



Т.О. Ткач, Д.І. Дмитрієвський

## ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК ІНДАПАМІДУ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, індапамід, таблетки пролонгованої дії.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, индапамид, таблетки пролонгированного действия.

**Key words:** arterial hypertension, Indapamide, sustained- release tablets.

Викладено результати досліджень при одержанні таблеток індапаміду пролонгованої дії прямим пресуванням та за допомогою вологої грануляції. Вивчено вплив технологічних властивостей таблеткових мас та гранулятів на процес одержання готового продукту та якісні характеристики таблеток. Визначено залежність швидкості вивільнення діючої субстанції з матричних таблеток від вмісту гідроксипропілметилцелюлози, яку було використано в якості пролонгуючого компонента.

В статті изложены результаты исследований по получению таблеток индапамида пролонгированного действия прямым прессованием и с помощью влажной грануляции. Изучено влияние технологических свойств таблеточных масс и гранулятов на процесс получения готового продукта и качественные характеристики таблеток. Определена зависимость скорости высвобождения действующей субстанции из матричных таблеток от содержания гидроксипропилметилцеллюлозы, которая была использована в качестве пролонгирующего компонента.

In article results of researches of the manufacturing of sustained- release matrix tablets of Indapamide by direct compression and wet granulation are stated. Influence of technological properties tablet's masses and wet granules on process of the manufacturing and qualitative characteristics of tablets is investigated. The dependence of speed release of substance from matrix tablets from the contents of hydroxypropylmethylcellulose, which have been used as an erosion modifier, is determined.

Гіпертонічна хвороба залишається однією з наймасштабніших медико-соціальних проблем, оскільки належить до найбільш розповсюджених захворювань та визнана основним фактором ризику розвитку серйозних ускладнень [1,10,17].

Пролонгація дії гіпотензивних препаратів є одним з найперспективніших напрямків для лікування артеріальної гіпертензії, оскільки використання лікарських засобів подовженої дії забезпечує ефективне зниження артеріального тиску (АТ) протягом 24 годин при одноразовому добовому прийомі та стабільну антигіпертензивну дію з найменшими коливаннями концентрації діючої речовини у крові [3,13,14]. Крім того доведено, що готовність хворого дотримуватися режиму лікування залежить від зручності прийому препаратів. Тому оптимальним є прийом однієї таблетки на добу, що може бути забезпечено вживанням ліків пролонгованої дії [16].

До розповсюдженого способу пролонгації належить одержання матричних систем. В них допоміжні речовини утворюють сітчасту структуру (матрицю), в якій рівномірно розподілено лікарську речовину [2]. Найбільш використовуваним матрицеутворюючим полімером в сучасній промисловості є гідроксипропілметилцелюлоза [12].

В останні роки в терапії артеріальної гіпертензії (АГ) широко використовуються діуретики, які визнані препаратами першої лінії при лікуванні АГ [8]. До високоєфективних гіпотензивних засобів належить діуретик індапамід. Переваги пролонгованих форм цього препарату дозуванням 1,5 мг було доведено багатьма клінічними дослідженнями [3]. На українському фармацевтичному ринку таблетовані пролонговані форми індапаміду представлені лише імпортованими виробниками [9,11]. Тому проблема створення вітчизняного більш доступного за

ціною конкурентоспроможного пролонгованого препарату індапаміду є актуальною.

**МЕТОЮ** проведених **ДОСЛІДЖЕНЬ** є розробка раціональної технології одержання матричних таблеток індапаміду для досягнення пролонгації вивільнення діючої речовини з лікарської форми.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** З метою теоретичного та експериментального обґрунтування складу та технології одержання таблеток індапаміду пролонгованої дії дослідженню підлягали діюча субстанція, а також таблеткові суміші, грануляти та готовий продукт.

В якості діючої субстанції використовувався індапамід виробництва китайської фірми «Shanghai World-Prospect Industrial Co.,Ltd.», описаний у Європейській Фармакопеї, 01/2002:1108. Допоміжними речовинами було обрано лактози моногідрат (наповнювач), магію стеарат (змащуючий компонент), вода очищена (зволожувач) та полівінілпіролідон низькомолекулярний (зв'язуюча речовина). Модифікатором вивільнення, при розробці складу та технології пролонгованих таблеток індапаміду, було обрано гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) виробництва японської фірми «Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.» під торговою назвою Metolose 90 SH-4000SR, яка спеціально розроблена для використання з метою пролонгації вивільнення діючих речовин.

Для одержання пролонгованих матричних таблеток було обрано 5 складів таблеткових сумішей, які різнилися відсотковим вмістом ГПМЦ, а саме містили 10, 20, 30, 40 та 50% пролонгуючого компонента.

З метою визначення оптимальних технологічних параметрів переробки сировини, напівпродуктів і виробництва таблеток були досліджені фармако-технологічні характеристики субстанції, таблеткових сумішей та

гранулятив, а саме плинність, кут природного скосу, насипний об'єм та густина згідно ДФУ. Вологовміст порошоків та гранулятив визначали експрес-воломіром ВТ-500 [4,5].

Вміст інгредієнтів для одержання таблеткових сумішей розраховували на масу однієї таблетки 0,15 г. Процес одержання таблеткових мас для виготовлення таблеток прямим пресуванням здійснювали в такий спосіб: після зважування та просіювання всіх компонентів проводили змішування індапаміду з лактозою за принципом тритурації, а потім додавали необхідну за прописом кількість ГПМЦ та в останню чергу - магнію стеарат.

Для одержання таблеток методом вологої грануляції масу, яка містила індапамід та наповнювач, зволожували та пропускали крізь сито з розміром отворів 4 мм. Одержаний гранулят змішували з ГПМЦ та піддавали повторному гранулюванню крізь сито з діаметром отворів 2 мм. Одержані гранули сушили у сушильній шафі поличкового типу при температурі 55°C. Після чого висушені гранули опудрювали магнію стеаратом.

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 стиранністю за методами ДФУ[5]. Випробування на розчинення проводили відповідно до вимог ДФУ, використовуючи прилад з кошиком [6].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** З метою обґрунтування технології таблеток індапаміду пролонгованої дії були вивчені фармако-технологічні властивості діючої речовини, значення яких наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Фармако-технологічні властивості порошку субстанції індапаміду**

Досліджувані параметри субстанції	Одиниці вимірювання	Показники
Насипний об'єм	мл	155,60±0,63
Насипна густина до/після ущільнення (m/V <sub>1250</sub> )	г/мл	0,321±0,001; 0,333±0,003
Плинність	с/100г зразку або г/с	58,15±2,02 (1,75±0,06)
Кут природного скосу	град.	53,0±0,9
Вміст вологи	%	2,15±0,07

Примітка: n=5, P=95%

На першому етапі, для одержання таблеток, нами було обрано метод прямого пресування, оскільки він має ряд переваг: більш економічний, бо не потребує додаткового обладнання, скорочує енерговитрати, підвищує продуктивність праці та ін. [7]. Склад та властивості одержаних сумішей наведено в таблиці 2. Хоча і була помічена закономірність покращення показників плинності таблеткових сумішей при збільшенні вмісту ГПМЦ, але все-одно вони у запропонованих прописах мають незадовільні значення.

Тому подальші дослідження були спрямовані на поліпшення важливого показника таблеткової маси – плинності з мінімальним вмістом допоміжних речовин, оскільки вміст діючої субстанції складає 1% від маси таблетки і недоцільно додавати велику кількість наповнювачів.

З цією метою застосовували метод вологої грануляції. Для поліпшення фармако-технологічних властивостей таблеткових мас в якості зволожувача нами було обрано водний розчин ПВП. Результати, наведені в таблиці 3, свідчать, що з використанням вологої грануляції нам вдалося значно поліпшити такий важливий показник для виробництва таблеток, як плинність.

Згідно з одержаними результатами експерименту визнана ефективність використання вологого гранулювання для покращення плинності таблеткових сумішей. Результати за всіма складами гранулятив значно перевищують ці ж показники сумішей для прямого пресування.

Для остаточного вибору оптимальної технології нами було одержано таблетки як методом прямого пресування, так і з використанням вологої грануляції. Слід зазначити, що при прямому пресуванні таблеткової суміші з найменшим вмістом ГПМЦ виникла проблема пов'язана з її комкуванням та прилипанням до прес-інструмента. Окрім того, спостерігалось розшарування таблеток. Ці причини змусили зупинити дослідження таблеток цього складу.

По стійкості до роздавлювання всі таблетки мали високі результати. Стираність таблеток також лежить у дозволеному ДФУ діапазоні (менше 1%). Але слід зазначити, що таблетки одержані методом вологої грануляції, показали набагато кращі значення за цими показниками, окрім того, вони мають більш привабливі зовнішній вигляд (таблиця 4). На підставі цього зроблено висновки, що використання методу вологої грануляції для одержання таблеток індапаміду є оптимальним. Тому для дослідження впливу кількості матрицеутворюючого компонента на вивільнення діючої субстанції було обрано продукти, одержані за допомогою грануляції.

Таблиця 2

**Властивості таблеткових мас в залежності від вмісту ГПМЦ для одержання таблеток прямим пресуванням.**

Досліджувані параметри	Вміст ГПМЦ у таблетковій суміші, %				
	10	20	30	40	50
Плинність, г/с	1,42±0,16	1,61±0,02	1,83±0,03	2,12±0,05	2,27±0,11
Вологовміст, %	3,39±0,13	3,09±0,18	3,07±0,22	2,97±0,22	2,85±0,26

Примітка: n=5, P=95%



Властивості гранулятив в залежності від вмісту ГПМЦ

Досліджувані параметри	Вміст ГПМЦ у таблетковій суміші, %				
	10	20	30	40	50
Плинність, г/с	3,18±0,19	3,92±0,21	3,68±0,20	3,89±0,29	3,58±0,19
Вологовміст, %	3,49±0,23	3,42±0,34	3,39±0,33	3,09±0,29	3,27±0,48

Примітка: n=5, P=95%

Таблиця 4

Порівняльна характеристика технологічних показників таблеток, одержаних прямим пресуванням та вологою грануляцією

Вміст ГПМЦ, %	Показники якості одержаних таблеток					
	Зовнішній вигляд		Стойкість до роздавлювання, Н		Стиранність, %	
	Пряме пресування	Волога грануляція	Пряме пресування	Волога грануляція	Пряме пресування	Волога грануляція
10	таблетки двоопуклої форми, поверхня матова	таблетки двоопуклої форми, поверхня гладка, глянцева	-----	67,4±2,9	-----	0,14±0,01
20			49,0±2,8	62,0±11,3	0,23±0,03	0,14±0,03
30			55,0±4,4	71,0±6,8	0,29±0,03	0,13±0,03
40			57,6±3,8	66,0±5,2	0,34±0,03	0,13±0,02
50			63,5±2,8	70,8±5,2	0,37±0,08	0,12±0,03

Примітка: n=5, P=95%

Зазвичай тест «Розчинення», при дослідженні дозованих форм з пролонгованим вивільненням, передбачає наявність 3 або більше точок контролю. Перша точка призначена запобігти непередбаченому швидкому вивільненню діючої речовини. Друга точка визначає профіль розчинення, а кінцева – призначена для контролю майже повного вивільнення, що звичайно розуміють як вивільнення більше 80% кількості діючої речовини [6]. Нами було обрано 4 точки – проби для аналізу відбирали через 1,5, 3, 9 та 12 годин.

Результати випробування таблеток індапаміду на розчинення наведено в табл.5. Згідно з одержаних даних видно, що введення ГПМЦ дозволяє подовжити вивільнення діючої субстанції. Але слід зазначити, що у таблеток з найменшим вмістом пролонгатора у першій точці (1,5 год.) відбувається «скинення дози», тобто субстанція вивільнюється майже

повністю (76,59%), що не відповідає задачам по одержанню пролонгованої форми. Якщо порівнювати результати вивільнення індапаміду з інших таблеток, то впевнено простежується тенденція залежності вивільнення субстанції від кількості ГПМЦ. Так найбільш повільно діюча речовина переходить у середовище з таблеток з максимальним вмістом ГПМЦ. Слід зазначити, що з таблеток з кількістю пролонгатора 50% через 12 годин переходила у розчин лише половина діючої субстанції, що не відповідає вимогам до останньої точки контролю. Отже серед 5 складів таблеток з різним вмістом пролонгуючого компоненту найбільш плавні профілі розчинення характерні для зразків з вмістом ГПМЦ 20, 30 та 40%, які і були обрані для подальших досліджень, направлених на одержання таблеток індапаміду пролонгованої дії.

Таблиця 5

Вплив кількості пролонгуючого компонента на вивільнення діючої речовини

Час відбору проб, год.	Вміст ГПМЦ у таблетковій суміші, %				
	10	20	30	40	50
	Кількість індапаміду що перейшов у розчин, %				
1,5	76,59	44,43	17,85	6,45	4,85
3,0	93,40	67,74	34,30	20,70	11,58
9,0	100,46	86,62	58,84	45,44	33,51
12,0	-----	97,5	76,72	70,06	51,19



## ВИСНОВКИ

У процесі дослідження з одержання матричних таблеток індапаміду було порівняно фармако-технологічні характеристики таблеткових сумішей та гранулятів та встановлено, що використання вологої грануляції дозволяє значно поліпшити показник плінності.

Показано, що при одержанні продукту за допомогою вологої грануляції таблетки мають кращі показники стираності, міцності та привабливіший зовнішній вигляд у порівнянні з таблетками при прямому пресуванні.

Встановлено залежність швидкості вивільнення індапаміду з матричних таблеток від кількості введеної ГПМЦ, на підставі чого для подальших досліджень обрано склади з вмістом пролонгуючого компоненту 20, 30 та 40% від загальної маси таблетки, що показали плавний профіль переходу субстанції у середовище при проведенні тесту «Розчинення».

## ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Проблемные вопросы артериальной гипертензии//Consilium Medicum. – 2001.-Т.3, №5; <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/01-05c/5.shtml>
2. Башура Г.С., Оридорога В.А. Вспомогательные вещества и их роль в создании лекарственных форм // Технология и стандартизация лекарств. - Х.: ООО "Рирег", 1996. - С. 317-411.
3. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Индапамид ретард 1,5 мг-оптимальный диуретик для длительного лечения артериальной гипертензии// Consilium Medicum. – 2005.-Т.7, №5; <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05-05/356.shtml>
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». - Харьков, 1983. - С.18-20.
5. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».-1-е вид. - Харків:

РИРЕГ, 2001.-556с.

6. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».-1-е вид.-Доп.2. - Харків: РИРЕГ, 2008.-620с.

7. Загорий В.А., Стромко С.Б., Перемот З.П. та ін. Научно-экспериментальное обоснование изменения состава препарата «Левомецетин-Дарница», таблетки по 0,5г в связи введением в действие Дополнения 1 к Государственной Фармакопее Украины// Фармаком.-2005.-№4.-С.74-78.

8. Затеищиков Д.А. Сюрпризы исследования ALLINAT // Фарматека. - 2003. -№3.-С. 18-20.

9. Компендиум 2005 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. А.П. Викторова. - К.: «МОРИОН», 2006. - 1388 с. 71

10. Лазебник Л.Б., Милукова О.М., Комиссаренко И.А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II. - М.: Межведомств. научн. совет по геронтологии и гериатрии, 2001.-56 с.

11. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <http://www.moz.gov.ua>

12. Ткач Т.О., Дмитрієвський Д.І. Перспектива розвитку вітчизняного виробництва препаратів пролонгованої дії//Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. - 2008.- Вип.22. - Т.2.-С.178-187.

13. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии//Consilium Medicum. – 2001.-Т.3, №5; <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/01-05c/7.shtml>

14. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии//Consilium Medicum. – 2001. - Т.3, №1; <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/01-01c/11.shtml>

15. European Pharmacopoeia. - 4<sup>th</sup> ed.-Strasbourg: Council o Europe, 2001.-2416p.

16. Menard J., Chatellier G. Limiting factors in the control of BP: why is there a gap between theory and practice? //J. Hum. Hypertens.1995,9(S2):S19-23.

17. SHEP Cooperative Reseach Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Programm (SHEP) // JAMA. - 1991. -Vol. 265.-P. 3255-3264.

## Відомості про авторів:

Дмитрієвський Дмитро Іванович, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри заводської технології ліків НФаУ.

Ткач Тетяна Олександрівна, аспірант кафедри заводської технології ліків НФаУ.

## Адреса для листування:

Ткач Тетяна Олександрівна, вул. Грозненська б.34, кв.41, м. Харків, 61124.

Тел. дом.: (057)7192639, тел.моб.: 0506320619