

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ БЫСТРОРАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА

А. М. Шевченко, Д. В. Компанцев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Изучена возможность получения таблеток глюкозамина гидрохлорида методом прямого прессования. На основании определения технологических характеристик субстанции установлено, что необходимы добавки связывающих веществ, в качестве которых использованы микрористаллическая целлюлоза Avicel рН101 и коллидон 25, одновременно выполняющие роль дезинтегрантов. При изучении кинетики растворимости таблеток установлено, что за 15 минут 95% глюкозамина гидрохлорида переходит в раствор, что позволяет причислить разработанные таблетки к быстрорастворимым. Быстрая распадаемость и растворимость в данном случае необходима для снижения раздражающего влияния глюкозамина гидрохлорида на стенки желудка и повышения биодоступности препарата.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире структурно-модифицирующие средства (хондропротекторы) с успехом используются для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата. Глюкозамин — универсальный предшественник и строительный блок всех необходимых смазок и амортизаторов, известных как глюкозаминогликаны, которые включают гиалуроновую кислоту и хондроитин сульфат [1].

При получении таблеток глюкозамина гидрохлорида необходимо учитывать свойства субстанции, которая гидролизует в водной среде, особенно при нагревании, обладает кислой реакцией, раздражая стенки желудка. В связи с этим при получении массы для таблетирования влажная грануляция водными растворами ВМВ и тепловая сушка гранулята неприемлемы, использование неводных растворителей также проблематично из-за их токсичности и пожароопасности. Кроме того, для снижения раздражающего действия субстанции на стенки желудка необходимо обеспечить эффект быстрой распадаемости. С этой целью возможно использование супердезинтегрантов, которые позволяют, кроме того, повысить биодоступность лекарственных веществ, так как она находится в прямой зависимости от скорости дезинтеграции лекарственной формы [2].

Целью данной работы явился выбор состава и количества вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимые технологические характеристики таблеток глюкозамина гидрохлорида при получении их прямым прессованием.

МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на 6 сериях глюкозамина гидрохлорида, предоставленных нам ООО «Экобиотек» (г. Мурманск). Определение фракционного состава, насыпной массы, сыпучести, давления прессования и выталкивания таблеток из матриц проводилось по известным методикам, описанным в литературе [3]. Измерение формы и размера кристаллов проводили на микрометре окулярном винтовом МОВ-1-16^x, являющемся приставкой к обычному окулярному микроскопу. Модельные таблетки массой 0,4 г и диаметром 10 мм получали на ручном гидропрессе при давлении прессования 120 МН/м². Определение прочности таблеток на радиальное сжатие («на ребро») проводили на приборе «Erweka ТВН30». Прибор автоматически фиксирует прочность (Н), высоту и диаметр каждой таблетки. За результат принимается среднее значение из 10 определений, статистически обработанное процессором прибора. Распадаемость, тест «Растворение» и потерю в массе при высушивании (влажность) определяли по фармакопейным методикам [4].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты определения насыпной массы, сыпучести, потери в массе при высушивании, фракционного состава получены на образцах субстанции (100 г) и представлены в табл. 1.

Из представленных в таблице 1 данных можно заключить, что глюкозамина гидрохлорид довольно тяжелый негигроскопичный порошок с хорошей сыпучестью с низким показателем влажности. Субстанция глюкозамина гидрохлорида на 81,2% состоит из частиц менее 0,5 мм. Чтобы обеспечить

Таблица 1
Основные технологические характеристики глюкозамина гидрохлорида

Наименование показателя	Значение
Сыпучесть (г/с)	8,0 ± 0,3
Насыпная масса (г/см ³)	0,84 ± 0,03
Потеря в массе при высушивании (%)	0,27 ± 0,02
Фракционный состав (%): частиц размером более 3 мм	2,05±0,29
2—3 мм	3,05±0,28
1—2 мм	6,0±0,35
0,5—1 мм	7,88±0,53
0,25—0,5 мм	45,18±0,92
менее 0,25 мм	37,0±0,19

равномерность дозирования, более крупные частицы, количество которых достигает 20%, должны быть подвергнуты дополнительному измельчению.

При определении прессуемости субстанции оказалось, что при давлении прессования 120 МН/м² невозможно получить таблетки с прочностью, достаточной для замера ее величины: они рассыпались при легком усилии сжатия.

Хорошая сыпучесть, достаточно однородный гранулометрический состав позволяют надеяться, что таблетки можно получить методом прямого прессования с добавлением вспомогательных веществ. Кроме того, для снижения раздражающего действия глюкозамина гидрохлорида на стенки желудка необходимо было повысить скорость де-

зинтеграции таблеток за счет введения дезинтегрантов или супердезинтегрантов. В качестве таких, одновременно выполняющих роль связывающих веществ при прямом прессовании, наиболее часто используются микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) Avicel и производные поливинилпирролидона (ПВП) с различной степенью полимеризации. Необходимо было установить соответствующие количества указанных компонентов.

Вначале нами исследована зависимость прочности, давления выталкивания и распадаемости таблеток от количества введенной микрокристаллической целлюлозы Avicel pH101. Результаты определения указанных показателей представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, при увеличении содержания МКЦ до 14% прочность таблеток увеличивается в пропорциональном порядке, давление выталкивания снижается наиболее интенсивно до 10%-го содержания МКЦ. Время распадаемости таблеток увеличивается до 100 с при содержании МКЦ 12%, после чего оно начинает снижаться в связи с тем, что МКЦ является также средством распада таблеток. Следует отметить, что прочность таблеток, содержащих МКЦ, и время распадаемости находились на недостаточном уровне для обеспечения их качества, что явилось основанием поиска дополнительных связующих веществ, обладающих более сильной когезией.

С этой целью нами изучено влияние дополнительных добавок коллидона 25 (импортная разновидность среднемолекулярного ПВП) на указанные выше показатели. При этом в таблеточные смеси, содержащие 12,5% МКЦ (среднее количество, обес-

Таблица 2
Технологические показатели таблеток глюкозамина гидрохлорида при добавлении микрокристаллической целлюлозы

Содержание МКЦ, %	Прочность «на ребро», Н	Давление выталкивания, МН/м ²	Распадаемость, с
2	2,0	17,0	20
4	3,0	14,0	35
6	7,0	10,0	45
8	9,0	8,0	65
10	11,0	7,0	85
12	13,0	7,0	100
14	15,0	6,0	90
16	14,0	6,0	80

Таблица 3

Изменение технологических показателей таблеток, содержащих МКЦ (12,5%), при добавлении с/м ПВП (коллидона 25)

Содержание ПВП, %	Прочность «на ребро», Н	Давление выталкивания, МН/м ²	Распадаемость, с
2	17,0	7,1	130
4	20,0	8,5	155
6	24,0	11,3	180
8	28,0	14,5	235
10	29,0	18,2	280
12	30,0	21,2	310

Таблица 4

Технологические характеристики таблеточной массы и таблеток глюкозамина гидрохлорида

№	Наименование показателя	Размерность	Значение
1.	Насыпная масса	г/см ³	0,76 ± 0,04
2.	Сыпучесть	г/с	9,1 ± 0,28
3.	Угол естественного откоса	град	28 ± 1,0
4.	Давление выталкивания таблеток из матриц (P _{прес} 120 МН/м ²)	МН/м ²	14,8 ± 0,5
5.	Прочность	Н	28,0 ± 1,0
6.	Распадаемость	с	270 ± 10

печивающее оптимальные показатели прочности, давления выталкивания, распадемости), добавляли в увеличивающихся количествах (через каждые 2%) коллидон 25. Результаты изменения технологических показателей приведены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, с увеличением содержания коллидона 25 пропорционально увеличивается время распадемости (до 5 мин), наиболее интенсивно прочность таблетки возрастает до 10 %-ой концентрации ПВП, однако параллельно возрастает и давление выталкивания таблеток из матриц, ухудшается их внешний вид, возникает налипание таблетки на пуансоны, наблюдается шероховатость боковой поверхности, сколы по краям. Кроме того, добавление в сухом виде МКЦ и коллидона 25 снизило сыпучесть таблеточной массы до 5,6 г/с. Учитывая это, необходимо было установить количество лубрикантов (стеаратов, талька). Как показали проведенные исследования, максимальное снижение силы выталкивания (до 14,8 МН/м²)

происходит при содержании в таблетуемой массе кальция стеарата не менее 0,625%, а увеличение сыпучести массы (до 9,1 г/с) интенсивнее всего происходит при содержании талька в пределах от 1,75% до 2,0% (среднее 1,875%). В таблице 4 приведены технологические характеристики таблеточной массы и таблеток глюкозамина гидрохлорида разработанного состава.

Таблетки диаметром 10 мм и средней массой 0,4 г получены методом прямого прессования на таблеточной машине РТМ-12. Для оценки растворимости использовали прибор типа «вращающаяся корзинка» [4]. В качестве среды растворения использовалась вода (500 мл), температура среды растворения поддерживалась с помощью термостата (37°C). Содержание глюкозамина гидрохлорида в пробах определяли титриметрическим методом по разработанной нами методике [5].

По результатам определения процента растворения глюкозамина гидрохлорида на данный про-

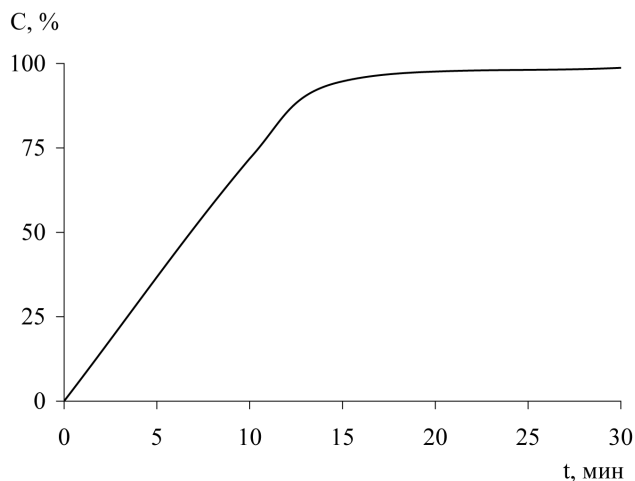


Рис. 1. Кинетика растворимости глюкозамина гидрохлорида из таблеток

межутки времени строили график кинетики растворимости (рис. 1).

Результаты определения высвобождения глюкозамина гидрохлорида (рис. 1) свидетельствуют, что 95 % глюкозамина гидрохлорид в течение 15 мин переходит в раствор, что позволяет причислить разработанные таблетки к быстрорастворимым. Быстрая распадаемость и растворимость в данном случае необходима для снижения раздражающего влияния глюкозамина гидрохлорида на стенки желудка и повышения биодоступности препарата. Состав и технология таблеток запатентованы [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан состав и технология быстрорастворимых таблеток глюкозамина гидрохлорида, для получения которых использован метод прямого прессования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Компанцев В.А., Самокиш И.И. // Хим.-фармац. пр-во: Обзор. информ. — М.: НИИСЭНТИ, 1994. — Вып. 6. — 28 с.

2. Воскобойникова И.В., Авакян С.Б., Сокольская И.В. и др. // Фармация. — 2005. — №3. — С. 35—37.

3. Промышленная технология лекарств / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, В.А. Белоусов и др. — Харьков: Основа, изд-во УкрФА, 1999. — Т.2. — 704с.

4. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2., 11 изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.

5. Гаврилин М.В., Компанцев Д.В., Погорелов В.И., Шевченко А.М. Стандартизация нового лекарственного препарата глюкозамина гидрохлорид, таблетки по 0,3 г. / Пятигорск: ПятГФА, 2003. — 15 с. Деп. в ВИНТИ РАН 17.04.2003 г., №743-В 2003.

6. Пат.№2247536 РФ. — МПК А 61 К 31/71,9/20. Способ получения твердой лекарственной формы, содержащей глюкозамина гидрохлорид / В.А. Компанцев, М.В. Гаврилин, А.М. Шевченко, Д.В. Компанцев (РФ). — №2003117863/15; Заявл. 16.06.2003. — Оpubл. в Б.И. №7 — 10.03.2005. — 8 с.