



Е. Глуменко, С.В. Сур

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК ТИОТРИАЗОЛИНА ПО 200 МГ

ОАО «Киевмедпрепарат», Корпорация «Артериум», г. Киев

Ключові слова: таблетки, технологія виробництва, склад, тіотриазолін.

Ключевые слова: таблетки, технология производства, состав, тиотриазолин.

Key words: tablets, technology, composition, Thiotriazolin.

Розроблено технологічні прийоми, що дозволили виробляти таблетки тиотриазоліну з новою дозою по 200 мг із співвідношенням активних і допоміжних речовин і за технологічним процесом аналогічним таким, що вже існують для препарату тиотриазолін, таблетки по 0,1 г.

Разработаны технологические приемы, позволившие производить таблетки тиотриазолина с новой дозой по 200 мг с соотношением активных и вспомогательных веществ и по технологическому процессу аналогичными таковым для уже существующего препарата тиотриазолин, таблетки по 0,1 г.

Technologies that allow manufacturing of thiotriazolin tablets 200 mg with the same ratio of active substances and additives as for the thiotriazolin tablets 0,1 g are worked out.

Тиотриазолин является оригинальным отечественным препаратом и относится к кардиологическим средствам. Параллельно с применением препарата в кардиологии, его назначают при лечении заболеваний печени и других внутренних органов, что объясняется его высокими гепатопротекторными свойствами [1].

Фармакологический эффект тиотриазолина в форме таблеток в эффективной суточной дозе 300–600 мг доказывает его высокую эффективность, наличие спектра положительного воздействия на многие органы и системы организма, демонстрирует оптимальный профиль безопасности лекарственного средства.

В действующей инструкции по применению препарата Тиотриазолин, таблетки по 0,1 г, указана возможность схемы лечения по 2 таблетки трижды в сутки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка технологических приемов в рамках существующего технологического процесса производства таблеток Тиотриазолин, содержащих 200 мг активного вещества и имеющих одно и то же соотношение активного и вспомогательных веществ, что и лекарственное средство Тиотриазолин, таблетки по 0,1 г

При этом, состав и технология производства таблеток Тиотриазолин по 200 мг должны были обеспечить такую же биодоступность действующего вещества в пищеварительной системе человека, что и 2 таблетки с дозировкой 0,1 г.

В связи с этим, разработка состава лекарственного средства Тиотриазолин, таблетки по 200 мг, проводилась как лекарственного средства с новой силой действия.

Для достижения поставленной цели, в ходе фармацевтической разработки лекарственного средства Тиотриазолин, таблетки по 200 мг, нужно было решить ряд задач:

– разработка оптимальных технологических приемов для получения качественного лекарственного средства, соответствующего требованиям проекта спецификации контроля ГЛС по критическим показателям качества [2];

– получение тиотриазолин (таблетки по 200 мг), с профилями растворения, подобными профилям растворения Тиотриазолин, таблетки по 0,1 г (2 таблетки исследуемого образца) [3];

– достичь воспроизводимости свойств таблеток от серии к серии на всех стадиях технологического процесса получения лекарственного средства тиотриазолин, таблетки по 200 мг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для производства промышленной серии таблеток тиотриазолина по 0,1 г и опытно-промышленных серий таблеток тиотриазолина по 200 мг использовали одни и те же серии активного и вспомогательных веществ, отвечающих всем требованиям их спецификаций.

Фармако-технологические характеристики субстанций, гранулятов и масс для таблетирования определяли с помощью вибрационного встряхивателя FRITSCHE «Analysette 3», прибора для определения насыпного объема ERWEKA SVM 202 и прибора для определения текучести порошков/гранул ERWEKA – GT.

Таблетки нарабатывали на прессах Killian E 150/32 и Sejong MRC-30 EU-D.

Фармако-технологические характеристики наработанных таблеток исследовали с помощью прибора для определения распадаемости таблеток SOTAX AG CH-4008 BASEL DT-3, прибора для определения истираемости таблеток TDR 100 ERWEKA и установки для определения диаметра, высоты, прочности и средней массы таблеток MULTICHECK V ERWEKA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состав лекарственного средства тиотриазолин, таблетки по 200 мг разработан по аналогии с составом лекарственного средства тиотриазолин, таблетки по 0,1 г, которое в данном исследовании использовали как референтный препарат.

Технология производства препарата Тиотриазолин, таблетки по 0,1 г, разработана с использованием процесса грануляции и сушки гранулята в псевдоожиженном слое (рис. 1). Образование гранул во взвешенном слое позволяет получить желаемые характеристики массы для таблетирования.



Рис. 1. Общая схема технологического процесса.

Данный процесс имеет ряд преимуществ:

- повышается текучесть массы благодаря увеличению размера частиц;
- улучшаются механические характеристики в результате повышения адгезионных взаимодействий;
- образуется гомогенная смесь, которая не поддается сегрегации;
- уменьшается количество пыли в процессе производства.

При наработке лабораторной серии таблеток тиотриазолина по 200 мг из той же таблеточной массы, которая использовалась для производства таблеток тиотриазолина по 0,1 г, обнаружено существенное отличие профилей растворения между исследуемым и референтным препаратами (таблетки по 200 мг показывали более медленное растворение). Поэтому проведены исследования по подбору оптимальных технологических приемов и параметров для достижения подобных профилей растворения таблеток по 0,1 г и по 200 мг.

В результате экспериментального исследования найдено, что без изменения состава препарата и технологического процесса возможно получить необходимые профили растворения таблеток тиотриазолина по 200 мг, используя на стадии увлажнения смеси компонентов препарата в качестве увлажнителя не крахмальный клейстер (как при производстве существующих таблеток по 0,1 г), а водный раствор поливинилпирролидона определенной концентрации, а также формируя оптимальный размер гранул на стадии грануляции.

Также в ходе исследования обнаружено, что оптимальной формой таблеток тиотриазолина по 200 мг является плоскоцилиндрическая форма с диаметром таблетки 9 мм. Таблетки тиотриазолина по 200 мг двояковыпуклой круглой и овальной форм имели худшие фармако-технологические свойства и меньшие скорости таблетирования, что могло негативно влиять на производительность технологического процесса.

Для подтверждения воспроизводимости разработанной технологии производства лекарственного средства тиотриазолин, таблетки по 200 мг, наработано 4 опытно-промышленные серии препарата (сс. 10209, 20209, 30209 и 40209). При этом проведены сравнительные исследования фармако-технологических характеристик гранулята перед стадией таблетирования, а также готовых таблеток.

Воспроизводимость стадии грануляции изучали, сравнивая гранулометрический состав, насыпной объем, текучесть и угол покоя полученной таблеточной массы.

Как видно из таблиц 1–3, эти характеристики таблеточной массы для дальнейшего производства таблеток тиотриазолина по 200 мг практически не отличались для 4 исследованных серий.

Фракционный состав таблеточной массы оказывает определенное влияние на текучесть получаемого гранулята, на ритмическую работу таблеточной машины, на однородность массы получаемых таблеток, на точность дозировки лекарственного вещества, а также на качественные характеристики полученных таблеток. Информация о фракционном составе таблеточной массы дает возможность подобрать оптимальные условия таблетирования.

Как видно из *табл. 1*, гранулометрический состав таблеточных масс четырех серий идентичен по фракционному составу и 70–75% таблеточных масс (по весу) составляли частицы с размером 180–560 мкм.

Величины насыпного объема зависят от гранулометрического состава, влажности и плотности таблеточной массы. Они влияют на сыпучесть таблеточной массы и, соответственно, на процесс таблетирования. Значение этой величины и прессуемости порошка позволяет прогнозировать оптимальные типоразмеры таблетки, проводить подбор соответствующего прессинструмента и правильно выбирать величину давления прессования.



Таблица 1

Результаты определения гранулометрического состава таблеточных масс для производства 4 опытно-промышленных серий тиотриазолин, таблетки по 200 мг (на вибрационном встряхивателе FRITSCH «Analysette 3»)

Номер сита Номер серии	% каждой фракции				
	0	180	355	560	710
С.10209	11,9	39	34,6	9,8	4,7
С.20209	11,6	38,9	35,6	8,7	5,2
С.30209	12,8	38,1	34,1	9,9	5,1
С.40210	13	38,8	33,8	8,8	5,5

Таблица 3

Результаты определения текучести и угла покоя таблеточных масс для производства 4 опытно-промышленной серий тиотриазолин, таблетки по 200 мг (на приборе ERWEKA GT)

Номер серии, п/п	Текучесть	Угол покоя
10209	10,3 с/100 г	35°
20209	10,5 с/100 г	34,8°
30209	10,2 с/100 г	34,9°
40210	10,4 с/100 г	35°

Как видно из *табл. 2*, величины насыпного объема таблеточных масс четырех серий практически одинаковы.

Текучесть является комплексным параметром, характеризующим способность материала к сыпучести под силой собственной тяжести, образуя непрерывный устойчивый поток. Она зависит от формы частиц и коэффициента межчастичного трения.

Угол покоя является показателем, определяющим потенциальную текучесть сыпучего материала. Значения в пределах 25–35° характеризуют хорошую сыпучесть полученной таблеточной массы.

Как видно из *табл. 3*, величины текучести и угла покоя таблеточных масс 4 исследованных серий практически одинаковы.

Наработанные из исследованных серий таблеточной массы плоскоцилиндрические круглые таблетки с фаской диаметром 9 мм, проконтролированы на соответствие фармако-технологическим показателям для таблеток [2] и проекта спецификации (*табл. 4*).

Таблица 2

Результаты определения насыпного объема таблеточных масс для производства 4 опытно-промышленных серий тиотриазолин, таблетки по 200 мг (на приборе ERWEKA SVM 202)

Номер серии, п/п	Насыпной объем (до усадки) V_0 , мл	Насыпной объем (после усадки), мл	Способность к усадке ($V_{10}-V_{500}$)
10209	92	80	5
20209	91	79	6
30209	93	80	5
40210	92	80	5

Как видно из *табл. 4*, образцы всех четырех опытно-промышленных серий таблеток Тиотриазолин по 200 мг соответствовали требованиям ГФУ [2] и проекта спецификации по проверенным показателям. Результаты этих тестов практически одинаковые для проверенных образцов всех 4 серий.

В процессе фармразработки изучена кинетика растворения готового лекарственного средства тиотриазолин, таблетки по 200 мг (ОАО «Киевмедпрепарат») в условиях *in vitro* в 3 средах растворения с различным значением pH, следуя рекомендациям [3].

Проведены сравнительные исследования профилей растворения активного вещества в исследуемом лекарственном средстве тиотриазолин, таблетки по 200 мг (одна таблетка исследуемого образца) с. 40210 и в референтном лекарственном средстве тиотриазолин, таблетки по 0,1 г (2 таблетки исследуемого образца) с. 341109 (оба препарата изготовлены ОАО «Киевмедпрепарат» из субстанции Государственного предприятия «Завод химических реактивов» научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины, г. Харьков).

Как видно на *рисунках 2–4*, профили растворения активного вещества во всех трех средах растворения с pH 1,2; 4,5; 6,8 являются подобными для исследуемого и референтного препарата. Поскольку исследуемые и референтные препараты по данным этого исследования являются очень быстрорастворимыми (во всех трех средах растворения за 15 минут высвобождается больше 85% активного вещества),

Таблица 4

Результаты контроля образцов 4 опытно-промышленных серий тиотриазолин, таблетки по 200 мг по фармако-технологическим показателям

Наименования показателя	Требования проекта спецификации	Полученные результаты			
		С.10209	С.20209	С.30209	С.40210
Средняя масса таблеток	0,24 ± 0,018 г (0,222–0,258 г)	0,238 г	0,241 г	0,239 г	0,238 г
Однородность дозированных единиц	Должна соответствовать [2]	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Внешний вид таблетки	Должна соответствовать*	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Высота	2,8 ± 0,4 мм (2,4–3,2 мм)	3 мм	2,96 мм	2,89 мм	2,91 мм
Истираемость	Не более 1%	0,384%	0,329%	0,344%	0,32%
Распадаемость	Не более 15 мин	6 мин	6 мин	6 мин	6 мин
Прочность на раздавливание	Не менее 30 Н	59 Н	55 Н	60 Н	57 Н

Примечания: * – таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с плоской поверхностью, с риской и фаской, не должны иметь сколов, трещин, механических вкраплений, расслоений, должны иметь ровные края.

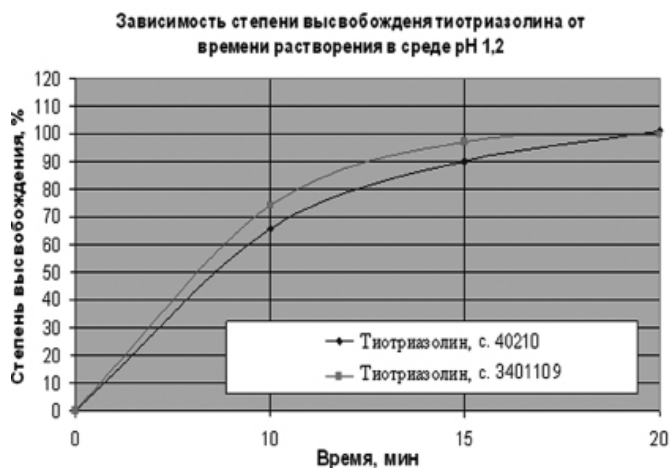


Рис. 2. Зависимость степени высвобождения активного вещества от времени растворения таблеток исследуемого препарата тиотриазолин по 200 мг с. 40210 (1 таблетка) и референтного препарата тиотриазолин по 0,1 г с. 341109 (2 таблетки) в среде растворения с pH 1,2.

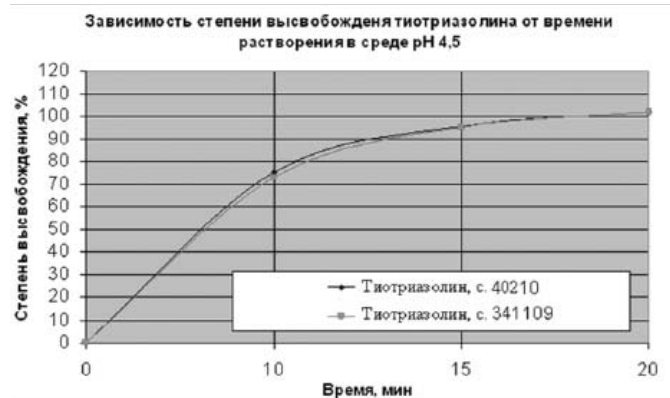


Рис. 3. Зависимость степени высвобождения активного вещества от времени растворения таблеток исследуемого препарата тиотриазолин по 200 мг с. 40210 (1 таблетка) и референтного препарата тиотриазолин по 0,1 г с. 341109 (2 таблетки) в среде растворения с pH 4,5.

то, согласно «Настанові з клінічних досліджень...» [3], профили растворения этих 2 препаратов считаются подобными без расчета коэффициентов подобия.

Таким образом можно сделать вывод, что лекарственное средство с двойной силой действия тиотриазолин, таблетки по 200 мг и референтное лекарственное средство тиотриазолин, таблетки по 0,1 г являются биоэквивалентными.

ВЫВОДЫ

Разработаны технологические приемы, позволившие



Рис. 4. Зависимость степени высвобождения активного вещества от времени растворения таблеток исследуемого препарата тиотриазолин по 200 мг с. 40210 (1 таблетка) и референтного препарата тиотриазолин по 0,1 г с. 341109 (2 таблетки) в среде растворения с pH 4,5.

производить таблетки тиотриазолина с новой дозой по 200 мг с соотношением активных и вспомогательных веществ и по технологическому процессу аналогичными таковым для уже существующего препарата тиотриазолин, таблетки по 0,1 г производства АОО «Киевмедпрепарат».

Полученные таблетки тиотриазолина с новой дозой по 200 мг соответствовали всем требованиям проекта спецификации, разработанной с учетом требований ГФУ к таблеткам.

Результаты сравнительных исследований фармако-технологических показателей четырех опытно-промышленных серий таблеточной массы и таблеток тиотриазолина с новой дозой по 200 мг показали хорошую воспроизводимость этих показателей от серии к серии.

Результаты сравнительного изучения профилей растворения тиотриазолина с новой дозой по 200 мг и существующего препарата тиотриазолин, таблетки по 0,1 г показали подобие их профилей растворения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.] – Запорожье, 2005. – 160 с.
2. Таблетки // Державна Фармакопея України – Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – С. 263–267.
3. Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності (Настанова 42-7.1:2005). – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2005.