

УДК

## ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

© 2005 г. С.В. Емшанова<sup>1</sup>, О.Ю. Лащёва<sup>1</sup>, Н.П. Садчикова<sup>2</sup>, А.П. Зуев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ОАО «АКРИХИН», Московская область,

<sup>2</sup> – Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова.

В статье представлены результаты выбора вспомогательных веществ и технологии получения матричных таблеток диклофенака натрия. Описаны исследования физико-химических свойств активного ингредиента, матрицеобразующего полимера и различных вспомогательных веществ для прямого прессования.

Диклофенак натрия – натриевая соль-2- [(2,6 – дихлорфенил)амино] фенилуксусной кислоты представляет собой мелкокристаллический порошок от белого с желтоватым или кремоватым оттенком до светло-желтого или светло-кремового цвета. Диклофенак натрия – нестероидное противовоспалительное лекарственное средство, производное фенилуксусной кислоты. Оказывает выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и умеренное жаропонижающее действие [1].

Таблетки диклофенака натрия давно применяются в практике отечественного здравоохранения, в то время как на мировом фармацевтическом рынке широко представлены аналогичные препараты пролонгированного действия, которые, как известно, имеют явные преимущества. Прежде всего, это обеспечение относительно стабильного на протяжении 24 часов уровня его биодоступности в пределах оптимальных терапевтических концентраций. За счёт этого исключаются пиковые нагрузки лекарственного вещества в организме, которые всегда сопряжены с максимальным риском побочных эффектов, и, как следствие, повышаются эффективность и безопасность лекарственного препарата [2].

Всё вышесказанное и обусловило необходимость создания отечественной лекарственной формы диклофенака натрия пролонгированного действия.

Таким образом, цель настоящего исследования – разработка состава и технологии таблетированной формы диклофенака натрия с замедленным высвобождением.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объекта исследования использовали промышленные серии субстанции диклофенака натрия фирмы Unique Chemical, Индия, вспомога-

тельные вещества, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза типа Methocel фирмы Colorcon (США), Ludipress фирмы BASF AG (Германия), аэросил А 380, кислота стеариновая, магния стеарат, лактоза 80 меш, лактоза типа «Flow Lac», микрокристаллическая целлюлоза «Vivapur 102», сорбитол, частично прежелатинизированный крахмал STARCH 1500 фирмы Colorcon.

Таблетки-ядра получали методом прямого прессования и затем покрывали их желудочнорастворимой оболочкой. Смешивание диклофенака натрия и вспомогательных веществ проводили в лабораторном смесителе МР-2 Multigel, Италия. Таблетирование осуществляли на однопуансонном таблетном прессе фирмы Kilian, Германия, оболочку наносили на пилотной установке НТ/М-10 GS Pellegrini, Италия. Определение физико-химических и технологических характеристик субстанций диклофенака натрия, а также оценку качества таблеток-ядер осуществляли по общепринятым методикам [3,4].

Тест «растворение» проводили в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-00 на приборе типа «Вращающаяся корзинка» (фирма «Sotax AG», Швейцария) в две стадии: кислотной и буферной с рН 7,4. За нормируемый критерий растворения лекарственного вещества (ЛВ) из таблетки нами были приняты критерии высвобождения препарата – аналога Вольтарен ретард таблетки, покрытые оболочкой (фирма Новартис Фарма АГ, Швейцария). За 2 часа в среду растворения должно перейти активного вещества от 22 до 42 %, за 4 часа – 34-61 %, за 6 часов – 44-74 %, за 8 часов – 52-82 %.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что для решения проблемы пролонгации действия ЛВ используются два подхода. Первый заключается в связывании ЛВ химическим спо-

собом с макромолекулой полимера, второй – включение ЛВ в полимерную полупроницаемую матрицу [5]. Второй способ широко используется в технологии лекарств замедленного действия, и мы применили его в наших исследованиях.

Разрабатываемая таблетированная форма, как и препарат сравнения, должна представлять собой растворимую матрицу, обеспечивающую высвобождение активного вещества.

Матрица определяется как тщательно подобранная композиция вспомогательных ингредиентов, в которой матрицеобразующий полимер образует сетчатую структуру с равномерно распределённым в ней ЛВ. В зависимости от природы матрицы подразделяются на гидрофильные, гидрофобные и инертные.

Матричная гидрофильная система – это прочная высокоустойчивая композиция, в которой полимер при испытании таблеток на «растворение» последовательно проходит три стадии: увлажнение, набухание и собственно растворение. Вода проникает внутрь таблетки, которая разбухает за счёт образования гелевого слоя. Растворимое в воде ЛВ диффундирует через слой геля, при этом скорость высвобождения контролируется, главным образом, его вязкостью. Механизмом высвобождения нерастворимых ЛВ является, преимущественно, эрозия поверхности таблетки.

В связи с тем, что субстанция диклофенака натрия мало растворима в воде, механизм регулирования количества высвободившегося в среду раствора ЛВ будет, по-видимому, смешанным.

Для получения гидрофильной матрицы часто используют набухающие полимеры, в частности, производные целлюлозы, такие как ОПЦ (оксипропилцеллюлоза), ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза), ОЭМЦ (оксиэтилметилцеллюлоза) и другие. Целлюлоза, как и её производные, достаточно широко используются в производстве лекарственных форм в качестве наполнителей, связующих, разрыхлителей и скользящих компонентов [6]. Они легки в приготовлении, относительно недороги и обладают рядом преимуществ перед другими вспомогательными веществами.

В качестве матрицы пролонгации нами выбрана гидрофильная система на основе ГПМЦ типа Methocel фирмы Colorcon (США).

Methocel – достаточно простое вещество для получения растворимой матрицы таблеток, так как она совместима с большим количеством вспомогательных ингредиентов, и, имея широкий диапазон молекулярных масс, эффективно контролирует скорость высвобождения лекарственных веществ за счёт образования гелей различной степени вязкости [7].

Помимо природы и свойств самого полимера на механизм образования гелевого слоя и его устойчивость могут оказывать влияние как свойства активной субстанции, так и вспомогательных веществ (размер частиц и распределение их по массе, технологические и реологические характеристики порошков), механические свойства таблетки (её форма и размер поверхности, прочность, истираемость, распадемость), используемое оборудование на всех стадиях получения лекарственной формы и т.д.

Принимая во внимание широчайший массив факторов, от вариации которых зависит качество лекарственной формы и её биофармацевтические свойства, определяемые профилем растворения ЛВ, мы решили пойти по пути их минимизации и опробовать метод прямого прессования таблетной массы.

Необходимость прямого прессования была обусловлена также неприятными органолептическими свойствами самой субстанции, которая сильно пылит, раздражает слизистые горла, носа, глаз, и предусматривать стадию сухой грануляции мы посчитали нецелесообразным.

С учётом описанных выше факторов, влияющих на выбор состава и технологии пролонгированной формы препарата, проведено исследование физико-химических и технологических свойств субстанции диклофенака натрия. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, все исследуемые промышленные серии субстанции диклофенака натрия имеют практически одинаковый фракционный состав и схожие технологические характеристики, повторяемость которых от серии к серии является одним из важнейших критериев разработки качественной и стабильной при воспроизводстве лекарственной формы.

Самая большая фракция всех серий порошка имеет размер частиц до 20 мкм, что указывает на высокую степень микронизации субстанции. В связи с этим субстанция не обладает сыпучестью, а отсутствие её прессуемости обусловлено, по-видимому, пластинчатой формой её частиц, которые при прессовании скользят относительно друг друга, не образуя при этом прочного сцепления. Поэтому, строго говоря, использовать метод прямого прессования в данном случае не совсем уместно. Однако, в настоящее время в базе данных вспомогательных веществ, которой располагает фармацевтическое производство, накопилось, благодаря тесному сотрудничеству отечественных фармацевтических предприятий с зарубежными фирмами, достаточно количество ингредиентов, которые уже используются или потенциально могут быть применены в тех-

Таблица 1.

**Физико-химические и технологические характеристики субстанции диклофенака натрия**

№п/п	Номер серии	Форма частиц порошка	Размер частиц, мкм (микроскопия)	Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>		Прессуемость, кгс	Удельная поверхность, см <sup>2</sup> /г
					До уплотн.	После уплотн.		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	20000310	Пластины неправильной формы	До 20 – 100 %	Не сыпется	0,563	0,714	Не прессуется	3300 ± 35
2	20020712	То же	То же	То же	0,574	0,781	То же	3750 ± 30
3	DS/911/567	- // -	- // -	- // -	0,448	0,514	- // -	4200 ± 20
4	2000402-1	- // -	- // -	- // -	0,559	0,727	- // -	4460 ± 15
5	20000401	- // -	- // -	- // -	0,543	0,714	- // -	4730 ± 20

нологии прямого прессования с субстанциями, практически не обладающими ни сыпучестью, ни прессуемостью, даже если дозировка действующего вещества относительно велика [8].

Изучив форму и размер частиц субстанции и её технологические характеристики, которые были выбраны нами как исходные данные, мы исследовали те же свойства и для ГПМЦ. Methocel, предназначенная для пролонгации, согласно документации фирмы Colotson, представляет собой волокнистый или гранулированный порошок от белого до почти белого цвета и имеет стандартный размер частиц, который

нормируется и контролируется внутренним документом фирмы-производителя. Результаты наших собственных исследований представлены в таблице 2.

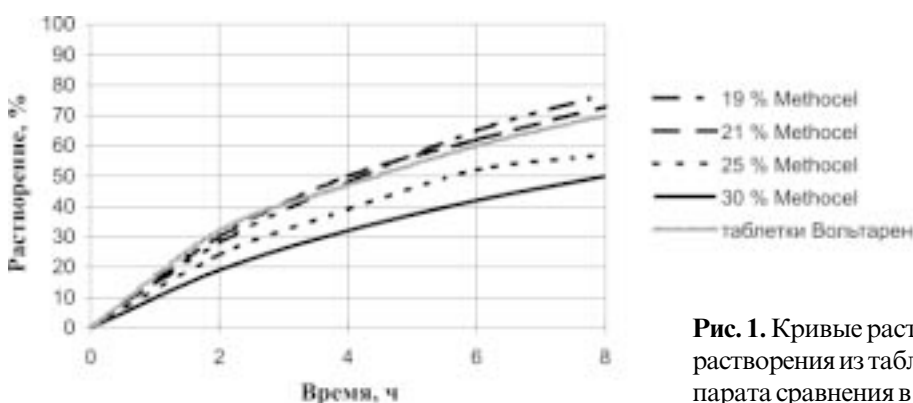
Как видно из результатов таблицы 2, изученные нами серии Methocel практически одинаковы по технологическим свойствам, которые могут служить критериями приемлемости пролонгирующего агента.

На основании результатов предварительных экспериментов нами было подобрано оптимальное количество Methocel в таблетных смесях на основе традиционного инертного наполнителя лактозы 80 меш для получения стабильных результатов по выс-

Таблица 2.

**Физико-химические и технологические свойства Methocel**

№ п/п	Номер серии	Форма частиц порошка	Размер частиц, мкм (микроскопия)	Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>		Прессуемость, кгс	Удельная поверхность, см <sup>2</sup> /г
					До уплотнения	После уплотнения		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	20012N14	Волокна, чешуйки.	От 50 до 250	Около 2,0, сильно электризуется	0,348	0,450	От 15,0 до 17,0	4350±320
2	NA020112N31	То же	То же	Около 2,0, электризуется	0,353	0,473	От 16,0 до 17,0	4240 ± 350
3	16012N11	- // -	- // -	Около 1,0, электризуется	0,365	0,480	От 16,0 до 18,0	4251±450



**Рис. 1.** Кривые растворения диклофенака натрия в среде растворения из таблеток Диклофенак-Акри ретард и препарата сравнения в зависимости от количества Methocel.

**Физико-химические и технологические характеристики вспомогательных веществ,  
используемых для прямого таблетирования**

№ п/п	Название вещества	Форма частиц	Размер частиц, мкм (микроскопия)	Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>		Прессуемость, кгс
					До уплотнения	После уплотнения	
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Лактоза 80 меш	Призматическая	10-200	7-8	0,724	0,828	4,0 ± 1,0
2	Лактоза «spray dried» (Flow Lac 100)	Шарообразная	10 - 100	16	0,612	0,714	5,0 ± 1,0
3	МКЦ «Vivapur 102»	Волокна и конгломераты из них	10-400	2-3	0,349	0,472	30,0 ± 0,5
4	Ludipress	Призматическая	10-50	10	0,590	0,714	3,5 ± 0,5
5	Дикальция фосфат	Конгломераты шарообразной аормы	10-100	12	0,781	0,926	2,5 ± 0,5
6	Кальция карбонат DESTAB 95	Шарообразная	До 50	13	0,675	0,777	3,5 ± 0,5
7	Сорбитол типа Neosorb	Призматическая	10-100	12	0,658	0,710	20,0 ± 1,0
8	Сорбитол типа Karion Powder	Конгломераты шарообразной формы	50-200	9	0,428	0,506	45,0 ± 2,0
9	Сахар прямопрессуемый Di-Pac	Конгломераты округлой формы	10-50	15	0,714	0,806	4,0 ± 1,0
10	Целлактоза	Конгломераты шарообразной формы	До 400	5,5	0,383	0,467	8,0 ± 1,0
11	Крахмал 1500	Многогранники со сглаженными углами	10-50	2,5	0,551	0,707	12,0 ± 1,0
12	Маннитол гранулированный Mannogem 2080	Гранулы округлой формы	90-700	12	0,640	0,680	1,5 ± 0,5

вобождению активного вещества. Для этого мы изучали кинетику перехода ЛВ в среду растворения из таблетки в зависимости от количества Methocel. Кривые растворения представлены на рис. 1.

На основании результатов теста «растворение» нами выбрана таблетная масса, содержащая 21 % Methocel.

Смесь порошков субстанции и Methocel практически не сыпется и не обладает прессуемостью, а так как критериями приемлемости для прямого прессования таблетной массы являются её хорошие теку-

честь и прессуемость, мы рассмотрели возможность введения в состав таблетной смеси вспомогательных веществ, традиционно используемых для прямого прессования и совсем недавно появившихся на отечественном рынке сырья. Для этого изучали технологические характеристики ряда вспомогательных веществ, которые представлены в таблице 3.

Рассматривая весь спектр вспомогательных веществ, представленный в таблице 3, можно с большой степенью вероятности утверждать, что широкая вариация их технологических свойств позволит не

только получать новые препараты методом прямого прессования, но и провести оптимизацию уже действующих технологий путём прямого таблетирования.

Из таблицы 3 видно, что лактозы двух типов, стандартная и высушенная распылением, обладают хорошей сыпучестью и достаточной прессуемостью, но в технологии лекарственных форм широко применяется именно лактоза 80 меш в связи с её небольшой стоимостью. Ludipress, оригинальная композиция лактозы и поливинилпирролидонов, обладает уникальными свойствами наполнителя, связующего, улучшает растворение активного вещества, и, в то же время, хорошо прессуется и отлично сыпется. Всё это вместе взятое делает его универсальным и, порой, единственным наполнителем, обеспечивающим все необходимые свойства для прямопрессуемой массы.

Достаточно широко в сочетании с лактозой для прямого прессования используют МКЦ, которая имеет низкую сыпучесть, но при этом отлично прессуется.

Комплексом оптимальных технологических показателей, обязательных для прямого прессования порошков, обладают сорбитолы двух типов – Neosorb и Karion Powder, которые, помимо отличной сыпучести и высокой прессуемости, оказывают на массу лёгкое пластифицирующее действие, повышающее технологичность её получения и прессования.

Поскольку субстанция мало растворима в воде, в состав таблетной смеси необходимо было ввести растворимые ингредиенты, из которых рассмотрели лактозу, сорбитол и Ludipress. Таблетная масса, полученная с использованием лактозы, не имела достаточной сыпучести, а таблетки были низкой прочностью. Сорбитол сравнительно дорог, поэтому мы взяли в качестве наполнителя Ludipress, который можно считать модифицированной лактозой. Исследования

фармацевтической доступности, проведённые «in vitro», показали стабильность результатов, полученных как при использовании лактозы, так и Ludipress, что говорит о высокой устойчивости композиции субстанции с Methocel. Поэтому в своих дальнейших исследованиях мы ограничились использованием Ludipress, который не только позволил улучшить реологические параметры таблетной массы, но и получить достаточно прочные таблетки, удовлетворяющие всем критериям качества на готовую лекарственную форму, а именно, твёрдость, прочность на истирание, хороший внешний вид, однородность массы, содержание ЛВ и, главным образом, профиль его высвобождения из лекарственной формы.

В качестве скользящего компонента брали магния стеарат, а для нейтрализации отрицательного влияния его на текучие свойства таблетной массы в неё добавили аэросил в количестве 1,0 %.

Технологические характеристики таблетной смеси этого состава приведены в таблице 4.

Качественные характеристики таблеток на основе Ludipress приведены в таблице 5.

Разработанный состав таблеток обеспечивает соответствие их качества требованиям ФСП и ГФ Х1, вып. 2, с. 154.

Сравнительное изучение фармакокинетики и относительной биодоступности разработанных таблеток диклофенака натрия пролонгированного действия и препарата сравнения, таблеток Вольтарен ретард, показало, что биодоступность наших таблеток сравнима с биодоступностью импортного аналога, что позволяет оба препарата считать терапевтически равноценными [9].

Таким образом, рассмотрены и кратко сформулированы основные критерии подхода к разработке состава и технологии таблеток диклофенака натрия

Таблица 4

Технологические характеристики таблетной смеси

Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>	Прессуемость, кгс
4,0	0,485	15,0

Таблица 5

Качественные показатели таблеток-ядер Диклофенак-Акри ретард

Средняя масса, г	Прочность, кгс	Истираемость, %	Содержание действующего вещества, г	Растворение ЛВ из таблеток, %
0,25 г ± 7,5 % (от 0,231 до 0,269)	12-14	0,03	0,1 ± 5,0 %, (от 0,095 до 0,105)	Через 120 минут - 22-42 240 минут - 34-61 360 минут - 44-74 480 минут - 52-82

продолженного действия, выбор которых обусловлен характеристиками и специфическими свойствами активной субстанции и вспомогательных веществ, а также особенностями технологии прямого прессования. Разработаны и научно обоснованы состав и технология пролонгированного препарата Диклофенак натрия. Установлена технологичность получения композиции нестероидного противовоспалительного препарата, способ получения апробирован в производственных условиях ОАО «Химфармкомбинат «Акрихин».

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *М.Д. Машковский*, Лекарственные средства, изд. 14, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна» (2002), Т. 1, с. 170.
2. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов под ред. академика ИА Украины В.П.Георгиевского и проф. Ф.А.Конева., ГНЦЛС, Харьков, ООО «РИРЕГ», 1996 г.
3. Государственная фармакопея, изд. 11, Вып.2, Медицина, Москва (1987), сс. 154-160.

4. *М.Л. Езерский*. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. II. Насыпной вес, объёмная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу, ХФЖ, № 8, 1977 г, с. 98-114.

5. *Ю.Э. Кирилл*. Лекарственные композиции пролонгированного действия на полимерной основе: состав, строение и формы применения, ХФЖ, № 9, 1985 г, с. 1105-1111.

6. *М.Т. Алюшин, А.И. Артемьев, Ю.Г. Тракман*. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике. -М.: Медицина, 1974. - 152 с.

7. METHOCCEL Premium Cellulose Ethers. Техническая информация фирмы Colorcon, США, 2001 г.

8. *А.П. Зуев, Н.П. Садчикова, И.И. Тюляев и др.* Разработка состава и технологии таблеток карведилола, ХФЖ, Т. 37, № 11, 2003 г, с. 29-33.

9. *И.И. Мирошниченко*. Отчёт об изучении сравнительной фармакокинетики и биодоступности препарата Диклофенак-Акри ретард ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин» (Россия) и препарата Вольтарен ретард (Швейцария). - М., Научный Центр Психического Здоровья РАМН, 2001 г.