

С.Э. Ржеусский, В.В. Кугач, А.И. Хоменко¹

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК НАТРИЯ АЛЕНДРОНАТА

Витебский государственный
медицинский университет

¹Национальная антидопинговая
лаборатория Республики Беларусь

В статье приведены результаты разработки состава и технологии таблеток натрия алендроната 0,01. В ходе исследования использовали методы оценки технологических свойств порошков и таблеток в соответствии с Государственной Фармакопеей Республики Беларусь. Установлено, что для производства таблеток натрия алендроната на оборудовании РУП "Гродненский завод медицинских препаратов" может использоваться метод влажного гранулирования. Показано, что природа (крахмал, МКЦ, лактоза, аэросил, тальк) и количество вспомогательных веществ влияют на технологические свойства таблеточных смесей, гранулятов и таблеток натрия алендроната. Определено, что таблетирование можно осуществлять при низких давлениях прессования (60-80 Н). Линейный характер взаимосвязи прочность таблеток на сжатие - распадаемость в области рабочих давлений позволяет прогнозировать распадаемость ($R^2=0,9763$).

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению, принятому Всемирной организацией здравоохранения, остеопороз объединяет группу метаболических заболеваний скелета, характеризующихся снижением массы костей, нарушением их архитектоники с последующим повышением ломкости и развитием переломов [1]. У больных с остеопорозом костная ткань утрачивает не только минеральные, но и органические компоненты. В настоящее время выявлено значительное число факторов риска развития остеопороза и остеопоротических переломов. К не-

модифицируемым (неуправляемым) факторам риска относятся женский пол, белая раса, возраст старше 65 лет, наличие остеопороза и/или переломов при низком уровне травматизации у родственников первой степени родства, предшествующие переломы, гормональные факторы (бесплодие, ранняя менопауза, овариэктомия), прием глюкокортикоидов, длительная иммобилизация. Модифицируемыми факторами развития остеопороза являются: низкая масса тела, стиль жизни (злоупотребление курением, алкоголем, гиподинамия и низкая физическая нагрузка, дефицит витамина D) и особенности питания (низкое потребление кальция) [2].

Для лечения и профилактики остеопороза широко используют лекарственные средства с преимущественным угнетением костной резорбции, к которым относятся бисфосфонаты [3].

В Республике Беларусь эффективные средства для профилактики и лечения метаболических нарушений костного скелета не производятся, за исключением препаратов кальция. Производные бисфосфонатов ввозятся в страну из-за рубежа: России, Швейцарии, Румынии, Израиля.

С целью импортозамещения, в рамках выполнения Государственной научно-технической программы "Аминокислоты", в Научно-исследовательском институте физико-органической химии Национальной Академии Наук Республики Беларусь (НИИФОХ) была разработана оригинальная методика синтеза производного бисфосфоната – натрия алендроната.

Так как процесс лечения метаболических остеопатий требует применения лекарственных средств в течение нескольких месяцев, наиболее удобными лекарственными формами в этом случае являются лекарственные формы для перорального применения [4].

Цель настоящего исследования: разработка состава и технологии производства таблеток натрия алендроната 0,01 г.

Для решения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- оценить влияние вспомогательных веществ на технологические свойства таблеточной массы и таблеток;
- изучить зависимость показателей качества таблеток от способа их производства;
- выявить взаимосвязь между показателями качества таблеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали фармацевтическую субстанцию натрия алендроната производства НИИФОРХ НАН Республики Беларусь.

Было получено 5 таблеточных смесей натрия алендроната, различающихся природой и количеством вспомогательных веществ. Составы 1-3 содержали лактозу и МКЦ в соотношении 7,7:1, №4 – 1:1; состав №5 не содержал лактозу. В таблеточную смесь №2 вводили аэросил, №3 – тальк. Все смеси содержали крахмал и магния стеарат. Смешивание ингредиентов осуществляли в фарфоровой ступке. Смешивание проводили согласно правил приготовления порошков.

Технологические свойства таблеточных смесей и гранулятов определяли в соответствии с Государственной Фармакопеей Республики Беларусь: насыпную плотность до усадки и после усадки изучали с помощью мерного цилиндра (2.9.15), сыпучесть измеряли с помощью стеклянной воронки с диаметром выходного отверстия 5,5 мм с виброустройством (2.9.16), распадаемость таблеток исследовали на лабораторном идентификаторе распадаемости “качающаяся корзинка” (2.9.1), определение прочности таблеток на истирание проводили в барабанном истирателе (2.9.7), прочность таблеток на сжатие исследовали пружинным динамометром (2.9.8), однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства определяли с использованием методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с предколоночной дерификацией, на приборе Agilent 1100 Series с флуоресцентным детектором (2.9.6 тест А) [5].

Для оценки прессуемости навеску порошка массой 0,3 г прессовали на ручном гидравлическом прессе в таблетку диаметром 9 мм при давлении 120 МПа. Раздавливающую нагрузку определяли на пружинном динамометре. Прессуемость порошка выражали в Ньютонах [6].

Для приготовления гранулята порошковую смесь увлажняли крахмальным клейстером, после чего протирали через сито с диаметром отверстий 3 мм. Высушивали в сушильном шкафу при температуре не выше 50⁰С до остаточной влажности 5-7%, затем протирали через сито с диаметром отверстий 1,5 мм. Опудривание проводили в ступке с помощью пластикового совка.

Порошковые смеси и грануляты прессовали в таблетки диаметром 7 мм на ручном гидравлическом прессе при давлении прессования 120 МПа и таблеточном прессе Mini Press II производства фирмы Bectochem, Индия, на РУП “Гродненский завод медицинских препаратов”.

Для проведения исследований о влиянии давления прессования на сжатие на прочность таблеток и распадаемость модельные таблетки натрия алендроната массой 0,3 г и диаметром 9 мм с предварительным гранулированием таблеточной массы 3% крахмальным клейстером получали на ручном гидравлическом прессе в диапазоне давлений прессования от 60 до 140 МПа.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что природа и количество вспомогательных веществ оказывают существенное влияние на сыпучесть таблеточных смесей натрия алендроната (сыпучесть состава №5 в 2,6 раза выше сыпучести состава №2). Однако разница в сыпучести смесей №1 и №5, а также №4 и №5 была статистически недостоверной (таблица 1).

Таблица 1 – Технологические свойства таблеточных смесей натрия алендроната

Таблеточная смесь	Технологические свойства		
	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность до усадки V_0 , г/мл	Насыпная плотность после усадки V_{1250} , г/мл
№1	4,41±0,54*	0,510±0,011	0,649±0,015
№2	2,03±0,61	0,459±0,003	0,711±0,011
№3	2,31±0,57	0,481±0,008	0,750±0,015
№4	4,96±0,83**	0,495±0,014	0,666±0,004
№5	5,27±1,89	0,505±0,019	0,675±0,003

Примечание: * - разница в сыпучести смесей №1 и №5 статистически недостоверна ($p > 0,05$).

** - разница в сыпучести смесей №4 и №5 статистически недостоверна ($p > 0,05$).

Влияние вспомогательных веществ на насыпную плотность до и после усадки выражено в меньшей степени: максимальное значение насыпной плотности до усадки было выше минимального в 1,06 раза; насыпной плотности после усадки – в 1,16 раза. Разница между значениями насыпной плотности до усадки составов 4 и 5 была статистически незначимой ($p > 0,05$). Аналогичные данные получены для насыпной плотности после усадки (составы 4 и 5; $p > 0,05$).

Для дальнейших исследований нами выбраны составы 1, 4, 5, обладающие

лучшими показателями сыпучести, из которых были получены таблетки прямым прессованием.

Установлено, что с увеличением содержания микрокристаллической целлюлозы в таблетках увеличивалась их прочность на сжатие и прочность на истирание. Наблюдалось также удлинение времени распадаемости, при этом для составов 4 и 5 время распадаемости превышало нормы, предусмотренные Государственной Фармакопеей Республики Беларусь [5] (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели качества таблеток натрия алендроната, получаемых прямым прессованием

Таблеточная смесь	Показатели качества		
	Прочность на сжатие, Н	Прочность на истирание, %	Распадаемость, м
№1	97±23,1	0,401	14±1,2
№4	103±18	0,471	16±1,7
№5	137±25,7	0,356	21±2,1

Однако, даже сыпучести 5,3 г/с (состав 5) оказалось недостаточно для получения таблеток удовлетворительного качества прямым прессованием на оборудовании РУП “Гродненский завод медицинских препаратов”, так как они не укладывались в нормы по показателю однородность содержания действующего вещества в единице дозированного средства (таблица 3).

В связи с этим таблетки получали с применением влажного гранулирования. При этом учитывали, что таблетки должны удовлетворять противоречивым свойствам:

быть, с одной стороны, прочными, чтобы обеспечить сохранность действующего вещества при фасовке, транспортировке, хранении, с другой стороны – должны легко распадаться и быстро высвободить действующее вещество [7]. В качестве склеивающей жидкости использовали крахмальный клейстер 1% и 3%.

Гранулы, полученные увлажнением 1% раствором крахмального клейстера, от небольших физических нагрузок разрушались. Для дальнейших исследований выбран 3% крахмальный клейстер.

Таблица 3 – Содержание действующего вещества в таблетках натрия алендроната

Номер пробы	Таблеточная смесь №1		Таблеточная смесь №4		Таблеточная смесь №5	
	Масса таблетки, мг	Содержание действующего вещества, мг/таб	Масса таблетки, мг	Содержание действующего вещества, мг/таб	Масса таблетки, мг	Содержание действующего вещества, мг/таб
1	167	3,96	173	16,09	165	9,04
2	151	8,07	165	8,00	162	5,93
3	148	8,34	163	9,94	160	11,45
4	163	9,51	163	8,44	151	16,04
5	160	7,86	167	1,96	153	7,33
6	163	2,93	172	0,87	158	3,03
7	168	16,24	168	11,6	173	8,67
8	165	14,32	168	14,09	161	11,3
9	165	19,86	173	14,32	167	15,98
10	163	6,99	163	14,9	160	12,23

Были приготовлены 3 смеси, отличающиеся общим содержанием крахмала. Установлено, что увеличение содержания крахмала с 4,1% до 23,5% практически не

влияло на сыпучесть гранулята, снижало прочность таблеток на сжатие (от 102 до 18 Н) и значительно улучшало распадаемость таблеток (с 14 до 0,8 мин) (табл. 4).

Таблица 4 – Показатели качества гранулятов и таблеток натрия алендроната, получаемых с применением влажного гранулирования

Содержание крахмала в гранулах	Показатели качества			
	Сыпучесть, г/с	Прочность на сжатие, Н	Распадаемость, мин	Прочность на истирание, %
4,1%	23,0±2,71	102±20,7	14±1,2	0,293
13,5%	22,8±2,80	52±10,1	3±0,2	0,450
23,5%	23,3±2,62	18±2,12	0,8±0,1	0,891

Учитывая требования Государственной Фармакопеи Республики Беларусь к прочности таблеток на сжатие (не менее 20 Н при диаметре 7 мм), таблетки удовлетворительного качества возможно получить из состава №2.

Современные таблеточные машины характеризуются различными режимами скорости прессования [8]. Скорость прессования и связанные с ней давление и продолжительность его воздействия на гранулят влияют на показатели качества таблеток, в том числе прочность и распадаемость, и тем самым определяют дальнейшее поведение лекарственного средства в организме [7]. Высокие давления прессования снижают износостойчивость и срок эксплуатации пресс-инструмента [9].

Проведены исследования по определению влияния давления прессования на показатели качества модельных таблеток натрия алендроната (таблица 5).

Установлено, что увеличение давления прессования в диапазоне от 60 до 120 МПа приводило к росту прочности таблеток на сжатие (рис 1). Это объясняется увеличением сил когезии между частицами прессуемого материала под воздействием давления прессования [8]. Дальнейшее увеличение давления прессования привело к снижению прочности таблеток, что, по-видимому, является следствием разрушения гранул под воздействием достаточно высоких усилий прессования [7]. При этом таблетки удовлетворительной прочности (в соответствии с требованиями

Государственной Фармакопеи Республики Беларусь, таблетки диаметром 9 мм должны иметь прочность на сжатие не менее 30

Н) были получены уже при низком исследуемом давлении - 60 МПа [5].

Таблица 5 – Показатели качества таблеток натрия алендроната, полученных при различных значениях давления прессования

Давление прессования, МПа	Прессуемость, Н	Распадаемость, мин
60	84,6±1,52	6,66±0,29
80	88±0,71	8,16±0,29
100	92,6±0,55	11,16±0,29
120	100±3,50	13,5±0,50
140	97,4±0,55	10,83±0,29

Увеличение давления прессования способствовало удлинению времени распадаемости таблеток от 6,7 мин при 60 МПа до 13,5 мин при 120 МПа (рис. 1).

Дальнейшее увеличение давления прессования до 140 МПа привело к сокращению времени распадаемости до 10,8 мин.

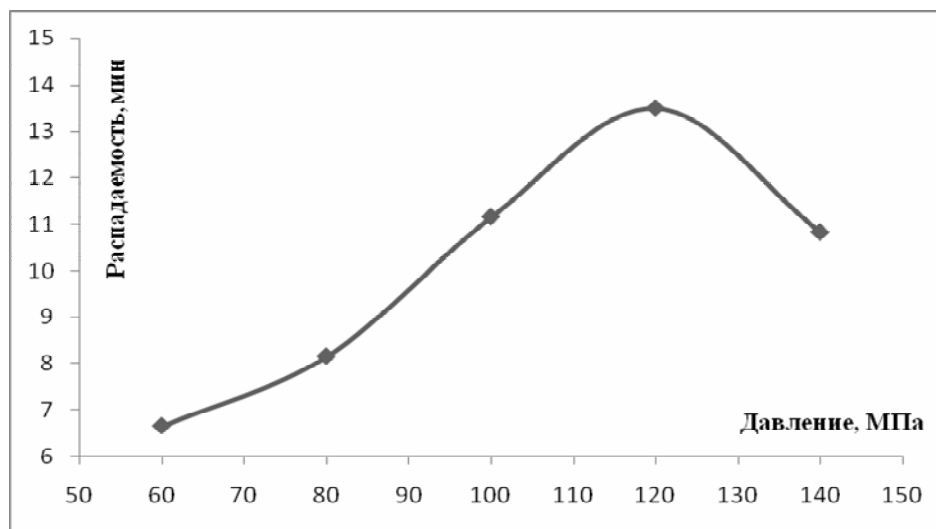


Рис 1. Влияние давления прессования на распадаемость таблеток натрия алендроната

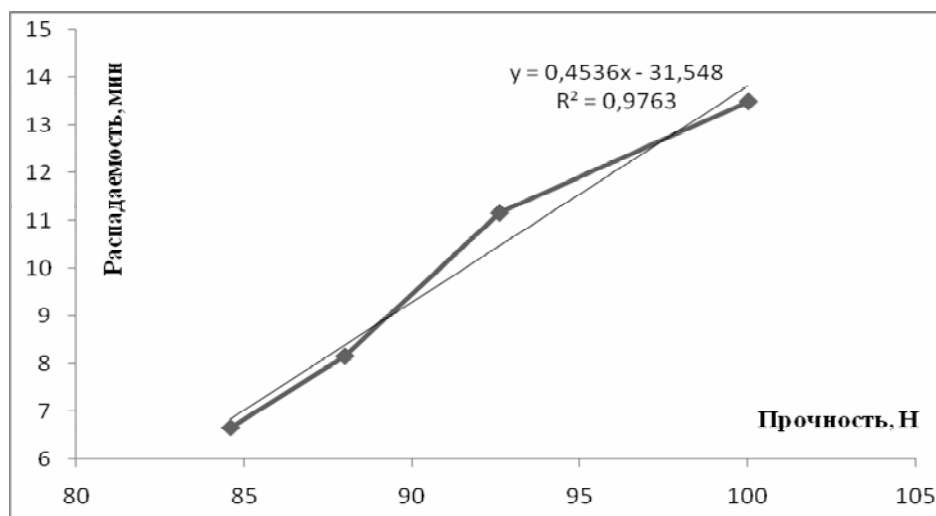


Рис. 2. Взаимосвязь прочности на сжатие и распадаемости таблеток натрия алендроната.

Распадаемость таблеток, характеризующая способность таблеток к разрушению, существенным образом зависит от их прочности [7]. Для установления характера взаимосвязи прочность на сжатие - распадеемость исследуемых таблеток применяли регрессионный анализ [9]. Установлено, что в диапазоне давлений прессования 60 - 120 МПа зависимость носит линейный характер, коэффициент детерминации 0,91 (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для производства таблеток натрия алендроната на оборудовании РУП "Гродненский завод медицинских препаратов" может использоваться метод влажного гранулирования.

Показано, что природа (крахмал, МКЦ, лактоза, аэросил, тальк) и количество вспомогательных веществ влияют на технологические свойства таблеточных смесей, гранулятов и таблеток натрия алендроната.

Определено, что таблетирование можно осуществлять при низких давлениях прессования (60-80 Н).

Линейный характер взаимосвязи прочность таблеток на сжатие - распадеемость в области рабочих давлений позволяет прогнозировать распадеемость ($R^2=0,9763$).

SUMMARY

S.E.Rzheussky, V.V.Kugach, A.I.Homenko
DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND
TECHNOLOGY OF TABLETS OF
SODIUM ALENDRONATE

In the article results of development of composition and technology of tablets of sodium alendronate 0,01 are resulted. During research used methods of an estimation of technological properties of powders and tablets according to the State Pharmacopoeia of Byelorussia. It is established, that for manufacture of tablets of sodium alendronate on equipment RUE "The Grodno factory of medical preparations" can be used a method damp granulation. It is shown, that the nature (starch, Celulose microcristaline, lactose, aerosil, talc) and quantity of auxiliary substances influences technological properties

tablet mixes, chip and tablets of sodium alendronate. It is determined, that pelletization it is possible to carry out at low pressure of pressing (60-80 Н). Linear character of interrelation on compression - disintegration in the field of working pressure allows to predict durability of tablets disintegration ($R^2=0,9763$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинникова, Л.К. Остеопороз: современный взгляд на проблему / Л.К. Овчинникова // Новая аптека. – 2006. – № 11. – С. 17–20.
2. Торопцева, Н.В. – Остеопороз: возможности профилактики препаратами кальция и витамина D / Н.В. Торопцева, О.А. Никитинская, Л.И. Беневоленская // Фарматека. – 2007. – № 5. – С. 56–61.
3. Овчинникова, Л.К. Средства для лечения и профилактики остеопороза / Л.К. Овчинникова, М.А. Рашид, Е.А. Овчинникова // Новая аптека. – 2006. – № 11. – С. 21–30.
4. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. - М.: ГЭОТАР, 2005. - 176 с.
5. Государственная Фармакопея Республики Беларусь: Общие методы контроля качества лекарственных средств. - Том 1. - Минск. - МПТК полиграфии. - 2006. - 656 с.
6. Ищенко, В.И. Методические указания по выполнению лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: учеб. пособие / В.И.Ищенко – Витебск, издательство ВГМУ. 2003. – 214 с.
7. Белоусов, В.А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В.А. Белоусов, М.Б. Вальтер. - М.: Медицина. - 1980. - 216 с.
8. Ansel, H.C. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems / H.C. Ansel, L. V.Allen, N. G. Popovich. - 1999. - 595 p.
9. Григорьев, А.К. Деформация и уплотнение порошковых материалов / А.К. Григорьев, А.И. Рудской. - М. : Металлургия. - 1992 - 193 с.

Поступила 04.09.2008 г.
