

УДК

РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОГО ПРЕПАРАТА

© 2005 г. С.В. Емшанова¹, Л.К. Рябова¹, А.П. Зуев¹, И.И. Тюляев¹, Н.П. Садчикова²

¹ ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин», Московская область

² Московская Медицинская академия им. И.М. Сеченова

В статье приведены результаты подбора вспомогательных веществ для получения таблеток ПАСК методом влажной грануляции и покрытия их кишечнорастворимой оболочкой. Изучены физико-химические и технологические свойства активного ингредиента и вспомогательных веществ.

Пара – аминсалициловая кислота и её натриевая соль (4 – амино – 2 – гидроксibenзоат натрия) обладают бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулёза и относятся к противотуберкулёзным препаратам. По туберкулоустойчивости активности натрия пара – аминсалицилат уступает изониазиду и стрептомицину, поэтому его сочетают с другими, более активными, противотуберкулёзными лекарственными средствами [1].

Препарат особенно востребован у больных с активным прогрессирующим процессом, также с хроническим фиброзно – кавернозным туберкулёзом лёгких, ранее безуспешно лечившимся различными сочетаниями противотуберкулёзных препаратов [2].

ПАСК (желудочнорастворимая форма) применяли в клинике туберкулёза с 40-х по 80-е годы. Прекращение производства ПАСК было обусловлено появлением высоко активных противотуберкулёзных препаратов (рифампицин, этамбутол) и большим числом нежелательных явлений (желудочно – кишечные расстройства, медикаментозное поражение печени и аллергические реакции).

Наблюдающаяся в последние годы тенденция к росту числа больных с лекарственно – резистентным туберкулёзом обусловила необходимость возобновления производства таблеток пара – аминсалициловой кислоты (ПАСК), покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Цель настоящего исследования – разработка состава и технологии таблеток ПАСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов исследования использовали зарегистрированную в РФ субстанцию натрия пара – аминсалицилата, вспомогательные вещества и наполнители: сорбитол двух типов – Неосорб Р 60

W фирмы «Rouquette» (Франция) и Karion Powder, фирмы Merck (Германия), поливинилпирролидон типа Коллидон 90F фирмы BASF, кислоту лимонную, кальция стеарат, тальк, магния стеарат, сахар молочный, целлюлозу микрокристаллическую.

Смешение натрия пара – аминсалицилата и вспомогательных веществ проводили в лабораторном смесителе МР – 2 (Италия), грануляцию – на вертикальном лабораторном грануляторе, сушку – в сушильном шкафу с принудительной вентиляцией Binder (Швейцария), таблетирование на однопуансонном таблетном прессе Kilian (Германия). Определение физико – механических и технологических характеристик субстанции натрия пара – аминсалицилата, а так же оценку качества таблеток – ядер: растворение, прочность на излом и истираемость – проводили по общепринятым методикам [3]. Форму и размер частиц субстанции определяли микроскопическим методом с использованием программного обеспечения «ВидеоТест» (Санкт-Петербург).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее ОАО «Акрихин» выпускал таблетки ПАСК дозировкой 0,5 г, покрытые желудочнорастворимой оболочкой. Исследования клиницистов показали, что более эффективное и безопасное действие препарата на организм происходит при его абсорбции в кишечнике, поэтому нами предложено желудочнорезистентное покрытие для таблеток – ядер.

Помимо защиты желудка от раздражающего действия ПАСК, предотвращения деструкции с образованием мета – амина фенола, оказывающего нейротоксическое действие, уменьшения гепатотоксического действия и аллергических реакций покрытие таблетки – ядра ацидорезистентной оболочкой позволяет изменить кинетику всасывания ПАСК – натрия (при этом устраняется быстрое поступление

препарата в организм в желудке и создание «гиперконцентрации»), снизить содержание препарата в крови до разумного терапевтического уровня (10-20 мг/л) и удерживать этот уровень в течение значительного времени [4].

Кроме того, в связи с длительностью лечения препаратом и многократностью его приёма мы добились в своих исследованиях увеличения дозировки в одной таблетке в два раза, тем самым значительно усложнилась задача подбора вспомогательных веществ, обеспечивающих качественные показатели лекарственной формы.

С целью выбора состава и технологии таблеток нами изучены физико – механические и технологические свойства субстанции ПАСК, которые представлены в табл. 1.

Установлено, что свойства субстанций разных серий одной и той же фирмы отличаются по многим технологическими и некоторыми физико-химическими показателям, контроль которых не предусмотрен

нормативными документами фирм – изготовителей, поэтому изучение вышеуказанных характеристик субстанций является одной из основных и важных стадий всех исследований по разработке лекарственных

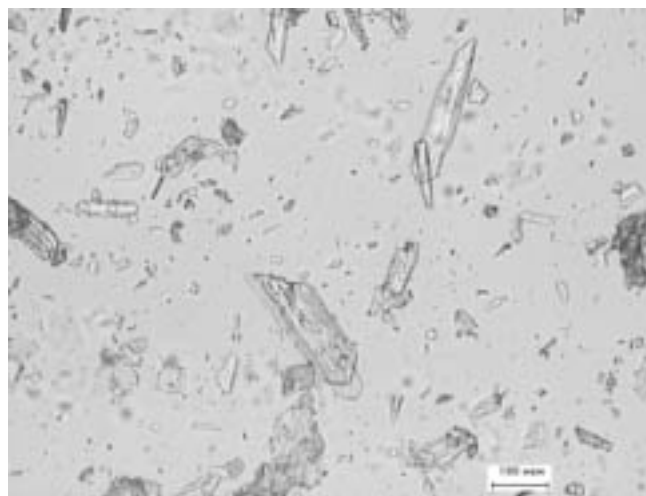


Рис. 1. Форма частиц субстанции ПАСК

Таблица 1

Физико-химические и технологические характеристики субстанции натрия пара-аминосалицилата

№ п/п	Наименование показателя	Значение показателя
1	Описание	Белый со слегка розоватым оттенком кристаллический порошок
2	Форма частиц	призмы
3	Размер частиц, мкм (микроскопия, ВидеоТест)	До 10 39,9 % 10-50 51,7 % 50-100 6,0 % 100-250 2,0 % 250-500 0,3 % 500-1000 0,1 %
4	Сыпучесть, г/с (ВП 12 А, г. Жданов)	1,4 ± 0,1
5	Объемная плотность, г/см ³ - до уплотнения - после уплотнения (SVM-10 «Erweka», Германия)	0,49 0,69
6	Прессуемость, кГ (ручной винтовой пресс)	2,8±0,3
7	Удельная поверхность, см ² /г Эквивалентный диаметр, мкм (ПСх-8А, ф. Ходакова, Россия)	1890 ±10 23,0
8	Ситовой анализ Виброгрохот ф. «Fritsch», Германия Навеска 20 г Время рассева 10 мин Амплитуда колебаний 2,5	W ₃₅₅ + 1,2 % W ₂₅₀ + 1,1 % W ₁₂₅ + 6,6 % W ₉₀ + 12,6 % - 78,5 %
9	Содержание влаги, %	17
10	Содержание основного вещества, %	100

Основные технологические характеристики вспомогательных веществ

№ п/п	Наименование вспомогательного вещества	Форма частиц	Размер частиц, мкм	Сыпучесть г/сек	Прессуемость, кгс	Насыпная масса, г/см ³
1	Лактоза 80 меш	Изоdiamетрическая призматической формы	10-200 (микроскопия)	6±2	2±1	0,828
2	Микрокристаллическая целлюлоза Vivapur 102	Анизодiamетрическая удлинённой формы	50-200 (микроскопия)	4±0,	25±2	0,472
3	Кальция фосфат дигидрат	Конгломераты призматической формы	200-300 (ситовой анализ)	15±1	3±1	0,685
4	Сорбитол тип Karion Powder	Сферической формы	50-350 (ситовой анализ)	10±1	45±2	0,428
5	Сорбитол тип Неосорб	Сферической формы	180-350 (ситовой анализ)	12±1	20±2	0,658
6	Кальция карбонат Destab 95	Сферической формы	До 150 (ситовой анализ)	14±0,5	3,7±0,2	0,764
7	Кальция карбонат Destab 95 D	Неправильной сферической формы	До 150 (ситовой анализ)	13±2	3,5±0,1	0,675
8	Кальция карбонат DC, Vivapress.	Неправильной сферической формы	Более 250 (ситовой анализ)	10±1	Не прессуется	0,714

ной формы препарата, так как от результатов этих исследований зависит выбор технологии и основных параметров процесса получения таблеток.

Подобный комплексный подход к оценке качества субстанций особенно важен при выборе поставщика на рынке лекарственных субстанций.

Субстанция ПАСК представляет собой белый или почти белый со слегка желтоватым или слегка розоватым оттенком мелкокристаллический порошок, легко растворимый в воде, трудно растворимый в спирте. Форма частиц исследуемого порошка – призмы и их фрагменты, палочки (рис. 1). Данные (табл. 1) показывают, что основная масса частиц субстанции имеет размер до 50 мкм, что, наряду со сложной формой, предполагает высокую степень их сцепляемости и отрицательно сказывается на сыпучести самого порошка.

Учитывая низкую прессуемость порошка ПАСК, плохую сыпучесть и высокую дозу активного вещества, нами выбран для получения таблеток – ядер метод влажной грануляции.

Так как в таблетке высокое содержание (1,0 г или 90,9%) активного вещества, при подборе качественного и количественного состава таблетки мы руковод-

ствовались следующим принципом: в состав препарата необходимо включать высокоэффективные вспомогательные вещества, которые, будучи использованы в минимально возможных количествах, способствовали бы получению прочной таблетки и одновременно обеспечивали требуемое высвобождение активного ингредиента в условиях теста «растворение».

Мы изучали вспомогательные вещества, являющиеся хорошими связующими и достаточно широко используемые в технологии готовых лекарственных форм, такие как сахар молочный (лактозу), целлюлозу микрокристаллическую, сорбитол, кальция фосфат дигидрат и кальция карбонат. Основные технологические характеристики этих вспомогательных ингредиентов приведены в таблице 2.

Форма частиц вспомогательных веществ представлена на рис. 2.

Как видно из табл. 2, кальция карбонат и кальция фосфат дигидрат при отличных показателях сыпучести имеют низкие значения прессуемости. Хорошими текучестью и прессуемостью обладают МКЦ и сорбитол нескольких торговых марок, которые мы и использовали в дальнейших исследованиях.

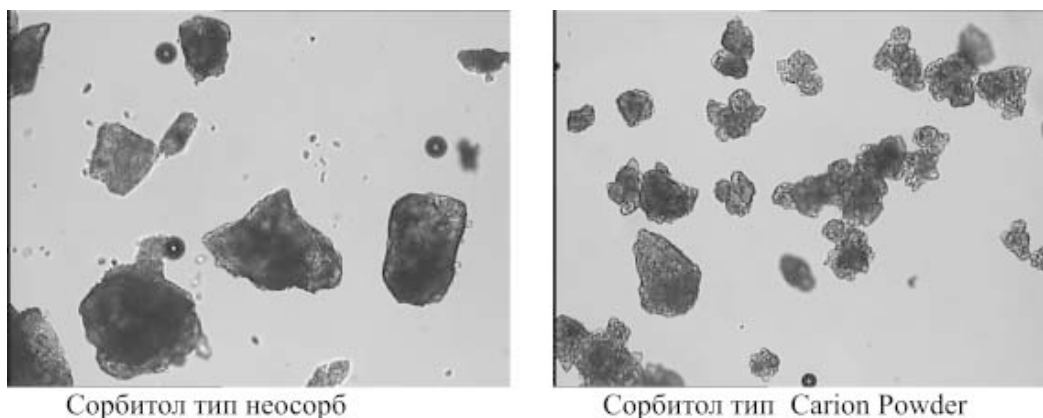


Рис. 2. Форма частиц вспомогательных веществ

Для выбора вспомогательных ингредиентов мы в предварительных экспериментах изучали свойства таблеток, полученных из субстанции ПАСК, вспомогательных веществ (сорбитола двух марок и МКЦ) и увлажнителя – поливинилпирролидона 5% концентрации. Зависимость прочности таблеток вышеуказанных наполнителей показано на рис. 3.

Как видно из рис.3, таблетки хорошей прочности получены с использованием сорбитола обеих марок. Таблетки, в состав которых входила целлюлоза микрокристаллическая, имели неудовлетворительный внешний вид (нечёткие края, потёртость поверхности) и слоились при испытании на прочность. Кроме того, распадаемость таблеток превышала 20 минут.

Таблетки с использованием сорбитола обладали хорошим внешним видом, небольшим временем распадаемости и высокой прочностью на излом и истираемость.

Поскольку при переводе технологии таблетирования с лабораторного пресса эксцентрикового типа на промышленные пресса роторного принципа действия происходит снижение прочности таблетки,

необходимо было использовать в качестве связующего растворы полимеров достаточно высокой концентрации.

Для выбора увлажнителя мы изучали влияние на прочность таблетки следующих растворов полимеров: ОПЦ (оксипропилцеллюлозы), ОПМЦ (оксипропилметилцеллюлозы) и ПВП (поливинилпирролидона) 10% концентрации. Результаты представлены на рис. 4.

Графики, представленные на рис.4, показывают, что таблетки высокой прочности получены при увлажнении таблетной массы раствором ПВП. Распадаемость таблеток не превышала при этом 15 минут, в то время как таблетки, наработанные с использованием растворов ОПЦ и ОПМЦ распадались за время не менее 30 минут.

Эти результаты подтверждают литературные данные о том, что растворимые марки ПВП благодаря своей высокой связывающей способности, сродству к гидрофильным и гидрофобным поверхностям относятся сегодня к одним из наиболее универсальных и широко используемых в фармацевтической промышленности вспомогательных веществ[6].

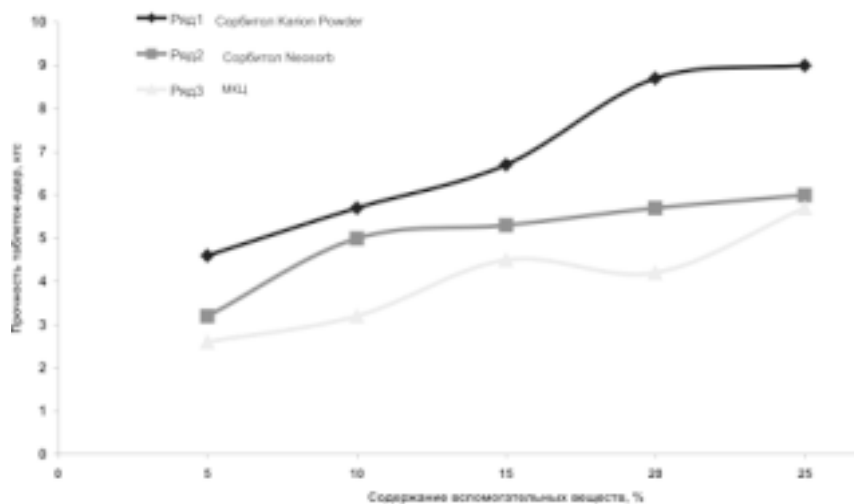


Рис. 3 Зависимость прочности таблеток-ядер от количества вспомогательных веществ

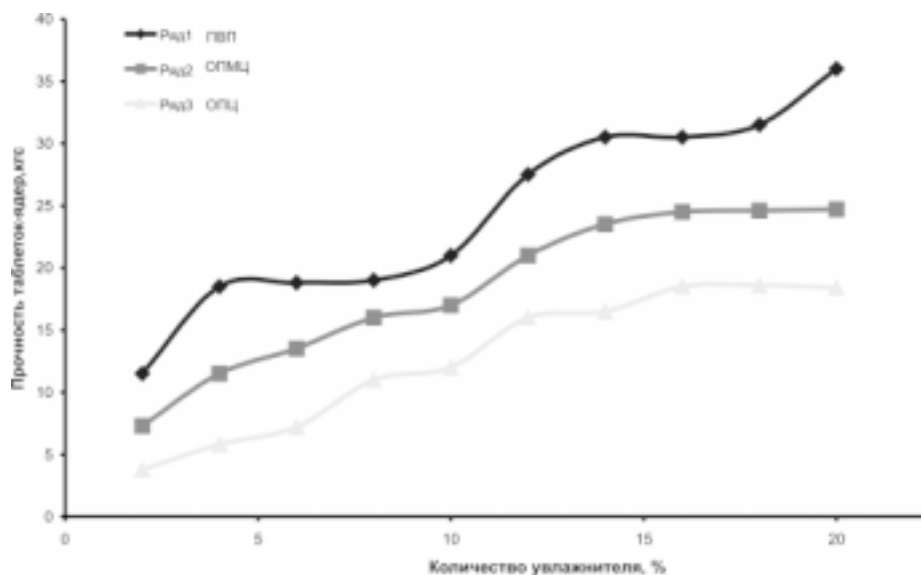


Рис.4 Зависимость прочности таблеток- ядер ПАСК от вида и количества связующего веществ

Таблица 3

Зависимость высвобождения активного вещества из таблеток с разными видами связующих

№ п/п	Вид связующего вещества	Количество вещества, перешедшего в среду растворения, %		
		15 минут	30 минут	45 минут
1.	ПВП 10% раствор	70±2	87±3	98±2
2.	ОПЦ 10% раствор	60±3	70±2	85±3
3.	ОПМЦ 10% раствор	54±2	68±3	70±2

Таблица 4

Качественные характеристики таблеток – ядер ПАСК

Средняя масса, г	Прочность, кгс	Истираемость, %	Растворение, %	Количественное определение, г
1,1± 1,5%	30±2	0,1±0,01	98±2	1,0±0,2

Кроме того, широко известно, что поливинилпирролидоны, особенно низко- и среднемолекулярные, способствуют повышению растворимости действующих веществ, что в конечном счёте, улучшает биодоступность препарата[6]. В табл. 3 приведены результаты, показывающие, что максимальное высвобождение натрия пара – аминосалицилата в среду растворения фосфатный буфер с рН=7,4 за 45 минут происходит из таблеток, полученных с раствором ПВП в виде связующего.

Таким образом благодаря универсальным свойствам вспомогательных веществ: сорбитола, обладающего мягкими пластифицирующим действием и высокой прессуемостью[7], поливинилпирролидона, позволяющего достичь высокой прочности таблеток и улучшающего растворимость лекарственных веществ, была получена таблетированная форма следующего состава: натрия пара-аминосалицилат, сорбитол, ПВП, тальк и стеарат кальция. Кроме этих ингредиентов в состав таблетки нами добавлена лимон-

ная кислота в качестве антиоксиданта [4], так как субстанция в процессе хранения меняет внешний вид.

Качественные характеристики таблеток – ядер с этим составом приведены в табл. 4.

Для нанесения на таблетки-ядра кишечнорастворимой оболочки нами разработана технология покрытия водной суспензией на основе Acril-IZE (сополимера метакриловой кислоты с этилакрилатом), приготовленной из готовой композиции фирмы Colorcon, США. Нанесение покрытия в количестве 10% от массы таблетки-ядра обеспечило их защиту от действия искусственного желудочного сока.

Таким образом, нами выбран и теоретически обоснован состав и технология противотуберкулёзного препарата ПАСК 1,0 г, изучена стабильность препарата в течение срока годности – 2 года.

Лабораторная технология прошла апробацию в цеховых условиях, в ОАО «Акрихин» освоен промышленный выпуск противотуберкулёзного препарата таблетки ПАСК – Акри® 1 г, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

В НИИ фтизиопульмонологии ММА имени И.М. Сеченова проведены исследования противотуберкулёзной активности препарата и предварительные клинические испытания, сделаны заключения о том, что ПАСК эффективен в комбинации с основными и резервными препаратами, не вызывает побочных реакций токсического характера со стороны желудка и печени, не аллергизирует организм больного, и даны рекомендации о возможности широкого применения его в комплексной терапии туберкулёза [5].

.СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *М.Д. Машковский* Лекарственные средства, издание 14, ООО «Новая волна» 2002 г.

2. *Г.А. Базанов, Ю.Ф. Платонов* «Туберкулёз: лечение и профилактика», Москва – Тверь, 2001.

3. Государственная фармакопея СССР, XI изд., Т.2, Медицина, Москва (1989), сс.154-160

4. «Технология и стандартизация лекарств», Харьков, ООО «Рирег», 1996 г.

5. НД 42 – 11912 – 01 на субстанцию натрия пара – аминосалицилата

6. Фолькер Бюлер «Коллидон®», BASF, 2001

7. Сборник обзорной информации «Проблемы и перспективы создания эффективной технологии получения сорбита» НИИ систем управления, Москва, 1991 г.

8. Отчёт «Новая лекарственная форма протвотуберкулёзного средства на основе натриевой соли пара – аминосалициловой кислоты (ПАСК – Акри). Предварительное исследование». НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва, 2003 г.