

Рекомендована д.ф.н., професором О.Х.Піміновим

УДК 615.453.014.6:615.074

ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ПРОЛОНГОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ “ДИКЛОФЕНАК-РЕТАРД”

Л.О.Бобрицька, В.І.Чуєшов, Е.В.Сорокіна

Національна фармацевтична академія України
Фармацевтична фірма “Здоров’я”

Представлені результати досліджень з розробки складу і технології пролонгованого препарату в капсулах з натрію диклофенаком. В основу розробки технології капсул “Диклофенак-ретард” покладений базовий метод аналізу — тест “Розчинення”. В ході експериментальних робіт доведено, що допоміжні речовини разом з технологічними прийомами дозволяють створити лікарську форму з контрольованим вивільненням діючої речовини, забезпечуючи тим самим пролонгуючий ефект. В результаті технологічних і аналітичних досліджень науково доведений підхід до розробки препаратів пролонгованої дії.

Створення пролонгованих лікарських форм є одним із сучасних напрямків світової фармації. Препарати з контрольованою швидкістю вивільнення мають ряд переваг перед звичайними, а саме характеризуються високою терапевтичною ефективністю, мінімальними побічними проявами, зручністю використання.

Пролонгація як біофармацевтичний засіб має актуальне значення для вже існуючих у медицині препаратів різнобічної фармакологічної дії, в тому числі й для нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Це обумовлено тим, що для досягнення лікувального ефекту від деяких препаратів потрібне їх вживання протягом тривалого часу з багаторазовими прийомами. Тому концентрація діючої речовини в організмі весь час змінюється, починаючи від відносно великої на початку і закінчуючи дуже малою перед повторним прийомом. Натрію диклофенак відноситься до НПЗЗ і має високу протизапальну активність при лікуванні ревматичних захворювань і при цьому характеризується оптимальною фармакокінетикою і доброю переносимістю. Крім того, стійкий успіх на фармацевтичному ринку НПЗЗ пояснюється широким спектром лікарських форм. Натрію диклофенак випускається у формі таблеток, капсул, ректальних свічок, гелей, розчинів для внутрішньом'язового введення [4]. Створення на його

основі пролонгованої лікарської форми дозволить підтримувати терапевтичну концентрацію в організмі на визначеному постійному рівні і тим самим одержувати високоефективний і зручний у використанні препарат. Крім того, впровадження його в промислове виробництво значно розширить номенклатуру вітчизняних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України.

У роботі висвітлені дослідження з розробки складу, технології і аналітичних методик аналізу препарату пролонгованої дії у формі капсул.

Експериментальна частина

При створенні пролонгованої лікарської форми виникає необхідність проведення комплексних досліджень, серед яких головним є визначення рівномірного і стабільного вивільнення діючої речовини. З даних літератури відомо, що для таких препаратів використовується тест “Вивільнення ліків” (“Drug release”), який є узагальнюючим тестом “Розчинення”.

При розробці складу ми орієнтувались на кінетику розчинення препаратів з модифікованим виділенням лікарської речовини, наведеної в USP XXIII (Фармакопея Сполучених Штатів Америки XXIII). Так, наприклад, у монографії “Пролонговане вивільнення капсул індометацину” наведені інтервали кінетики вивільнення індометацину протягом заданого часу.

Натрію диклофенак, як і індометацин, належить до групи НПЗЗ і одночасно є його аналогом за ефективністю терапевтичної дії. Тому при розробці складу препарату і оцінці його кінетики розчинення за основу була взята кінетика вивільнення індометацину.

Відомо, що поряд з високою ефективністю натрію диклофенак, як і інші НПЗЗ, має вплив на слизову оболонку шлунка, так званий “ульцерогенний ефект”. З метою ліквідації цього прояву звичайні таблетки покривають кишковорозчинною плівкою, яка дозволяє, перш за все, послабити гастротоксичність активної речовини. Тому препарат, що створюється, повинен бути стійким до дії шлункового соку.

Кінетика вивільнення капсул

Середовище	Час, год.	Вивільнення по серіях, %				
		1.10.98	2.10.98	3.10.98	4.10.98	5.10.98
0,1 М розчин хлористо-водневої кислоти	1	4,1	3,8	3,9	4,5	5,1
Фосфатний буферний розчин рН 6,8	1	29,5	28,0	28,5	29,5	29,0
	2	42,5	43,0	43,7	44,1	43,6
	3	53,1	52,9	52,8	54,0	55,0
	4	61,0	61,5	60,7	61,3	62,1
	5	71,2	71,9	71,4	71,2	72,1
	6	75,8	75,4	76,2	76,4	77,4
	7	84,5	82,1	83,5	85,8	86,3
	8	92,5	91,5	92,1	90,7	91,2

З USP XXIV (с. 2072) відомо, що для дозованої форми з натрію диклофенаком спочатку проводять дослідження в середовищі 0,1 М хлористоводневої кислоти (HCl) на протязі двох годин, а потім здійснюють розчинення у фосфатному буфері рН 6,8. Тут вказано, що кількість натрію диклофенаку в кислому середовищі через 2 год., не повинна перевищувати 10%, а в середовищі буфера — не менше 75%. У зв'язку з цим, було запропоновано вивільнення активної речовини в середовище шлункового соку (0,1 М розчин HCl) протягом 2 год. за розробленою нами методикою “Стійкість у кислоті”, а потім у середовище штучного кишкового соку (фосфатний буферний розчин рН 6,8) протягом 8 год. за методикою “Розчинення”.

Дослідження “Стійкість в кислоті” проводили, використовуючи прилад типу “Обертальний кошик” (фірма VanKel, Великобританія). У зв'язку з тим, що розбіжність незначна, в результатах досліджень кислотостійкості препарату (1%) була спрощена схема аналізу. Через одну годину досліджень після відповідних розведень вимірювали оптичну густину розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі (276±2) нм. Кількість натрію диклофенаку, що перейшла в розчин через одну годину, повинна бути не більше 10%.

В середовищі шлункового соку оболонка твердої желатинової капсули розпадається протягом 15-20 хв., а її вміст, гранули, залишаються в кошику і поступово вивільнюють діючу речовину. Тому тест на розпад недоцільно використовувати при оцінці якості капсул пролонгованої дії.

Тест “Розчинення” також проводили на приладі типу “Обертальний кошик”. Спочатку дослідження проводили в розчині 0,1 М HCl протягом 1 год., а потім у середовищі для розчинення.

Необхідність дослідження в кислому середовищі була передбачена через те, що зміна значень рН може вплинути на вивільнення речовини. Оболонка гранули регулює віддачу і фіксацію лі-

карської речовини. Для здійснення такого саморегулювання капсулу поміщали в розчин 0,1 М HCl, завдяки чому макромолекули полімера ойдрагіту починають змінювати свої властивості, регулюючи вивільнення лікарської речовини в лужному середовищі. Полімерна плівка ойдрагіту має здатність набухати і характеризується проникністю, що впливає на кінетику вивільнення діючої речовини шляхом дифузії.

Середовищем розчинення є фосфатний буфер з рН 6,8; час розчинення — 8 год. Через кожну годину брали проби і після відповідних розведень вимірювали оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі (276±2) нм, а потім розраховували вміст натрію диклофенаку в середовищі розчинення.

Для створення оптимальних умов аналізу вивільнення були розглянуті наступні умови, а саме: тривалість вивільнення, температура середовища, якісний склад середовища розчинення.

Результати та їх обговорення

На основі даних літератури і проведених фармакологічних досліджень при розробці складу була визначена доза натрію диклофенаку 75 мг для однієї капсули[5].

Гранули, як наповнювач капсул, регулюють розчинення активної речовини. Для їх отримання використовували відомі технологічні прийоми і допоміжні речовини, призначені для регулювання швидкості або місця вивільнення діючої речовини.

Запропонована доза натрію диклофенаку обумовлює необхідність використання наповнювачів для створення лікарської форми у вигляді капсул. Шляхом експериментів вибирали як наповнювач лактозу. З даних літератури встановили, що кінетику вивільнення діючої речовини можна регулювати шляхом підбору кількісного співвідношення гідрофобних і пролонгуючих засобів [1, 2]. Для створення гідрофобного шару використовували масло вазелінове в кількості 1-10%. Спочатку в

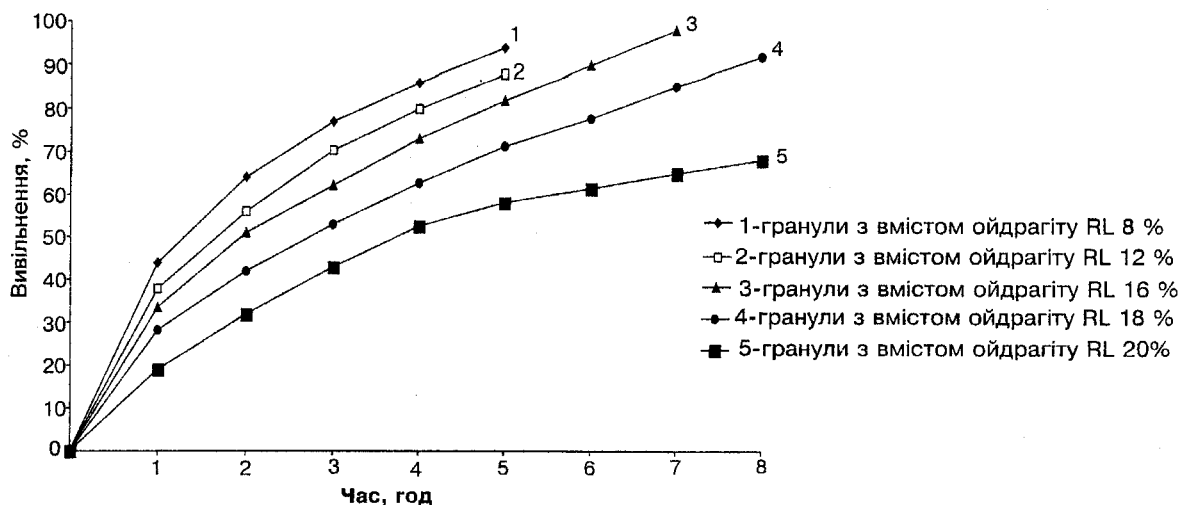


Рис. 1. Кінетика вивільнення натрію диклофенаку з гранул.

якості пролонгуючого засобу при розробці складу гранул нами була вибрана 30% водна дисперсія оїдрагіту марки RS [3]. Незважаючи на високу концентрацію твердих компонентів полімера, водна дисперсія має слабку в'язкість і, отже, не має достатніх зв'язуючих властивостей для отримання пластичної маси. В результаті були одержані неоднорідні за фракційним складом гранули з великим вмістом дрібної фракції (менше 0,2 мм до 18%).

При подальшому дослідженні кінетики вивільнення п'яти серій капсул, виготовлених за однаковим прописом і технологією, були отримані великі розбіжності результатів розчинення (за 1 год. вивільнюється від 29% до 48% активної речовини). Тому нами було доведено, що при використанні як зволожувача 30% водної дисперсії тверді частки цього полімеру нерівномірно розподіляються в гранульованій масі, внаслідок чого утворюються гранули з нерівномірним покриттям, що впливає на їх стабільність вивільнення. Крім того відомо, що фізико-хімічні властивості зв'язуючого і зволожуючої порошокподібної маси знаходяться в тісному взаємозв'язку і впливають на технологічні властивості одержаної гранульованої маси. Порошок натрію диклофенаку слабо розчинний у воді. Тому при зволоженні водною дисперсією утворюються неміцні гранули з відповідно нерівномірною оболонкою на їх поверхні. Подальші дослідження проводились з метою вивчення впливу органічних розчинів оїдрагітів на кінетику вивільнення і технологічні властивості гранул.

Тому як зволожувач і пролонгуючий засіб ми запропонували розчин оїдрагіту марки RL (RS нерозчинний в етанолі) [6, 7].

З метою визначення необхідної кількості оїдрагіту RL для досягнення бажаного пролонгуючого ефекту були одержані гранули з різним вмістом цього полімеру (8-20%) і вивчена їх кінетика вивільнення. З використанням спиртового розчину оїдрагіту RL були одержані міцні і однорідні

гранули. Аналіз кінетичних кривих вивільнення на рис. 1 показує, що при збільшенні кількості оїдрагіту RL вивільнення уповільнюється. Найбільш оптимальною можна вважати концентрацію оїдрагіту 18%, при якій відбувається рівномірне і поступове вивільнення на протязі 8 год., чим забезпечується пролонгований ефект.

Результати досліджень вивільнення в кислому і лужному середовищі п'яти серій капсул, виготовлених за однаковим прописом і технологією з вмістом полімеру 18%, наведені в табл. 1.

Результати табл. 1 свідчать про те, що препарат кислотостійкий, так як у кислому середовищі вивільнюється не більше 10% натрію диклофенаку, а в модельному середовищі кишечника спостерігається його поступове вивільнення на протязі 8 год. Використовуючи як зволожувач спиртовий розчин оїдрагіту RL, ми встановили, що гранульована маса швидко перезволожувалась, і щоб внести необхідну кількість полімеру, слід було наносити залишковий розчин оїдрагіту RL на гранули у вигляді оболонки методом напилення.

У лабораторних умовах у дражирувальному котлі на гранули наносили оболонку за допомогою форсунки з 10% плівкоутворюючого розчину оїдрагіту RL.

У промислових умовах оболонку наносили в лабораторній установці "Pellegrini" (Італія), де процес нанесення покриття проводиться одночасно з безперервною сушкою. Потім гранули з оболонкою опудрювали в котлі кальцію стеаратом, а далі їх поміщали в тверді желатинові капсули.

На основі проведених досліджень з підбору складу препарату під умовною назвою "Диклофенак ретард", нами була розроблена технологія його одержання, яка складалась з наступних стадій: підготовки сировини, отримання грануляту, нанесення покриття, капсулювання, фасовки і упаковки.

Оцінку якості готових капсул проводили згідно з вимогами ДФ XI для капсульованих лікарських форм. Для цього визначали зовнішній вигляд,

Результати вивчення стабільності капсул “Диклофенак-ретард” у процесі зберігання

Назва показника	Термін зберігання				
	початок	6 міс.	1 рік	1 рік 6 міс.	2 роки
Упаковка	Контурно-вічкова з плівки ПВХ і фольги алюмінієвої				
Опис	Тверді желатинові капсули. Вміст капсул — гранульований порошок				
Тотожність УФ-спектр ТШХ*	Відповідає Відповідає	Відповідає Відповідає	Відповідає Відповідає	Відповідає Відповідає	Відповідає Відповідає
Сторонні домішки, %	менше 1	менше 1	менше 1	менше 1	менше 1
Стойкість у кислоті, %	4,3	4,5	4,0	4,7	5,0
Розчинення, % через 1 год. через 8 год.	27,9 88,6	28,3 89,3	29,1 90,8	29,5 90,0	28,4 90,2
Кількісне визначення, г/капс.	0,0756	0,0759	0,0751	0,0756	0,0764
Упаковка	Контейнер пластмасовий для лікарських засобів білого кольору, який має кришку з контролем першого відкриття				
Опис	Тверді желатинові капсули. Вміст капсул — гранульований порошок				
Тотожність УФ-спектр ТШХ*	Відповідає Відповідає	Відповідає Відповідає	Відповідає Відповідає	Відповідає Відповідає	Відповідає Відповідає
Сторонні домішки, %	менше 1	менше 1	менше 1	менше 1	менше 1
Стойкість у кислоті, %	4,2	4,5	4,3	5,0	4,8
Розчинення, % через 1 год. через 8 год.	28,5 88,2	28,3 88,4	28,0 89,1	29,0 90,1	29,1 91,2
Кількісне визначення, г/капс.	0,0752	0,0758	0,0753	0,0751	0,0764

*Система розчинників хлороформ — ацетон — мурашина кислота (80:10:3).

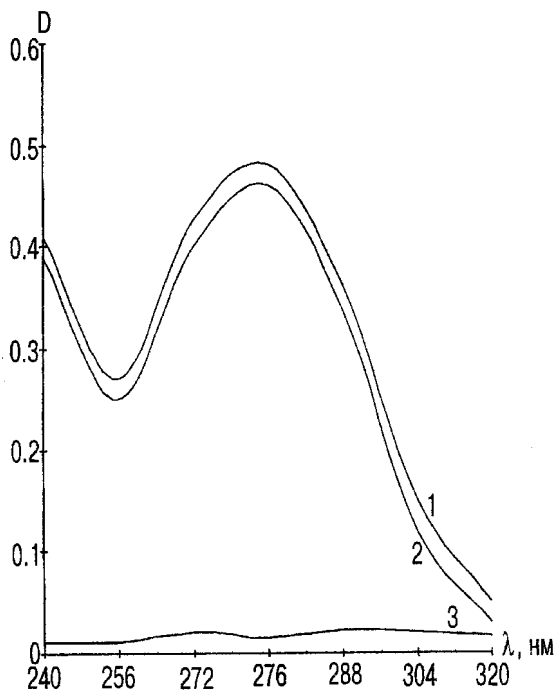


Рис. 2. УФ-спектри поглинання: 1 — розчину стандартного зразка натрію диклофенаку ($0,15 \cdot 10^{-4}$ г/мл); 2 — досліджуваного розчину, виготовленого для кількісного визначення натрію диклофенаку в препараті ($0,5 \cdot 10^{-4}$ г/мл); 3 — розчину допоміжних речовин.

середню масу, розчинення, якісне і кількісне визначення лікарської речовини, а також стабільність препарату в процесі зберігання.

Одержані результати досліджень з визначення якісного складу капсул за тестами “Тотожність” і “Сторонні домішки” показали їх повну ідентичність з результатами для субстанції натрію диклофенаку.

При розробці методики кількісного визначення капсул “Диклофенак ретард” за основу були взяті спектрофотометричні методики якісного визначення натрію диклофенаку в препараті в УФ-спектрі поглинання.

Враховуючи те, що до складу капсул входять крім натрію диклофенаку також допоміжні речовини, були проведені дослідження з вивчення повного УФ-спектра препарату. Схема УФ-спектра наведена на рис. 2.

Аналіз спектрів поглинання розчину стандартного зразка натрію диклофенаку і досліджуваного розчину, виготовленого для його кількісного визначення, показує, що характер кривих ідентичний, максимум поглинання двох об’єктів дослідження чітко визначений при довжині хвилі (276 ± 2) нм.

Крім того, з рис. 2 видно, що УФ-спектр поглинання допоміжних речовин максимуму не

має, і їх оптична густина при даній довжині незначна.

Кількісний вміст натрію диклофенаку в капсулі визначали за оптичною густиною досліджуваного розчину при довжині хвилі (276±2) нм в УФ-області поглинання. Вміст натрію диклофенаку в одній капсулі повинен бути від 0,0694 до 0,0806 г.

Одним із основних показників якості лікарських препаратів є їх стабільність у процесі зберігання. Для проведення досліджень п'ять серій капсул "Диклофенак ретард" були закладені на зберігання у два види упаковки по 10 капсул — в контурно-вічкову із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої і в контейнери пластмасові для лікарських засобів білого кольору, які мають кришки з контролем першого відкривання. Спостереження за зберіганням капсул проводили при кімнатній температурі 18-20°C (табл. 2).

Під час досліджень було встановлено, що при зберіганні в двох видах упаковки при кімнатній температурі протягом двох років капсули "Диклофенак-ретард" мають стабільні результати за основними показниками якості.

На основі проведених досліджень був складений проект ТФС на капсули "Диклофенак-ретард", що регламентує їх якість по заданих фізико-хімічних показниках.

Фармакологічними дослідженнями було встановлено, що розроблений препарат є ефективним протизапальним і анальгетичним засобом пролонгованої дії. Порівняльний аналіз з препаратом порівняння капсулами "Диклоберл ретард" (Berlin-Chemie, Німеччина) показав, що капсули "Диклофенак-ретард" забезпечують поступове повне всмоктування діючої речовини з шлунково-кишкового тракту і тривале підтримання рівня його терапевтичних концентрацій в крові, необхідних для пролонгованої лікарської форми.

ВИСНОВКИ

1. Теоретично і експериментально обґрунтовані склад і технологія препарату пролонгованої дії у формі капсул "Диклофенак-ретард".

2. В ході експериментальних робіт доведено, що діюча речовина — натрію диклофенак рівномірно розподіляється в компонентному складі і пролонговано вивільняється з гранул, одержаних методом напilenня полімерної основи на вологі гранули, шляхом дифузії.

3. Проведені дослідження з визначення якості препарату і вивчена його стабільність у процесі зберігання на протязі двох років. На основі проведених досліджень розроблений проект ТФС на капсули "Диклофенак-ретард".

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобрицкая Л.А., Чуешов В.И., Заболотный В.А. и др. // *Фармаком.* — 1999. — №6. — С. 20-22.
2. *Вольтарен — лучший среди равных* // *Практич. врач.* — 1995. — №3. — С. 27-28.
3. Пат. 1837874 СССР, МКИ⁵ А 61 К 9/22, 9/48, 31/44. Способ получения таблеток нифедипина / Шандор Эрдеши, Йозеф Кендерфи, Эржебет Барцаи и др. (HU); Эгиси Дьедьсердьяр. - № 4743502/14 // *Открытия. Изобретения.* — Заявл.: 14.03.90. Опубл.: 30.08.93. — Бюл. №32. — 7 с.
4. Пат. 2012330 Комитет Российской Федерации по патентам и товарным знакам, МКИ⁵ А 61 К 9/22, А 61 J 3/00. Твердая фармацевтическая форма программируемого выделения для перорального введения и способ её получения / Франко Поцци, Пиа Фурлани; Дзамбон Груп С. п. А. (IT). — № 5001025/14. — Заявл.: 03.07.91. Опубл.: 15.05.94. — Бюл. №9. — 16 с.
5. *Справочник Видаль.* — М.: АстраФармСервис, 1999. — 1520 с.
6. Чижиков Д.В., Андреев Б.В. Пленочные покрытия твердых лекарственных форм на основе акрилатов — оидрагит // *Лекарственные средства. Экономика, технология и перспективы получения: Обзор. информ.* — М.: ВНИИСЭНТИ Минмедбиопроба СССР, 1989. — Вып. 11 — 52 с.
7. *Eudragit RL/RS.* Фирма "Roehm Pharma GmbH". — ФРГ. — 1989. — 8 S.

УДК 615.453.014.6:615.074

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ "ДИКЛОФЕНАК-РЕТАРД"

Л.А.Бобрицкая, В.И.Чуешов, Э.В.Сорокина

Представлены результаты исследований по разработке состава и технологии пролонгированного препарата в капсулах с натрия диклофенаком. В основе разработки технологии капсул "Диклофенак-ретард" базовым методом анализа является тест "Растворение". В ходе экспериментальных работ установлено, что вспомогательные вещества в сочетании с технологическими приемами позволяют создать лекарственную форму с контролируемым высвобождением действующего вещества, обеспечивая тем самым пролонгированный эффект. В результате комплексных технологических и аналитических исследований научно обоснован подход к разработке препарата пролонгированного действия.

UDC 615.453.014.6:615.074

TECHNOLOGICAL AND ANALYTICAL ASPECTS OF THE OBTAINING THE MEDICINE WITH PROLONGED ACTION "DICLOPHENAK-RETARD"

L.A. Bobritskaya, V.I. Chuyeshov, E.V. Sorokina

The paper deals with the results of the researches, concerning elaboration of the composition and technologies of the prolonged preparation in capsules with sodium diclophenak. Among the basic methods of obtaining capsules "Diclophenak-retard" the basic analytical method is characterized by the "Dissolution" test. In the course of experiments it has been determined that auxiliary substances along with the appliance of technological methods allow to obtain a medicine with controlled release of the active substance, due to which the prolonged effect is provided for. The results of the complex technological and analytical researches allowed to give a scientific grounding of the approach to elaboration of the preparation with prolonged action.