

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.2:612.017.49:546.47.615.451.35

## ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТОК АНТИДІАБЕТИЧНОЇ ДІЇ ТА КОНТРОЛЬ ЇХ ЯКОСТІ

І.М.Грубник, П.Д.Пашнєв, П.П.Пашнєв

Національний фармацевтичний університет

**Оптимізовано склад і технологію нанесення на таблетки глісульфазиду кишковорозчинного покриття, що відповідає сучасним вимогам, розроблені методи якісного та кількісного визначення діючої речовини — глісульфазиду в лікарській формі.**

Цукровий діабет є одним з найбільш розповсюдженых захворювань у світі. Крім того, в теперішній час чітко простежується тенденція до омоложення цього захворювання, так як зростає кількість хворих дитячого віку. Незвичайним є той факт, що в дитячому та юнацькому віці поряд з інсулінозалежним цукровим діабетом (ІЗЦД) зареєстровані також інсулінонезалежні (ІНЗЦД) його форми [8]. Тому створення високоефективного та малотоксичного препарату для лікування ІНЗЦД на основі біологічно активної сполуки бензолсульфогідразиду щавлевої кислоти, синтезованої на кафедрі органічної хімії НФаУ, є досить актуальним.

Проведені раніше дослідження з вивчення фармакотехнологічних властивостей діючої речовини дозволили розробити склад та технологію таблеток [4], а в подальшому й удосконалити їх [5].

У з'язку з тим, що вологоадсорбційні властивості субстанції потребують нанесення на таблетки захисного покриття, а проведенні клінічні випробування показали, що у деяких випадках таблетки викликають диспептичні явища, виникла загальна необхідність розробки технології нанесення на таблетки кишковорозчинного покриття.

Відомо, що кишковорозчинні покриття володіють вираженим вологозахисним ефектом і локалізують лікарську речовину у кишечнику, у значній мірі пролонгуючи її дію [7].

Спочатку таблетки рекомендовано було покривати кишковорозчинною плівкою на основі ацетилфталілцелюлози (АФЦ). Існуючий арсенал кишковорозчинного покриття на період розробки препарату (1992-93 рр.) був незначним. На той час досить широко використовували таку плівкоутврючу речовину як шеллак — довголанцюговий полімер ефірів алеуретинової кислоти. Однак вузь-

кий інтервал розчинення при високих значеннях pH (6,9-7,5), недостатня стабільність таблеток при зберіганні та дефіцит цієї речовини створили несприятливі умови для використання шеллаку в нашій країні [6].

Найбільше розповсюдження із синтетичних матеріалів, які застосовувались як кишковорозчинні покриття, одержали похідні целюлози, зокрема АФЦ. На той час АФЦ застосовували у промисловому масштабі для нанесення покриття більш ніж 40 лікарських засобів [9].

АФЦ — нерозчинна у воді та спирті речовина, однак вона добре розчинна в кетонах, простих та складних ефірах, деяких сумішах розчинників. Отже, нанесення покриття на основі АФЦ пов'язане зі створенням безпечних умов проведення процесу з необхідним використанням приміщені високої категорійності та спеціального обладнання для уловлювання і регенерації органічних розчинників [2].

У теперішній час, коли значно зросли вимоги до захисту навколошнього середовища від шкідливих викидів, доцільним є використання безпечних технологій. З цією метою широко застосовуються сополімери аніонного характеру на основі метакрилової кислоти та метилметакрилату — поліакрилати, які завоювали досить міцні позиції у фармацевтичній промисловості розвинених країн світу. Вони значно потіснили речовини, що раніше застосовувались для покриття, а також похідні целюлози [1].

Саме застосування поліакрилатів дозволяє вирішити майже усі основні проблеми нанесення кишковорозчинного покриття. Висока стабільність до хімічної та атмосферної дії, індиферентність до травних ферментних систем та мікробіологічної дії, постійні властивості плівкового покриття у процесі зберігання лікарських засобів та постійний час розчинення покриття роблять поліакрилати незамінними у виробництві твердих лікарських форм.

При цьому доцільніше використовувати водні системи поліакрилатів як з точки зору екології, так і пожежовибухобезпечності процесу нанесення покриття при одержанні кишковорозчинної

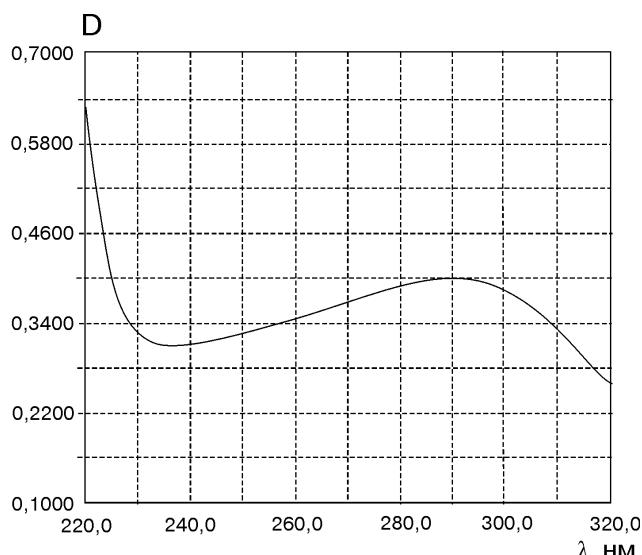


Рис. Спектр поглинання глісульфазиду в 0,1 М розчині натрію гідроксиду ( $c = 18 \text{ мкг/мл}$ ).

лікарської форми. Тому для одержання кишковорозчинного покриття були використані поліакрилатні водні дисперсії двох фірм-виробників Eudragit L 30 D 55 виробництва фірми "Rohm" (Німеччина) та її аналога 30% водної дисперсії Kollicoat MAE 30 DP виробництва фірми "BASF" (Німеччина).

#### Експериментальна частина

Згідно з даними фірми-виробника плівкоутворювача — сополімера метакрилової кислоти його оптимальною концентрацією у плівкоутворюючій системі є 7-10% (в перерахунку на суху речовину). Тому базуючись на цих даних, було використано саме такі кількості.

Крім плівкоутворювача, система для покриття таблеток-ядер кишковорозчинною оболонкою повинна включати також пластифікатор, пігмент, барвник та інші речовини. Як відомо, пластифікатор надає плівці еластичності, покращує змочувальну здатність плівкоутворюючого розчину, а у кишковорозчинних оболонках зменшує дифузію компонентів таблеток у шлунковий сік та збільшує швидкість розчинення плівки у кишковому соку. При недостатній поверхневій активності плівкоутворювача пластифікатори попереджують процес флокуляції часток та підвищують седиментаційну стійкість пігменту в суміші плівкоутворювачів [3].

У якості пластифікаторів використовують ПЕО-4000, ПЕО-6000, пропіленгліколь, твін-80, дібутилфталат, вазелінову олію та ін. Вибір пластифікатора визначається природою полімера і розчинника. Так, для водної поліакрилатної дисперсії ми використовували пропіленгліколь, який вводили до плівкоутворюючої системи у кількості 5-30%.

Були досліджені плівкоутворюючі системи Kollicoat MAE 30 DP з різним вмістом пропіленгліколю. При цьому визначався вплив концентрації пластифікатора на в'язкість одержаних систем.

Експериментально встановлено, що оптимальна концентрація пластифікатора у плівкоутворюючій системі знаходитьться у межах 16-17%.

Як пігмент плівкоутворюючої суміші було використано титану діоксид, що надає покриттю білого кольору.

З метою більш рівномірного розподілу покриття по поверхні таблеток-ядер до складу плівкоутворюючої системи введено тальк. Завдяки пластинчастій структурі та високій дисперсійності тальку його частки здатні до деформації та рівномірного розподілу по всій поверхні, щільно заповнюючи проміжки між компонентами покриття.

Експериментально визначено, що для одержання досить стійкого до дії шлункового соку покриття необхідно нанесення плівки масою 30 мг (у перерахунку на суху речовину). Таблетки з таким покриттям стійкі до дії кислого середовища протягом 1 години, а час розпадання покритих таблеток у кишковому соку при цьому складає 30-40 хв, що задовільняє вимогам до кишковорозчинних лікарських форм.

Таким чином, на основі проведених досліджень для таблеток глісульфазид оптимізовано кількісний склад компонентів оболонки плівкового кишковорозчинного покриття та технологію його нанесення.

Для визначення якості лікарської форми були розроблені методики якісного та кількісного визначення діючої речовини — глісульфазиду в таблетках, вкритих кишковорозчинною оболонкою.

Для ідентифікації глісульфазиду в таблетках використовували якісні реакції на аміду та сульфогідразидну групу.

З метою виявлення амідної групи до 0,1 г порошку розтертих таблеток додавали 5 мл 10% розчину натрію гідроксиду і кип'ятили протягом 2 хв. При цьому виділявся аміак, який виявляли по запаху таяві синього кольору лакмусового паперу, змоченого водою (амідна група).

Сульфогідразидну групу ідентифікували таким чином: 0,1 г порошку розтертих таблеток збовтували з 3 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду протягом 3 хв і фільтрували. До фільтрату додавали 1 мл розчину міді сульфату, при цьому випадав осад зелено-жовтого кольору, який поступово переходив у жовто-зелений колір (сульфогідразидна група).

Для ідентифікації препарату можна використовувати також УФ-спектр розчину, приготованого для кількісного визначення.

Для кількісного визначення глісульфазиду в субстанції і таблетках, а також для вивчення тесту "Розчинення" лікарської форми була розроблена методика спектрофотометричного аналізу.

#### Результати та їх обговорення

На рис. представлений спектр поглинання розчину глісульфазиду в 0,1 М розчині натрію гідроксиду в інтервалі довжин хвиль від 520 нм до 320 нм.

Таблиця

## Результати вивільнення глісульфазиду з таблеток

Серія	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$
1	85,93	0,2100	0,0937	85,93±0,26	±0,37
2	81,09	0,1347	0,0601	81,09±0,17	±0,21
3	78,09	0,3245	0,1449	78,09±0,40	±0,53
4	75,15	0,4075	0,1819	75,15±0,0019	±0,55
5	71,21	0,2443	0,1091	71,21±0,30	±0,41

Примітка: n=5, P=95%

Серія 1 — таблетки свіжовиготовлені;

серія 2 — таблетки з терміном зберігання 1 рік;

серія 3 — таблетки з терміном зберігання 2 роки;

серія 4 — таблетки з терміном зберігання 2 роки 3 місяці;

серія 5 — таблетки з терміном зберігання 2 роки 6 місяців.

Як видно з представленого на рис. спектра поглинання субстанції глісульфазиду в 0,1 М розчині натрію гідроксиду, є одна смуга з максимумом поглинання при довжині хвилі 293±2 нм.

При розробці методики спектрофотометричного визначення глісульфазиду в таблетках було вивчено вплив на спектр поглинання допоміжних речовин, які входять до складу таблеток. При цьому встановлено, що УФ-спектр розчину глісульфазиду, приготовленого з розтертих таблеток в 0,1 М розчині натрію гідроксиду, практично співпадає зі спектром розчину субстанції глісульфазиду тієї ж концентрації. Отже, можна зробити висновок про те, що спектри ідентичні, а запропоновані допоміжні речовини для одержання таблеток не впливають на їх характер. Оптична щільність розчинів глісульфазиду підлягає основному закону світлопоглинання у межах концентрацій від 6 до 30 мкг/мл за годину.

Як стандартну речовину використовували зразок субстанції, багаторазово перекристалізованої та висушеної до постійної маси.

При розробці складу і технології виробництва таблеток "Глісульфазид" було досліджено вивільнення діючої речовини з лікарської форми. Швидкість розчинення визначали за допомогою приладу "кошик, що обертається".

Розчинення проводили у 500 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду. При повному розчиненні глісульфазиду його концентрація у розчині була далеко від насыченої, що забезпечувало вільну дифузію діючої речовини. Режим обертання був вибраний експериментально і склав 100 об/хв. Проби по 2 мг відбирали через 5, 15, 25, 35, 45 хвилин, відфільтровували та спектрофотометрично визначали кількість глісульфазиду, який перейшов у розчин у відсотках через певний час. Спектрофотометричне визначення глісульфазиду проводили так як і у випадку кількісного аналізу глісульфазиду в таблетках у 0,1 М розчині натрію гідроксиду

при довжині хвилі 293±2 нм. Розрахунок кількості глісульфазиду, який перейшов у розчин, проводили у порівнянні зі стандартним розчином, в якості якого використовувався розчин субстанції глісульфазиду в 0,1 М розчині натрію гідроксиду.

Таким чином, на основі проведених досліджень була розроблена методика визначення кількості глісульфазиду, що перейшов у розчин (не менше 75% протягом 45 хв).

Результати кількісного визначення глісульфазиду, що перейшов у 0,1 М розчин натрію гідроксиду з таблеток різного терміну зберігання при розчиненні за 45 хв, при режимі переміщування 100 об/хв надані у табл.

Дані, наведені в табл., свідчать, що у процесі зберігання таблеток кількість вивільненого глісульфазиду зменшується, що вірогідно, пояснюється фізико-хімічними процесами, які відбуваються в таблетках при зберіганні, такими як адсорбція речовини, ущільнення маси та ін. Таблетки, які зберігалися протягом 2 років 3 міс., витримують вимоги тесту "Розчинення" згідно з загальною статтею "Таблетки" ДФУ 1 вид.

Результати аналізу відтворювані, відносна невизначеність не перевищує ±0,55%.

Таким чином, у результаті проведених досліджень оптимізовано склад та технологію нанесення на таблетки глісульфазиду кишковорозчинного покриття, що відповідає сучасним вимогам, та розроблені методи кількісного визначення діючої речовини — глісульфазиду в лікарській формі.

## ВИСНОВКИ

1. Обґрутована необхідність нанесення на таблетки глісульфазиду ентеросолюбільного покриття.

2. Проведене дослідження з розробки якісного та кількісного складу захисного покриття таблеток і технології його нанесення.

3. Розроблені методики контролю якості одержаних таблеток антидіабетичної дії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Заявка 19931667 Германия, МПК<sup>7</sup> C 08 L 31/ 02. / BASF AG, Angel Maximilian, Gotsche Michael, Kolter Karl. — №19931667.8. — Заявл.: 08.07.1999. Опубл.: 11.01.2001.
2. Пат. 6013282 США, МПК<sup>7</sup> A 61 K 9/36 / Bopsi Holdings, Inc., Mechra Dev K., Ramireddy Chittamuru, Tang Li-Juan, Porter Stuart C. — №08/978661. — Заявл.: 26.11.1997. Опубл.: 12.06.2000; НПК 424/480.
3. Пат. 6129933 США, МПК<sup>7</sup> A 61 K 9/62 / Purdue Pharma L.P., Oshlack Benjamin, Chasin Mark, Pedi Frank (Jr). — №08/899924. — Заявл.: 24.07.1997. Опубл.: 10.10.2000; НПК 424/495.
4. Пащенев П.Д., Грубник І.М., Чуєшов В.І. // Фармац. журн. — 1992. — №2. — С. 58-60.
5. Пащенев П.Д., Грубник І.М., Чуєшов В.І. // Вісник фармації. — 1993. — №1-2. — С. 92-93.
6. Чижиков Б.Д. // Фармация. — 2002. — №5. — С. 40-44.
7. Устянич А.Є. Оптимізація технології отримання ентеросолюбільних і захисних покрить ТЛЗ у псеводозрідженному шарі: Дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 1996. — 127 с.
8. Amos A.F., McCarthy D.J., Zimmet P.Z. // Diabet med. — 1997. — Vol. 14., Suppl.S. — Р. 1-85.
9. Guo Jian-Hwa // Drug. Dev. and Ind. Pharm. — 1996. — Vol. 19, №13. — Р. 1541-1555.

УДК 615.2:612.017.49:546.47.615.451.35

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И КОНТРОЛЬ ИХ КАЧЕСТВА

И.М.Грубник, П.Д.Пашнев, П.П.Пашнев

Оптимизированы состав и технология нанесения на таблетки глисульфазид кишечнорастворимого покрытия, что отвечает современным требованиям, разработан метод качественного и количественного определения действующего вещества — глисульфазида лекарственной в лекарственном препарате.

UDC 615.2:612.017.49:546.47.615.451.35

OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING THE TABLETS WITH ANTIIDIABETIC ACTION AND CONTROL OF THEIR PROPERTIES

I.M.Grubnik, P.D.Pashnev, P.P.Pashnev

The composition and technology of applying intestinal soluble coating, which meets the modern requirements, on Glysulfaside tablets has been optimized, the method of qualitative and quantitative determination of the acting substance — glysulfaside in the medicine has been developed.