

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 615.225.2:615.453.6

<https://doi.org/10.24959/nphj.23.101>

Т. О. Пономаренко, Д. І. Дмитрієвський, І. О. Криклива, В. І. Гриценко

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Обґрунтування складу та технології одержання комбінованих таблеток пролонгованої дії для лікування артеріальної гіпертензії

Метою роботи було розроблення складу та технології одержання комбінованого препарату індапаміду з еналаприлом пролонгованої дії.

Матеріали та методи. Як діючі компоненти використовували субстанції індапамід та еналаприлу малеат, як допоміжні – полівінілпіролідон, кальцію стеарат, лактози моногідрат, гідроксипропілметилцелюлозу. Фармако-технологічні дослідження здійснювали згідно з методиками ДФУ.

Результати та їх обговорення. Порівняли фармако-технологічні властивості таблеткових сумішей і якість готових таблеток за використання прямого пресування та попереднього вологого гранулювання.

Висновки. З'ясовано, що використання прийому попереднього гранулювання таблеткової суміші дозволяє одержати готовий продукт, який цілком відповідає вимогам ДФУ.

Ключові слова: індапамід; еналаприл; таблетки; фіксована комбінація; волога грануляція

T. O. Ponomarenko, D. I. Dmytrievsky, I. O. Kryklyva, V. I. Hrytsenko
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Substantiation of the composition and technology for obtaining combined sustained-release tablets for the treatment of hypertension

Aim. To develop the composition and technology for obtaining the combined drug of indapamide with enalapril of the prolonged action.

Materials and methods. Indapamide and enalapril maleate substances as active components, and polyvinylpyrrolidone, calcium stearate, lactose monohydrate, hydroxypropyl methylcellulose as excipients were used. The pharmaco-technological studies were conducted according to the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU).

Results and discussion. The pharmaco-technological properties of tablet mixtures and the quality of finished tablets were compared using direct pressing and preliminary wet granulation.

Conclusions. It has been found that the use of the method of pre-granulation of the tablet mixture allows obtaining a finished product that fully meets the requirements of the SPhU.

Key words: indapamide; enalapril; fixed combination; tablets; wet granulation

Вступ. Останнім часом у світі все більше уваги приділяють застосуванню комбінованої терапії у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), бо більшість пацієнтів для досягнення адекватного рівня тиску потребує призначення комбінації двох (і більше) антигіпертензивних препаратів. Перевагу віддають призначенню фіксованих комбінацій препаратів, у яких декілька діючих субстанцій поєднано в одній лікарській формі [1, 2]. Українською асоціацією кардіологів також було сформульовано принципи медикаментозної терапії АГ, де альтернативою препаратам першої лінії запропоновано їх низькодозові комбінації та зроблено акцент на простій схемі лікування, по можливості з призначенням однієї таблетки на добу й з переважним використанням ліків пролонгованої дії [3]. Результати численних клінічних досліджень щодо ефективності поєднання еналаприлу з індапамідом доводять доцільність введення обох препаратів у схему лікування АГ [4]. За кордоном

проводять активну роботу зі створення фіксованих комбінацій, що поєднують як діуретичний і гіпотензивний компоненти субстанцію індапамід та різноманітні інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). На українському фармацевтичному ринку серед усього різноманіття комбінацій діуретиків та інгібіторів АПФ зареєстровано лише декілька препаратів, до складу яких входить індапамід [5].

Метою роботи стало створення вітчизняного комбінованого гіпотензивного препарату шляхом поєднання в одній таблетці субстанцій індапаміду та еналаприлу.

Матеріали та методи. З метою теоретичного й експериментального обґрунтування складу та технології одержання комбінованих таблеток дослідженню підлягали діючі субстанції: індапамід виробництва фірми «Shanghai World-Prospect Industrial Co., Ltd.», Китай та еналаприлу малеат виробництва фірми «Shejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd», Китай.

Під час розроблення технології виробництва таблеток пролонгованої дії на основі наведених вище субстанцій використовували допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування: полівінілпіролідон (ПВП), кальцію стеарат, лактози моногідрат. Модифікатором вивільнення для розробки складу та технології пролонгованих таблеток було обрано гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) виробництва японської фірми «Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.» під торговою назвою Metolose 90 SH-4000SR.

З метою визначення оптимальних технологічних параметрів виробництва таблеток згідно з ДФУ було досліджено фармакотехнологічні характеристики субстанцій і гранулятив, а саме: плинність, кут природного укосу, насипний об'єм та густина. Вологовміст порошоків і гранулятив визначено експрес-вологоміром ВТ-500 [6].

Форму й поверхню частинок діючих речовин лікарської форми, а також пересічний лінійний розмір їхніх доміантних фракцій визначили за допомогою мікрофотозйомки з використанням мікроскопа МБІ за загального збільшення у 250 разів (субстанція індапаміду) та на мікроскопі з окуляр-мікрометром Krüss MBL 2100 (Німеччина) за збільшення у 150 разів (субстанція еналаприлу малеату).

Вміст інгредієнтів для одержання таблеткових сумішей розраховували на масу однієї таблетки 0,15 г. Процес одержання таблеткових мас для виготовлення таблеток прямим пресуванням здійснювали в такий спосіб: після зважування і просіювання всіх компонентів змішували індапамід та еналаприл з лактозою, а потім додавали необхідну за прописом кількість ГПМЦ та в останню чергу – магнію стеарат.

Для одержання таблеток методом вологої грануляції масу, яка містила індапамід і наповнювач, зволожували й пропускали крізь сито з розміром отворів 4 мм. Одержаний гранулят змішували з ГПМЦ і піддавали повторному гранулюванню крізь сито з діаметром отворів 2 мм. Одержані гранули сушили в сушильній шафі полицьового типу за температури 55°C, після чого висушені гранули опудрювали магнію стеаратом.

Таблетування здійснювали на таблетковому пресі «НТМ» виробництва Маріупольського заводу технологічного обладнання з використанням пуансонів діаметром 7 мм. Одержані таблетки аналізували за

зовнішнім виглядом, міцністю та стираністю відповідно до методик ДФУ[6].

Результати та їх обговорення. Передбачити поведінку субстанції та її вплив на властивості одержаних мас під час таблетування можна на підставі проведення мікроскопічних досліджень, тому нами було досліджено форму й розміри частинок порошоків індапаміду та еналаприлу за допомогою мікросталографічного аналізу (рис. 1, 2).

З рисунків видно, що досліджувані субстанції є полідисперсними кристалічними порошками оптично прозорих кристалів зі слабошорсткою поверхнею анізотричної форми. Кристали мають лінійні розміри, а коефіцієнт ізотричності (К) для еналаприлу малеату складає 0,38, для індапаміду – 0,17.

Аналіз одержаних даних дозволяє припустити, що обидві субстанції завдяки складній поверхні частинок мають постійне їх зчеплення, що й було підтверджено результатами проведених фармакотехнологічних випробувань, які наведено в табл. 1.

На першому етапі для одержання таблеток було обрано метод прямого пресування, бо він має низку переваг: більш економічний, адже не потребує додаткового обладнання, зменшує енерговитрати, підвищує продуктивність праці тощо [7]. Склад і властивості одержаних сумішей наведено в табл. 2. Хоч і було помічено закономірність покращення показників плинності таблеткових сумішей за збільшення вмісту ГПМЦ, але все одно вони в запропонованих прописах мають незадовільні значення. Тому подальші дослідження спрямували на поліпшення важливого технологічного показника таблеткової маси – плинності.

З цією метою застосовували метод вологої грануляції. Для поліпшення фармакотехнологічних властивостей таблеткових мас як зволожувач було обрано водний розчин ПВП. Результати, наведені в табл. 3, свідчать, що з використанням вологої грануляції нам вдалося значно поліпшити такий важливий показник для виробництва таблеток, як плинність.

Згідно з одержаними результатами експерименту визнано ефективність використання вологої гранулювання для покращення плинності таблеткових сумішей. Результати за всіма складами гранулятив значно перевищують ці ж показники сумішей для прямого пресування.

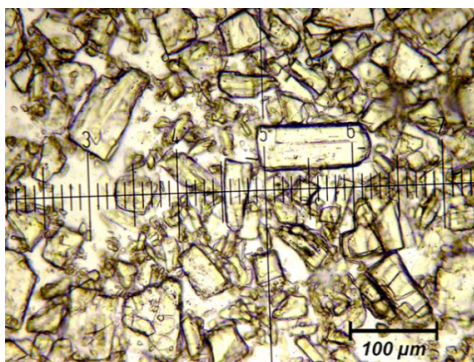


Рис. 1. Розмір та форма частинок субстанції – порошку еналаприлу малеату (збільшення у 150 разів)



Рис. 2. Розмір та форма частинок субстанції – порошку індапаміду (збільшення у 250 разів)

Таблиця 1

Фармакотехнологічні властивості діючих субстанцій (n = 5)

Параметри	Одиниці вимірювання	Еналаприл	Індапамід
Плинність	с/100 г або г/с	84,8 ± 4,9 (1,18 ± 0,07)	58,15 ± 2,02 (1,75 ± 0,06)
Кут природного укосу	град.	69,0 ± 5,2	53,0 ± 0,9
Насипний об'єм до усадки, V ₀	мл	238,20 ± 3,56	155,6 ± 0,63
Насипний об'єм після усадки, V ₁₀	мл	216,20 ± 6,72	154,86 ± 0,87
Насипний об'єм після усадки, V ₅₀₀	мл	158,20 ± 4,25	152,32 ± 0,75
Насипний об'єм після усадки, V ₁₂₅₀	мл	155,40 ± 4,78	149,86 ± 0,77
Насипна густина до усадки, m/V ₀	г/мл	0,419 ± 0,006	0,321 ± 0,001
Насипна густина після усадки, m/V ₅₀₀	г/мл	0,632 ± 0,017	0,328 ± 0,002
Насипна густина після усадки, m/V ₁₂₅₀	г/мл	0,644 ± 0,020	0,333 ± 0,003
Здатність до усадки, V ₁₀ - V ₅₀₀	мл	58,0 ± 8,5	2,34 ± 0,36
Вологовміст	%	3,12 ± 0,07	2,15 ± 0,07

Таблиця 2

Властивості таблеткових мас залежно від вмісту ГПМЦ для одержання таблеток прямим пресуванням

Досліджувані параметри	Вміст ГПМЦ у таблетковій суміші, %				
	10	20	30	40	50
Плинність, г/с	1,42 ± 0,16	1,61 ± 0,02	1,83 ± 0,03	2,12 ± 0,05	2,27 ± 0,11
Вологовміст, %	3,39 ± 0,13	3,09 ± 0,18	3,07 ± 0,22	2,97 ± 0,22	2,85 ± 0,26

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Таблиця 3

Властивості гранулятів залежно від вмісту ГПМЦ

Досліджувані параметри	Вміст ГПМЦ у таблетковій суміші, %				
	10	20	30	40	50
Плинність, г/с	3,18 ± 0,19	3,92 ± 0,21	3,68 ± 0,20	3,89 ± 0,29	3,58 ± 0,19
Вологовміст, %	3,49 ± 0,23	3,42 ± 0,34	3,39 ± 0,33	3,09 ± 0,29	3,27 ± 0,48

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Для остаточного вибору оптимальної технології нами було одержано таблетки як методом прямого пресування, так і з використанням вологої грануляції. Варто зазначити, що за прямого пресування таблеткової суміші з найменшим вмістом ГПМЦ виникла проблема, пов'язана з її грудкуванням та прилипанням до прес-інструмента. Окрім того, спостерігали

розшарування таблеток. Через це подальші дослідження з цим складом не проводили.

За стійкістю до роздавлювання всі таблетки мали високі результати. Стираність таблеток також лежить у дозволеному ДФУ діапазоні (менше 1 %). Але варто зауважити, що таблетки, одержані методом вологої грануляції, продемонстрували значно кращі значення

Таблиця 4

Порівняльна характеристика технологічних показників таблеток, одержаних прямим пресуванням та вологою грануляцією

Вміст ГПМЦ, %	Показники якості одержаних таблеток					
	Зовнішній вигляд		Стійкість до роздавлювання, Н		Стираність, %	
	пряме пресування	волога грануляція	пряме пресування	волога грануляція	пряме пресування	волога грануляція
10			–	67,4 ± 2,9	–	0,14 ± 0,01
20	таблетки двоопуклої форми, поверхня матова	таблетки двоопуклої форми, поверхня гладка, глянцева	49,0 ± 2,8	62,0 ± 11,3	0,23 ± 0,03	0,14 ± 0,03
30			55,0 ± 4,4	71,0 ± 6,8	0,29 ± 0,03	0,13 ± 0,03
40			57,6 ± 3,8	66,0 ± 5,2	0,34 ± 0,03	0,13 ± 0,02
50			63,5 ± 2,8	70,8 ± 5,2	0,37 ± 0,08	0,12 ± 0,03

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Таблиця 5

Результати дослідження показників якості таблеток

№ п/п	Параметри	Одиниці виміру	Допускні норми	Результати випробувань
1	Опис	Колір, форма, геометричні параметри	Білі або білі з кремуватим відтінком, двоопуклі; діаметр $7,0 \pm 0,3$ мм, висота $3,2 \pm 0,4$ мм	відповідає
2	Пересічна маса	Г	$0,15 \pm 7,5$ %	0,153
3	Однорідність маси	%	Не більше 7,5 %	відповідає
4	Стираність	%	Не більше 1 %	0,21
5	Стійкість до роздавлювання	Н	Не менше 55	65

цих показників, окрім того, вони більш привабливі на зовнішній вигляд (табл. 4). На підставі цього зроблено висновок, що використання методу вологої грануляції для одержання таблеток є оптимальним. Тому для подальших досліджень було обрано зразки, одержані за допомогою грануляції.

Дослідження залежності вивільнення діючих речовин з матриць на основі похідних целюлози демонструють, що існує пряма залежність швидкості вивільнення діючих субстанцій з матричних таблеток від кількості введеного до складу полімерного носія [8, 9]. Літературні дані стали підставою для напрацювання серії комбінованих таблеток з 30-відсотковим вмістом ГПМЦ для проведення їх фармакологічних досліджень, результати яких подано в табл. 5.

Отже, за результатами, наведеними в табл. 5, одержані таблетки відповідають всім вимогам ДФУ, тому можуть бути використані для подальших досліджень

профілей вивільнення індапаміду та еналаприлу з матричних таблеток на основі ГПМЦ.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Проведено фармакологічні дослідження субстанцій індапаміду, еналаприлу малеату та їх сумішей, що дало змогу віднести їх до зв'язних порошків з незадовільними для прямого пресування показниками плинності.

2. У процесі дослідження порівняно фармакологічні характеристики таблеткових сумішей і гранулятив та з'ясовано, що використання вологої грануляції дозволяє значно поліпшити фармакологічні показники.

3. Використання запропонованої технології виготовлення комбінованих таблеток дозволяє одержати готовий продукт, який цілком відповідає вимогам ДФУ до цієї лікарської форми.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Improving adherence using combination therapy (IMPACT): design and protocol of a randomised controlled trial in primary care / V. Selak et al. *Contemp. Clin. Trials*. 2011. № 32 (6). P. 909–915. DOI: 10.1016/j.cct.2011.07.006.
2. Долженко М. Н., Шершнева О. П. Комбинированная антигипертензивная терапия. Политаблетка – будущее фармакологии. *Український медичний часопис*. 2014. № 5 (103). С. 81-82.
3. Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *Eur. Heart. J.* 2018. № 39 (33). P. 3021-3104.
4. Віннікова Н. В., Шманько В. В. Роль фіксованих комбінацій препаратів у лікуванні артеріальної гіпертензії в терапевтичному стаціонарі за результатами ретроспективного дослідження. *Медсестринство*. 2016. № 1. С. 32-35.
5. Компендиум OnLine. URL: <https://compendium.com.ua>.
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 3. 732 с.
7. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан та ін. Харків : НФаУ, 2015. 120 с.
8. Pseidy L. M, Ruiz-Caro R., Veiga M. D. Matrix Tablets: The Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose/Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate Ratio on the Release Rate of a Water-Soluble Drug Through the Gastrointestinal Tract In Vitro Tests. *PharmSciTech*. 2012. № 13 (4). P. 1073–1083. DOI: 10.1208/s12249-012-9829-9.
9. Ткач Т. О., Дмитрієвський Д. І. Дослідження впливу вмісту гідроксипропілметилцелюлози на вивільнення індапаміду з матричних таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 2 (14). С. 36-39.

REFERENCES

1. Selak, V., Elley, C. R., Crengle, S. et al. (2011). Improving adherence using combination therapy (IMPACT): design and protocol of a randomised controlled trial in primary care. *Contemp. Clin. Trials*, 32 (6), 909–915. doi: 10.1016/j.cct.2011.07.006.
2. Dolzhenko, M. N., Shershneva, O. P. (2014). *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5 (103), 81-82.
3. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W. et al. (2018). Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart. J.*, 39 (33), 3021-3104.

4. Vinnikova, N. V., Shmanko, V. V. (2016). The role of fixed combinations of drugs in the treatment of arterial hypertension in a therapeutic hospital according to the results of a retrospective study. *Nursing, 1*, 32-35.
5. Compendium OnLine. Available at: <https://compendium.com.ua>.
6. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (Vols. 1-3; Vol. 3)*. (2nd ed.). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732.
7. Ruban, O. A., Rybachuk, V. D., Khokhlova, L. M. et al. (2015). *Industrial technology of medicines*. Kharkiv, 120.
8. Pseidy, L. M, Ruiz-Caro, R., Veiga, M. D. (2012). Matrix Tablets: The Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose/Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate Ratio on the Release Rate of a Water-Soluble Drug Through the Gastrointestinal Tract In Vitro Tests. *PharmSciTech, 13 (4)*, 1073–1083. doi: 10.1208/s12249-012-9829-9.
9. Tkach, T. O., Dmitrievsky, D. I. (2010). *Pharmaceutical journal, 2 (14)*, 36-39.

Відомості про авторів:

Пономаренко Т. О., кандидатка фармац. наук, асистентка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ponomarenko_ztl@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0868-602X>

Дмитрієвський Д. І., доктор фармац. наук, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ponomarenko_ztl@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2854-4942>

Криклива І. О., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: irinakrikлива@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5557-5755>

Гриценко В. І., докторка фармац. наук, професорка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: nika.gritsenko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5546-4019>

Information about authors:

Ponomarenko T. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D), teaching assistant of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ponomarenko_ztl@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0868-602X>

Dmytrievsky D. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ponomarenko_ztl@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2854-4942>

Kryklyva I. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: irinakrikлива@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5557-5755>

Hrytsenko V. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: nika.gritsenko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5546-4019>

Надійшла до редакції 18.11.2022 р.