

Рекомендована д.ф.н., професором О.І. Тихоновим

УДК 615.453.64:615.014.21

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТУ З КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБОЛОНКОЮ

М.О. Грищенко, П.Д. Пашнєв, Г.Д. Сліпченко, А.А. Січкар

Національний фармацевтичний університет

Вивчено вплив допоміжних речовин на технологічні властивості таблеток. Вивчено вплив МКЦ від 5-20% на стійкість до роздавлювання. Вивчено вплив натрію кроскармелози на розпадання таблеток. Проведені спроби отримання таблеток методом прямого пресування. Запропоновано склад і технологію таблеток сукцифенату методом вологої грануляції. Розроблено склад і технологію покриття плівкоутворюючою суспензією, що дозволяє розчинення таблеток у кишковому середовищі та поступове вивільнення діючої речовини.

Пошук оптимальних засобів і методів лікування кровотеч ведеться не одне десятиліття. Однак вважати питання вирішеним не дозволяє стабільно високий рівень летальності. Один з найважливіших напрямків у лікуванні кровотеч — удосконалення методів неопераційного гемостазу, профілактики повторної кровотечі та зменшення ризику його рецидиву. Серед існуючих кровоспинних засобів широковідомі: амінокапронова кислота, етамзилат, десмопресин та інші [4]. Нова гемостатична субстанція сукцифенат вигідно відрізняється від інших за ефективністю, відносною нетоксичністю та відсутністю побічних ефектів [1]. Значна гемостатична активність сукцифенату послужила стимулом для розробки гемостатично-го препарату у формі таблеток для лікування внутрішніх та зовнішніх кровотеч різної етіології.

Експериментальна частина

Склад таблеток і технологія їх одержання залежать від фізико-хімічних, технологічних та фармакологічних властивостей субстанції та її кількості у лікарській формі. Аналіз фармакотехнологічних властивостей досліджуваної субстанції показав, що субстанція сукцифенату має не зовсім задовільні значення плинності ($50,0 \pm 2,0$ с/100 г зразка), про що свідчить також кут природного відкосу та дрібнодисперсність часток порошку. Однак пресуємість субстанції сукцифенату досить задовільна, так як знаходиться у межах ($41,0 \pm 5,0$) Н [2]. Були досліджені показники вологопоглинання сукцифенату. Вологопоглинання порошку сукцифенату проводили при 100% відносній вологості повітря.

Результати та їх обговорення

Через 1 год вміст вологи збільшувався на 0,08%, а протягом 2, 3 та 4 год зростав на 0,4%. Максимальний приріст вологи спостерігався через 10 год і досягав при 100% відносній вологості 1,2%. При цьому загальний вміст вологи в субстанції в умовах вологопоглинання становить 3,2%. Отже, проведений комплекс досліджень властивостей діючої речовини — сукцифенату для розробки таблетованої лікарської форми свідчить про необхідність використання допоміжних речовин.

Однією з основних вимог до таблеткової маси при прямому пресуванні є висока плинність порошкової суміші та її здатність до пресування. Тому при розробці складу таблеток методом прямого пресування використовували такі допоміжні речовини як цукор молочний, крохмаль картопляний, кальцію стеарат, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) та натрію кроскармелоза. Кількість цукру молочного визначали експериментальним шляхом, досліджуючи склад таблеткових мас із вмістом цукру молочного від 5% до 30%. Визнано, що оптимальною кількістю у складі таблеткової маси є 30% цукру молочного, що забезпечує плинність таблеткової маси у межах 20 с (5 г/с). Були одержані таблетки наступного складу:

Субстанція	г	%
Сукцифенат	0,150	50,0
Цукор молочний	0,090	30,0
Крохмаль картопляний	0,057	19,0
Кальцію стеарат	0,003	1,0
Маса таблетки	0,300	100,0

Однак таблетки наведеного складу мали незадовільну міцність, а саме: показник стійкості таблеток до роздавлювання — (35-40)Н, а стираність таблеток знаходилась у межах 1,2%, що не задовільняє вимогам ДФУ, 1 вид. [3]. Подальші дослідження були спрямовані на підвищення міцності (стійкості таблеток до роздавлювання) із зменшенням показника їх стираності. Тому в наступному складі було використано суху зв'язуючу допоміжну речовину мікрокристалічну целюлозу.

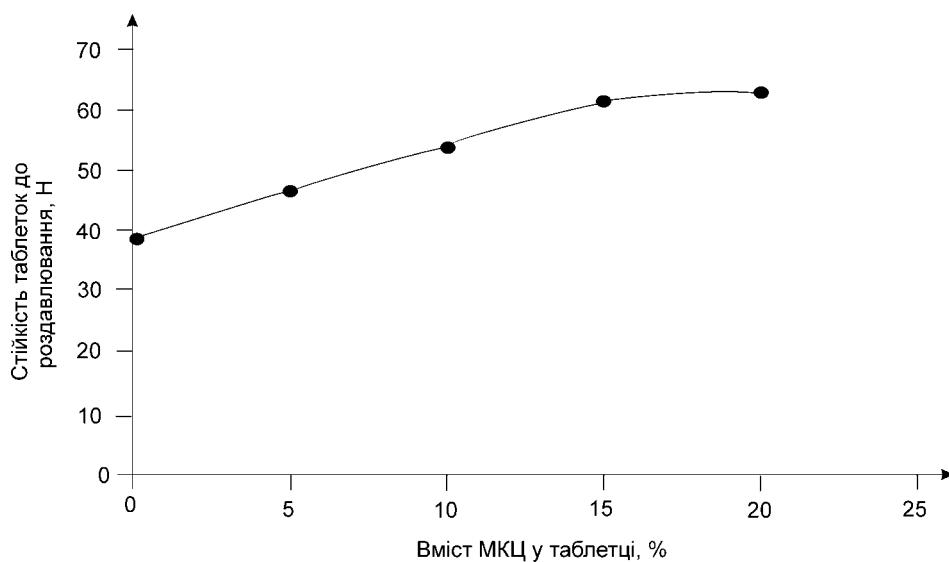


Рис. 1. Залежність стійкості таблеток до роздавлювання від вмісту МКЦ у таблетках.

Завдяки утворенню великої кількості водневих зв'язків вона збільшує міцність таблетованих лікарських форм. Крім того відомо, що МКЦ має незначну розпушуючу дію в таблетках за рахунок набухаючих властивостей [8].

Досліджували склад таблеткових мас із вмістом МКЦ від 5% до 20%. Результати дослідження наведені на рис. 1. З рис. 1. видно, що 15% МКЦ у складі таблетки забезпечують стійкість таблеток до роздавлювання у межах 60 Н. Подальше додавання МКЦ не призводить до збільшення міцності таблеток.

Час розпадання таблеток був також незадовільним і складав 15-16 хв, тому до складу таблеток замість крохмалю картопляного ввели сучасну допоміжну речовину із високими дезінтегруючи-

ми властивостями, а саме натрію кроскармелозу [5, 6]. Отже, на основі проведених досліджень можна зробити висновок, що при прямому пресуванні зчеплення часток досліджуваних компонентів таблеток недостатнє. Це й зумовило подальшу розробку технології одержання таблеток "Сукцифенат" із застосуванням методу вологого гранулювання. Для одержання таблеток методом вологої грануляції використовувались такі допоміжні речовини як цукрова пудра 32%, крохмаль картопляний 15%, тальк медичний 2%, кальцію стеарат 1%. Одержані таблетки мали досить високий показник стійкості до роздавлювання — (85±5) Н та стираність у межах (0,22-0,28%). При цьому час розпадання таблеток складав 16-17 хв або (960-1020) с. У зв'язку з цим виникла необ-

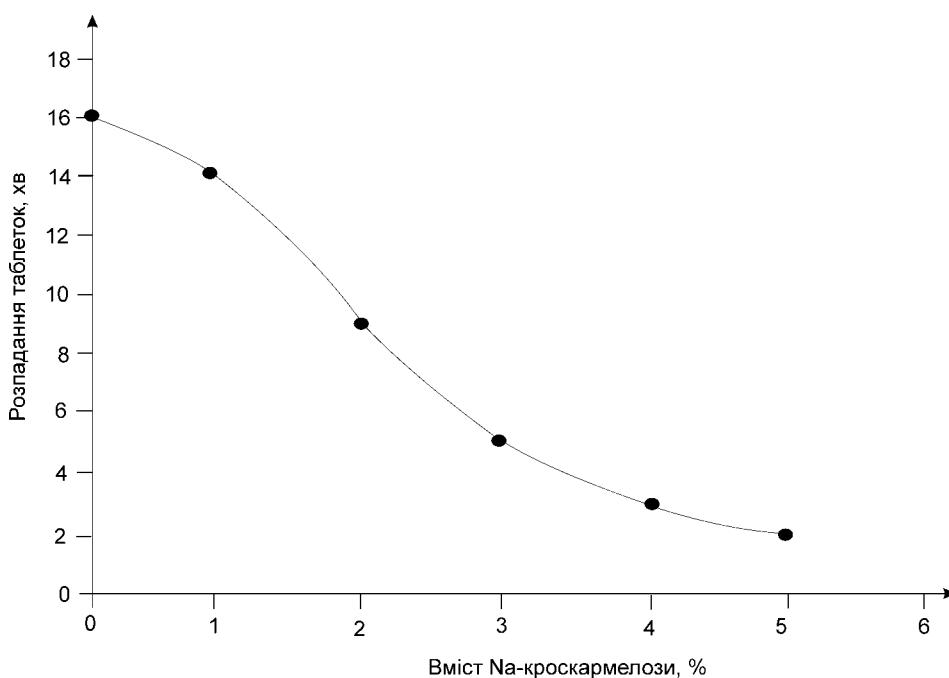


Рис. 2. Залежність розпадання таблеток "Сукцифенат" від вмісту натрію кроскармелози.

Таблиця
Склад таблеток-ядер “Сукцифенат”

Компоненти таблеток	г	%
Сукцифенат	0,1500	50,00
Цукрова пудра	0,0680	22,67
Натрію кроскармелоза	0,0090	3,00
Глюкоза	0,0610	20,33
Тальк медичний	0,0060	2,00
Аеросил	0,0015	0,50
Кальцію стеарат	0,0030	1,00
Крохмаль картопляний	0,0015	0,50
Усього	0,3000	100,00

хідність корегування складу таблеток шляхом введення сучасного дезінтегранта, досить ефективного навіть при низьких концентраціях, натрію кроскармелози у кількості від 1% до 5%. Експериментальні дані наведені на рис. 2.

Отже, на основі одержаних результатів був запропонований оптимальний склад таблеток-ядер “Сукцифенат”, представлений у таблиці.

Для процесу нанесення кишковорозчинного плівкового покриття, що містить 30% поліакрилатну дисперсію оїдрагіту L 100-55 (у перерахунку на суху речовину) 58,4%, тальк медичний 25,32%, макрогол типу 6000 10%, титану діоксид 5,8%, силіконову емульсію 0,4% та барвник кислотний червоний 2С 0,085; суттєво важливим є тиск, температура та швидкість обертання дражируваного котла [7, 9, 10].

ВИСНОВКИ

1. На основі вивчення кристалографічних, фармакотехнологічних та фізико-хімічних властивостей субстанції сукцифенату обґрунтований та експериментально підтверджений оптимальний склад і технологія одержання препарату — таблеток “Сукцифенат”.

2. Вивчено вплив допоміжних речовин на процес одержання таблеток. Визначені кількісні характеристики складу лікарської форми і оптимальні параметри технології одержання таблеток.

3. Запропоновано склад кишковорозчинного плівкового покриття на основі водної дисперсії, отриманої диспергуванням оїдрагіту L100-55 у воді. Проведений вибір компонентів плівкоутворюючої системи для покриття таблеток-ядер.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грищенко М.О., Пашнєв П.Д., Березнякова А.І. та ін. // Вісник фармації. — 2006. — №3 (47). — С. 76-77.
2. Грищенко М.О., Пашнєв П.Д., Грищенко І.С. та ін. // Вісник фармації. — 2004. — №4 (40). — С. 40-44.
3. Державна фармакопея України: Доп. 1 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2004. — 520 с.
4. Brunton L., Lazo J., Parker K. Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics. — N. Y.: McGraw-Hill Professional, 2005. — P. 1467-1471.
5. Ferrero C., Munoz N., Velasco M. et al. // Int. J. of Pharm. — 1997. — Vol. 147, №1. — P. 11-21.
6. Gordon M., Rudraraju V., Rhee J. et al. // Int. J. of Pharm. — 1993. — Vol. 97, №1/3. — P. 119-131.
7. Maejima T., McGinity J. // Pharmac. Development and Technol. — 2001. — Vol. 6, №2. — P. 211-221.
8. Ragnar E. Characterization of powder cellulose, microcrystalline cellulose and porous cellulose beads: Application of 13 CP/MAS and Spin Echo NMR techniques: PhD dissertation from the faculty of pharmacy. — Stockholm, 1999. — 56 p.
9. Sauer D., Zheng W., Coots L. et al. // Eur. J. of Pharm. and Biopharm. — 2007. — Vol. 67, №2. — P. 464-475.
10. Thoma K., Bechtold K. // Eur. J. of Pharm. and Biopharm. — 1999. — Vol. 47, №1. — P. 39-50.

УДК 615.453.64:615.014.21

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТА С КИШЕЧНОРАСТВОРІМОЙ ОБОЛОЧКОЮ

М.А.Грищенко, П.Д.Пашнєв, Г.Д.Слипченко, А.А.Сичкарь
Изучено влияние вспомогательных веществ на технологические свойства таблеток. Изучено влияние МКЦ от 5 до 20% на прочность на их раздавливание. Проведены опыты по разработке состава и технологии получения таблеток методом прямого прессования. Предложен состав и методика приготовления таблеток “Сукцифенат”. Разработан состав и технология покрытия пленкообразующей супензии, что позволяет растворение таблеток в кишечной среде, а также постепенное высвобождение действующего вещества.

UDC 615.453.64:615.014.21

THE DEVELOPMENT OF THE FORMULATION OF TABLETS OF SUCCIPHENATE WITH ENTERIC-DISSOLUBLE COATING

M.A.Gryshchenko, P.D.Pashnev, G.D.Slipchenko, A.A.Sichkar
The influence of excipients on the technological properties of tablets has been studied. The influence of MCC in ranges of 5-20% can improve tablet hardness. The experiments in developing the composition and formulation for obtaining tablets by direct compression and wet granulation methods have been carried out. The composition and the technology of coating of a film-forming suspension have been proposed and it allows dissolving the tablets in the intestinal medium with the gradual release of the active ingredient.