якості готових таблеток від природи введених зволожуючих агентів, та в якості оптимального зволожувача обрано 10% водний розчин полівінілпіролідону.

**Ключові слова:** індапамід, таблетки пролонгованої дії, волога грануляція.

### ВСТУП

До тіазидоподібних діуретиків останнього покоління відноситься індапамід — перший представник нового класу антигіпертензивних/діуретичних засобів (індолінів, похідних сульфонаміду) [7]. За фармакологічною активністю індапамід подібний до тіазидних діуретиків, структурно — до хлорталідону [3]. За вираженістю антигіпертензивного ефекту індапамід перевищує гідрохлортіазид та порівнюється з антагоністами кальцію та інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) [8]. Доведена ефективність та безпечність пролонгованих форм індапаміду, оскільки використання технологічних прийомів при їх виробництві забезпечує уповільнене вивільнення діючої речовини та його рівномірне надходження в кров протягом 24 годин [2].

Метод прямого пресування є самим економічним при одержанні таблетованих лікарських препаратів. Основними проблемами на шляху вибору прямого пресування є низька плинність вихідних порошкоподібних компонентів, складність досяг-

нення однорідності розподілу лікарської субстанції в таблетковій масі, що пресується, тенденція таблеток до розшарування та негативний вплив ковзких допоміжних речовин. Тому на сьогоднішній день більшість твердих лікарських форм одержують із застосуванням методу попередньої грануляції, хоча тенденція до виключення з технологічної схеми виробництва різноманітних зволожувачів спостерігається все частіше [6].

У попередніх дослідженнях був зроблений висновок, що оптимальним для одержання матричних таблеток індапаміду пролонгованої дії є метод з використанням вологої грануляції, оскільки допоміжні речовини при прямому пресуванні не забезпечували задовільні показники плинності таблеткових сумішей [9].

Метою дослідження було підібрати оптимальний зволожувач для одержання грануляту з необхідними технологічними параметрами та у подальшому — якісних матричних таблеток індапаміду.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою теоретичного та експериментального обґрунтування підбору зволожувача дослідженню підлягали грануляти та готовий продукт — таблетки індапаміду.

Вміст інгредієнтів для одержання таблеткових сумішей розраховували на масу однієї таблетки 0,15 г. Вміст діючої речовини складав 1% від загальної маси таблетки. Окрім допоміжних речовин (лактози моногідрату і магнію стеарату) до складу було введено модифікатор вивільнення — гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) у кількості 30% від загальної маси. Для одержання вологого грануляту суміші, які містили індапамід та наповнювачі, зволожували водою очищеною, 3%, 5% та 7% водними розчинами крохмального клейстеру, 5%, 10% та 20% водними розчинами

ТАБЛИЦЯ 1

**Вплив виду і концентрації зволожувача на якісні характеристики одержаних гранул індапаміду (n=5)**

Зволожувач	Плинність, г/с	Кут природного укусу, °	Вологовміст, %
Вода очищена	2,51±0,11	35,2±2,9	3,27±0,06
Крохмальний клейстер 3%	2,62±0,20	33,8±1,84	3,41±0,11
Крохмальний клейстер 5%	2,82±0,16	31,6±2,58	3,20±0,04
Крохмальний клейстер 7%	3,11±0,21	30,0±1,97	3,18±0,03
Розчин ПВП 5%	3,50±0,12	25,6±2,86	3,28±0,06
Розчин ПВП 10%	3,68±0,20	21,6±2,57	3,39±0,24
Розчин ПВП 20%	3,56±0,11	24,2±1,84	3,02±0,10

полівінілпіролідону (ПВП) і пропускали крізь сито з розміром отворів 4 мм. Кількість зволожувача для одержання гранул була встановлена експериментально. Одержаний гранулят змішували з ГПМЦ та піддавали повторному гранулюванню крізь сито з діаметром отворів 2 мм. Одержані гранули сушили в сушильній шафі поліциклового типу. Висушені гранули опудрювали магнію стеаратом.

З метою визначення оптимальних технологічних параметрів переробки сировини, напівпродуктів і виробництва таблеток було досліджено фармако-технологічні властивості гранулятів — плинність та кут природного скосу визначали за методиками ДФУ. Вологовміст гранулятів визначали експрес-вологоміром ВТ-500 [4, 5].

Таблетування проводили на таблетковому пресі «НТМ» виробництва Маріупольського заводу технологічного обладнання з використанням пуансонів діаметром 7 мм. Одержані таблетки аналізували за зовнішнім виглядом, міцністю та стирання за методами ДФУ [5].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При використанні в якості зволожувача води очищеної (табл. 1) були одержані гранули, що не відповідають вимогам за міцністю. Усі інші склади показали задовільні значення плинності, але, грануляти зволожені розчинами ПВП, мали знач-

но кращі показники в порівнянні з гранулятами, одержаними при використанні крохмального клейстеру, у всіх концентраціях (табл. 1).

Для остаточного вибору зволожувача були порівняні якісні характеристики таблеток. Дані наведені в табл. 2.

Відомо, що ПВП має високі показники зв'язуючої здатності [1]. ПВП є полімерною сполукою вінілпіролідону, що складається з нерозгалужених молекул з елементарними ланками. У розчині молекули ПВП, наближаючись одна до одної, утворюють просторову сітку. При зволоженні структурні елементи маси для таблетування опиняються розміщеними в чарунках цієї сітки. У процесі сушіння гранул вода, що знаходиться в окремих чарунках, видаляється. Утворена система в цілому виявляє достатню пластичність і когезійну спроможність, яка сприяє підвищенню міцності таблеток.

Цей факт був підтверджений одержаними експериментальними даними. При порівнянні параметрів якості одержаних за допомогою вологого гранулювання таблеток виявлено, що найкращі показники стирання та міцності продемонстрували таблетки після зволоження водним розчином ПВП, причому в концентраціях 5% та 10%. Крім того потрібно зазначити, що в порівнянні з таблетками, одержаними на основі гранул з крохмальним клейстером, готові продукти на основі ПВП мали більш привабливий вигляд — глянцево поверхню без сколів по краях.

ТАБЛИЦЯ 2

**Вплив виду і концентрації зволожувача на якісні характеристики таблеток індапаміду (n=5)**

Зволожувач	Стирання, %	Стійкість до роздавлювання, Н
Крохмальний клейстер 3%	0,26±0,09	48,2±1,04
Крохмальний клейстер 5%	0,23±0,09	46,8±4,8
Крохмальний клейстер 7%	0,22±0,03	47,4±5,01
Розчин ПВП 5%	0,15±0,07	63,0±4,7
Розчин ПВП 10%	0,14±0,01	65,2±4,3
Розчин ПВП 20%	0,25±0,02	50,2±6,3

Проаналізувавши одержані результати, в якості зволожувача був обраний 10% водний розчин полівінілпіролідону. Дана допоміжна речовина дає можливість збільшити міцність таблеток, зменшити їх стирання та покращити зовнішній вигляд.

## ВИСНОВКИ

1. У процесі дослідження з підбору оптимального зволожувача для одержання матричних таблеток індапаміду методом вологої грануляції було встановлено, що використання води очищеної є нераціональним, оскільки одержаний гранулят є нестійким і одразу руйнується в порошок.

2. Визначено, що використання водних розчинів полівінілпіролідону підвищує показники плинності гранулятів у порівнянні з крохмальним клейстером.

3. Показано, що при одержанні готового продукту з використанням 5% та 10% водних розчинів полівінілпіролідону таблетки мають кращі показники стирання, міцності та привабливіший зовнішній вигляд у порівнянні з таблетками, до складу яких введений крохмальний клейстер.

4. У результаті проведених досліджень в якості зволожувача при одержанні пролонгованих таблеток індапаміду був обраний 10% водний розчин полівінілпіролідону.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Башура Г.С. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм / Г.С.Башура, Н.А.Ляпунов, А.Г.Башура [и др.] // Фармаком. — 1994. — №8/9. — С. 8-14.
2. Белоусов Ю.Б. Индапамид ретард 1,5мг-оптимальный диуретик для длительного лечения артериальной гипертензии / Ю.Б.Белоусов, М.В.Леонова // Consilium Medicum. — 2005. — Т.7, №5. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05-05/356.shtml>
3. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2 т. Т.1. Пер. с англ. / Б.Г.Катцунг. — М. — С.-Пб.: Бином — Невский Диалект, 1998. — 612 с.
4. Борисенко Ю.Б. УВ-1-устройство для измерения влагосодержания фармацевтических продуктов: тез. докл. Всесоюз. науч. конф. «Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств» / Ю.Б.Борисенко. — Харьков, 1983. — С. 18-20.

5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Емшанова С.В. Получение таблеток с пролонгированным высвобождением активного вещества методом прямого прессования / С.В.Емшанова, О.Ю.Лацева, Н.П. Садчикова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2006. — Т.40, №8. — С. 41-44.
7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. 2-е изд. / В.И.Метелица. — М.: Бином. — 2002. — 926 с.
8. Сидоренко Б.А. Профилактика и лечение артериальной гипертензии. Ч. 2. Диуретики / Б.А.Сидоренко, Д.В.Преображенский. — М.: Бином, 2000. — 54 с.
9. Ткач Т.О. Обґрунтування технології одержання матричних таблеток індапаміду пролонгованої дії / Т.О.Ткач, Д.І.Дмитрієвський // Запорізький медичний журнал. — 2009. — Т.11, №6. — С. 59-63.

**Т.А.Ткач, Д.І.Дмитрієвський. Підбор оптимального улажнителя при одержанні таблеток індапаміда пролонгованого действия методом влажного гранулювання. Харьков, Украина.**

**Ключевые слова:** індапамід, таблетки пролонгованого действия, влажня грануляція.

В статті изложены результаты исследования, полученные при получении таблеток индапаміда пролонгованого действия с использованием влажной грануляції. Изучено влияние разных видов улажнителей на технологические свойства полупродуктов. Определена зависимость качества готовых таблеток от природы введенных улажняющих агентов, и в качестве оптимального улажнителя выбран 10% водный раствор поливинилпиролідона.

**T.O.Tkach, D.I.Dmitrievsky. Selection of optimum binders at received of prolonged Indapamide tablets of manufacturing by wet granulation. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** indapamide, sustained-release tablets, wet granulation.

In article, the results of researches received at reception of prolonged tablets of Indapamide manufacturing by wet granulation are stated. Influence of different kinds of binders on technological properties of granules is investigated. Dependence of quality tablets by nature adding humidifying agents is determined and as an optimum binder 10% water PVP solution is chosen.

Надійшла до редакції 25.02.2010 р.