



УДК 615.453.62:615.071:615.072
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93434

К. С. Бурдак¹, Т. Г. Ярних², М. І. Борщевська¹

Розробка технології одержання таблеток на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату

¹ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна, ²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Під час розробки лікарського засобу потрібно враховувати низку ключових моментів. Адже метою фармацевтичної розробки є не тільки створення ефективного та безпечного препарату, а й організація відповідних умов виробничого процесу, що забезпечували б його відтворюваність. Вибір оптимального складу лікарського засобу та розробка технології дає можливість встановити інтервал допустимих значень параметрів процесу та складових рецептури, дотримання яких гарантує відповідність кінцевого продукту вимогам специфікації [7].

Мета роботи – розробити технологію отримання таблеток на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату, котрі вкриті плівковою оболонкою, що відповідає заданій специфікації.

Матеріали та методи. Під час розробки технології отримання таблеток використали способи вологої, структурної та сухої грануляції. У приготованих сумішах визначали насипну густину, плинність і кут відхилення. Готовий препарат аналізували за всіма показниками згідно зі специфікацією, в тому числі досліджували такі параметри, як розпадання, розчинення, стираність і стійкість до роздавлювання.

Результати. Розроблена технологія та підібрані оптимальні умови одержання препарату на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату. Визначені критерії оптимізації: сипучість, насипна густина маси для таблетування, а також стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання готових таблеток. Критичним показником є вологість субстанції, котра впливає на якість продукції, потребує відповідних умов виробництва.

Висновки. На основі вивчення впливу відносної вологості та зусилля пресування на вказані вище показники встановили, що найраціональнішим методом одержання таблеток є таблетування з попереднім гранулюванням (брикетуванням) маси. Фізико-хімічними (сипучість, насипна густина, кут відхилення) та технологічними (стійкість до роздавлювання, стираність, розчинення та розпадання) методами досліджень доведено, що ця технологія дає змогу одержати таблетки, які повністю відповідають вимогам специфікації на таблетки, що покриті кишковорозчинною оболонкою.

Ключові слова: адеметіонін 1,4-бутандисульфонат, пряме пресування, грануляція, вологість.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 32–36

Разработка технологии получения таблеток на основе адеметионин 1,4-бутандисульфоната

Е. С. Бурдак, Т. Г. Ярных, М. И. Борщевская

При разработке лекарственного средства нужно учитывать ряд ключевых моментов. Целью фармацевтической разработки является не только создание эффективного и безопасного препарата, но и организация соответствующих условий производственного процесса, обеспечивающих его воспроизводимость. Выбор оптимального состава лекарственного средства и разработка технологии позволяет установить интервал допустимых значений параметров процесса и составляющих рецептуры, соблюдение которых гарантирует соответствие конечного продукта требованиям спецификации [7].

Цель работы – разработать технологию получения таблеток на основе адеметионин 1,4-бутандисульфоната, покрытых плёночной оболочкой, которая соответствует заданной спецификации.

Материалы и методы. При разработке были использованы способы влажной, структурной и сухой грануляции. В приготовленных смесях определяли насыпную плотность, текучесть и угол откоса. Готовый препарат анализировали по всем показателям согласно спецификации, в том числе исследовались такие параметры, как распадаемость, растворение, истираемость и устойчивость к раздавливанию.

Результаты. Была разработана технология и подобраны оптимальные условия получения препарата на основе субстанции адеметионин 1,4-бутандисульфоната. Определены критерии оптимизации: сыпучесть, насыпная плотность массы для таблетирования, а также устойчивость к раздавливанию, истираемость и распадаемость готовых таблеток. Критическим показателем является влажность субстанции, которая влияет на качество продукции и требует соответствующих условий производства.

Выводы. На основе изучения влияния относительной влажности и силы прессования на указанные выше показатели установлено, что наиболее рациональным методом получения таблеток является таблетирование с предшествующим гранулированием (брикетирование) массы. Физико-химическими (сыпучесть, насыпная плотность, угол откоса) и технологическими (устойчивость к раздавливанию, истираемость, растворение и распадаемость) методами исследований доказано, что данная технология позволяет получить таблетки, которые полностью соответствуют требованиям спецификации на таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Ключевые слова: адеметионин 1,4-бутандисульфонат, прямое прессование, грануляция, влажность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 32–36

Development of the technology of tablets on the basis of ademetonine 1,4-butanedisulfonate

K. S. Burdak, T. G. Yarnyh, M. I. Borshchevska

During medicinal product development a lot of key points should be taken into consideration. The purpose of pharmaceutical development is not only the creation of effective and safe preparation but also the organization of appropriate conditions for the process of production that could provide its recovery rate.

The choice of optimized composition for medicinal product and the development of technology help to define the interval of allowed parameters' values of the process and subcomponents of the recipe, following of which guarantees correspondence of the final product to the specification limit [7].

Objective. To develop technology for the production of film-coated tablets based on 1,4-ademetionine butanedisulfonate, which corresponds to the given specification.

Materials and methods. Wet and dry granulation structure was used in the development of methods. Bulk density, flow ability and the angle of deflection were determined in the prepared mixtures. Formulation was analyzed in all parameters according to the specifications, including the examination of options such as decay, dissolution, abrasion and crush resistance.

Results. The technology and definitive conditions for preparation on the basis of the ademetionine 1,4-butanedisulfonate substance were created and selected. Next criteria of optimization have been defined: flow ability, bulk density for performing and also crush resistance, friability and disintegration of ready pills. Critical value is humidity of the substance that influences the quality of the production and requires appropriate production conditions.

Conclusions. On the basis of studying of the influence of relative degree of humidity and pressing efforts on the factors that were mentioned above it was established that the most rational method of getting the pills is performing with previous granulation of a mass. By means of physical-chemical (flow ability, bulk density, angle of deviation) and technological (resistance to crushing, abrasion, dissolution and disintegration) research methods, it was proved that this technology allows to obtain tablets that are fully compliant with specifications for the tablets covered with an enteric coating.

Key words: 1,4-ademetionine butanedisulfonate, direct compression, granulation, humidity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 32–36

Серед амінокислот, що використовуються як гепатопротектори, найчастіше застосовують амінокислоту метіонін та її активну форму адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін). Експериментальні та клінічні дослідження застосування адеметіоніну свідчать про його безсумнівну ефективність не лише в лікуванні захворювань печінки, а і як антидепресанту. Зазвичай терапія гепатопротекторами – процес довготривалий, тому форма приймання препарату повинна бути не тільки ефективною, а й простою та зручною у використанні, не потребувати умов стерильності. Забезпечити це може використання таблетованих лікарських засобів, технологія котрих постійно розвивається, вдосконалюється [1].

Невіддільною частиною розроблення препарату є вибір оптимального складу лікарського засобу та розробка технології його одержання. Найраціональніший та економічно вигідний спосіб отримання таблеток – спосіб прямого пресування, оскільки з технологічного процесу виключається чимала кількість додаткових стадій [3].

Через те, що діюча речовина препарату – адеметіонін 1,4-бутандисульфат – являє собою дрібнодисперсний гігроскопічний порошок, що володіє низькою сипучістю та поганою здатністю до пресування, а його кількість у препараті становить майже 90% від маси ядра, то одержання якісного продукту на основі цієї субстанції – складний багатоетапний процес, який залежить від шляху отримання маси для таблетування [1]. Маса для таблетування повинна мати певний фракційний склад, задовільну насипну густину, хорошу плинність, достатню здатність до пресування та необхідну вологість. Раніше, в результаті лабораторних напрацювань, встановили оптимальний склад таблетки-ядра на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату та плівкового покриття [5].

Розробка оптимальної технології одержання таблеток, які б повністю задовольняли поставлені вимоги, містить підбір не лише раціонального способу отримання, а й належних умов виробництва. Експериментально встанов-

лено, що оптимальними умовами одержання таблеток є вологість, не вища за 20%, і температура 20 °C [1].

Мета роботи

Розробити технологію отримання таблеток на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату, що вкриті плівковою оболонкою, котра відповідає заданій специфікації.

Матеріали і методи дослідження

Під час розробки використали способи вологої, структурної та сухої грануляції. Волога грануляція включала такі етапи: змішування компонентів, приготування розчину зволожувача, гранулювання, сушка та обпудрювання, таблетування й покриття. Гранулювання здійснювали за допомогою змішувача-гранулятора Glatt TMG 1. Щодо структурної грануляції, то стадії цього методу є аналогічними вказаним вище, єдина відмінність у тому, що сам процес гранулювання здійснили в сушці псевдозрідженого шару Mini-Glatt.

Ще одним способом укрупнення дрібнодисперсного порошку для покращення його здатності до пресування є суха грануляція. Цей метод включає такі стадії: змішування компонентів, гранулювання, подрібнення, просіювання та обпудрювання [4]. Процес грануляції здійснювався двома способами: брикетування та компактування. Компактування виконали за допомогою компактера-гранулятора Powtec RCC 100 x 20 (Pharma) за таких умов: тиск 110–200 бар, частота обертання зворушувача – 30,0 об./хв, частота обертання роликів пресу – 8,0 об./хв, діаметр отворів сита – 1,25 мм, частота обертання ротора 40–50 об./хв. Брикетування здійснили на таблетковому пресі Korsch XL 100 прес-інструмент з довжиною пуансонів $22,7 \pm 0,1$, шириною – $11 \pm 0,1$, копір наповнення № 14, зусилля пресування – 15–20 кН. Таблетки подрібнювали через фрикційне роторне сито з діаметром отворів 2,0 мм, гранули, що одержали, просіювали через сито з діаметром 1,20 мм.

У приготованих сумішах визначали насипну густина (ДФУ 2.9.15.), плинність і кут відхилення (ДФУ 2.9.16.). Дослідження проводили за допомогою тестера для визначення насипного об'єму та щільності – Erweka SVM 202; визначення сипучості порошків – Erweka GT. Готовий препарат аналізували за всіма показниками згідно зі специфікацією, зокрема досліджували такі параметри, як розпадання (ДФУ 2.9.1.) та розчинення (ДФУ 2.9.3. (метод В) [2].

Таблетування обох зразків виконували на лабораторному таблетковому пресі Korsch XL 100, прес-інструмент із довжиною пуансонів $18,7 \pm 0,1$, шириною $8,6 \pm 0,1$, копір наповнення № 14, зусилля пресування – 15–25 кН.

Таблетки-ядра, що одержали, досліджували за показниками: розпадання (ДФУ 2.9.1.) за допомогою приладу ERWEKA ZT 72, стираність (ДФУ 2.9.7.) – за допомогою приладу ERWEKA PAR 220, стійкість до роздавлювання (ДФУ 2.9.8.) – за допомогою приладу ERWEKA TBH 525 WTD.

Оскільки у складі препарату наявна вологочутлива субстанція, наступним етапом було нанесення плівкової оболонки для захисту активного фармацевтичного інгредієнта та забезпечення кишковорозчинного ефекту. Покриття здійснювали на лабораторній установці GPMC I mini (Glatt), параметри процесу були ідентичними для обох зразків.

У таблетках, що вкриті плівковою оболонкою, визначали тривалість «розпадання» та «розчинення» за допомогою приладу ERWEKA DT1614.

Результати та їх обговорення

Спостереження під час вологої та структурної грануляції показали, що при контакт з розчином зволожувача або зі звичайною водою маса для таблетування комкувалась, утворювала грудки та налипала, що, своєю чергою, унеможливило ані далі пресування цього грануляту, ані визначення його фармако-технологічних показників. Такі технології не підходять для цієї субстанції, тому нижче представлені результати, котрі одержані під час вивчення властивостей грануляту (табл. 1), що отриманий шляхом компактування (зразок № 1) і брикетування (зразок № 2), а також таблеток на їхній основі (табл. 2, 3).

Таблиця 1. Фізичні характеристики маси для таблетування

Показник якості	Зразок № 1 (компактування)	Зразок № 2 (брикетування)
Сипучість, г/с	$0,198 \pm 4,81\%$	$0,2 \pm 3,0\%$
Кут відхилення, °	$37,6 \pm 0,55\%$	$35,0 \pm 0,40\%$
Насипна густина, г/мл	0,63	0,75

Таблиця 2. Фармако-технологічні показники таблетки-ядра

Показник якості	Вимоги	Зразок № 1 (компактування)	Зразок № 2 (брикетування)
Розпадання, хв	Не більше ніж 15 хв	9 хв	7 хв
Стираність, %	Не більше ніж 1,0 %	0,01 % (спостерігалися сколи)	0%
Стійкість до роздавлювання, Н	182–332	223–277	225–293

Як видно із *таблиці 1*, сипучість, кут відхилення та насипна густина зразків № 1 і 2 майже однакові. Це свідчить про те, що суха грануляція дає змогу отримати масу для таблетування з задовільними фармако-технологічними показниками.

На наступному етапі роботи необхідно було з обох гранулятів одержати таблетки та порівняти властивості як отриманих ядер, так і готового продукту.

Механічна міцність таблетки визначає її збереження (цілісність) під час внутрішньоцехових перевезень, фасування, транспортних перевезень, зберігання тощо. Методи визначення стійкості до роздавлювання таблеток різноманітні й можуть бути розділені на групи: 1) визначення механічної міцності на стискання при горизонтальному або вертикальному положенні таблетки; 2) визначення механічної міцності за стиранням таблеток [6].

У *таблиці 2* представлені результати визначення фармако-технологічних показників таблеток-ядер. Як бачимо, таблетки, що одержані з грануляту № 1, розпадаються довше на 2 хв, хоча стійкість до роздавлювання як один із параметрів, що може вплинути на розпадання, в обох зразках однакова. Крім того, у процесі визначення стираності на досліджуваних зразках № 1 спостерігались механічні пошкодження.

Розпадання таблеток, зазвичай, визначається за швидкістю їхнього механічного руйнування або розчинення у воді, розчині кислоти хлористоводневої або штучному (а іноді й натуральному) шлунковому або кишковому соку.

Для кишковорозчинних таблеток передбачені тести розпадання та розчинення у середовищах кислоти хлористоводневої та фосфатного буфера.

За ДФУ розпадання таблеток, що не покриті оболонками, визначається у воді при температурі 37 ± 2 °C і має не перевищувати 15 хв. Таблетки, що вкриті кишковорозчинною оболонкою, не повинні розпадатися протягом 2 годин в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої та розпадатися в фосфатному буферному розчині рН 6,8 Р не довше ніж за 30 хвилин.

У *таблиці 3* представлені результати, котрі одержані під час вивчення розпадання та розчинення. Як бачимо, таблетки, що отримані із маси зразка № 1, не задовольняють вимоги розпадання у фосфатному буфері.

Таблиця 3. Фармако-технологічні показники таблетки на основі адеметіонін 1,4-бутандисульфонату, що вкрита плівковою оболонкою

Показник якості	Вимоги ДФУ 2.9.1. та ДФУ 2.9.3. (метод В)	Зразок № 1 (компактування)	Зразок № 2 (брикетування)
Розпадання, хв			
У 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої	Відсутність дії протягом 2 год	Витримує	Витримує
У фосфатному буферному розчині рН 6,8	Не більше ніж 30 хв	40 хв	20 хв
Розчинення			
У 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої	≤10 % діючої речовини	0,2 %	0,1 %
У фосфатному буферному розчині рН 6,8	≥75 % діючої речовини	94 %	94 %

З наведених вище результатів видно, що маса для таблетування, котра одержана методом брикетування, дає можливість отримати таблетки, які задовольняють встановлені критерії тестів «розпадання» та «розчинення».

Дослідження свідчать, що найоптимальнішим методом одержання таблеток на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату є таблетування з попереднім брикетуванням маси та покриття таблеток-ядер кишковорозчинною оболонкою. Це дасть змогу одержати якісний препарат із задовільними фармако-технологічними показниками для дальшого вивчення стабільності цього лікарського засобу.

Висновки

1. Встановили, що найоптимальнішим методом одержання таблеток-ядер на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату є таблетування з попереднім гранулюванням (брикетуванням) маси.

2. Фізико-хімічними (сипучість, насипна густина, кут відхилення) та технологічними (стійкість до роздавлювання, стираність, розчинення та розпадання) методами досліджень доведено, що така технологія дає можливість одержати таблетки, які повністю відповідають вимогам специфікації на таблетки, що покриті кишковорозчинною оболонкою.

Список літератури

- [1] Бурдак К.С. Теоретичне вивчення підходів до створення твердих лікарських засобів на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату / К.С. Бурдак, Т.Г. Ярних, М.І. Борщевська // Ліки України плюс. – 2015. – №1. – С. 6–8.
- [2] Державна фармакопея України. – Харків : PIPEГ, 2001. – Вид. 1. – 532 с.
- [3] Тодорашко А. Технологические аспекты фармацевтической разработки лекарственных средств [Электронный ресурс] / А. Тодорашко // Аптека. – 2013. – Режим доступа до ресурсу: <http://www.apteka.ua/article/253606>.
- [4] Allen L. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems / L. Allen, H. Ansel. – Philadelphia-Baltimore-NY, 2014. – 794 p. – (Wolters Kluwer).
- [5] Burdak K. Development of the composition of enteric coated tablets based on ademetionine 1,4-butanedisulfonate / K. Burdak, T. Yarnyh, M. Borshchevska, I. Yanchuk // Вісник фармації. – 2016. – №2. – P. 28–31.
- [6] Podczek F. Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets – from empiricism to science / F. Podczek // International journal of pharmaceutics. – 2012. – №436. – P. 214–232.
- [7] Osakwe O. Pharmaceutical Formulation and Manufacturing Development: Strategies and Issues / O. Osakwe // Social Aspects of Drug Discovery, Development and Commercialization. – 2016. – (Academic press). – P. 169–187.

References

- [1] Burdak, K., Yarnyh, T., & Borschevska, M. (2015) Teoretychne vuvchennia pidkhodiv do stvorennia tverdikh likarskykh zasobiv na osnovi substansii ademetionin 1,4-butandysulfonatu [Theoretical Study Approach to Creating Hard Drugs on the Basis of the Substance Ademetionine 1,4-Butanedisulfonate]. *Liky Ukrainy plus*, 1, 6–8. [in Ukrainian].
- [2] (2001). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. (Vyd. 1). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [3] Todorashko, O. (2013) Tekhnologicheskie aspekty farmacevtycheskoj razrabotki lekarstvennykh sredstv [Technological aspects of pharmaceutical drug development]. *Apteka*. Retrieved from: <http://www.apteka.ua/article/253606>. [in Ukrainian].
- [4] Allen, L. (2014) *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia-Baltimore-NY: Wolters Kluwer.
- [5] Burdak, K., Yarnyh, T., Borshchevska, M., & Yanchuk, I. (2016) Development of the composition of enteric coated tablets based on ademetionine 1,4-butanedisulfonate. *Visnyk farmacii*, 2, 28–31. [in Ukrainian].
- [6] Podczek, F. (2012) Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets – from empiricism to science. *International journal of pharmaceutics*, 436(1–2), 214–232. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.06.059.
- [7] Osakwe, O. (2016) *Pharmaceutical Formulation and Manufacturing Development: Strategies and Issues. Social Aspects of Drug Discovery, Development and Commercialization*. *Academic press*, 169–187. doi: 10.1016/B978-0-12-802220-7.00008-9.

Відомості про авторів:

Бурдак К. С., аспірант без відриву від виробництва Національного фармацевтичного університету, м. Харків, фахівець департаменту з біотехнології, ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.

Ярних Т. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Борщевська М. І., д-р фарм. наук, професор, керівник департаменту з біотехнології, ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Бурдак Е. С., аспирант без отрыва от производства Национального фармацевтического университета, г. Харьков, специалист департамента по биотехнологии, ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.

Ярных Т. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Борщевская М. И., д-р фарм. наук, профессор, руководитель департамента по биотехнологии, ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.

Information about the authors:

Burdak K. S., Aspirant, National University of Pharmacy, Kharkiv, specialist of the Department of Biotechnology JSC "Farmak", Kyiv, Ukraine.

Yarnyh T. G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Borshchevska M. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Biotechnology JSC "Farmak", Kyiv, Ukraine.

E-mail: katya_ka@ukr.net

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 22.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 17.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 30.01.2017