

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ В РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЗОЛПИДЕМА

С. В. Емшанова, Н. И. Веселова, А. П. Зуев, Н. П. Садчикова*

ОАО «АКРИХИН», Московская область,

* Московская медицинская академия

В статье представлены результаты подбора вспомогательных веществ и оптимальной технологии таблеток Золпидема 10 мг. Описаны исследования физико-химических и технологических свойств активной субстанции и вспомогательных веществ для прямого прессования.

Основной проблемой лечения бессонницы в настоящее время является не столько недостаточная эффективность применяемых лекарств, сколько недостаточная безопасность лечения этими препаратами, особенно людей пожилого возраста. Это послужило основанием для поиска снотворных средств, не относящихся к группе бензодиазепинов, что привело к созданию и широкому внедрению в практику новой группы препаратов, выгодно отличающихся от бензодиазепинов большей безопасностью. Одним из таких препаратов является золпидем. Золпидем не снижает память, внимание и другие познавательные функции, не вызывает сонливости в дневное время и не нарушает психомоторную активность в период лечения [1].

Цель настоящей работы — выбор состава и технологии таблетированной лекарственной формы золпидема.

Поскольку доза действующего вещества сравнительно мала — 10 мг, в первую очередь нами исследована возможность использования метода прямого таблетирования, преимущества которого очевидны [2]. В настоящее время фармацевтический рынок России предлагает широкий перечень вспомогательных веществ, позволяющих обеспечить таблеточную массу необходимыми для прямого прессования свойствами: сыпучестью, прессуемостью, соответствующим размером частиц, насыпной массой и т.д. Среди них достаточно хорошо известные в отечественной производственной практике вспомогательные материалы, такие, как лактоза разных типов, микрокристаллическая целлюлоза, модифицированные крахмалы, карбонаты кальция и магния, прямопрессуемые сахара, маннитол, сорбитол, а также комбинированные продукты, специально разработанные для прямого прессования лекарственных веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве основного сырья использовали субстанцию золпидема тартрата фирмы Chemo Iberica S.A., Испания (европейская ф.), а в качестве вспомогательного материала — микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) типа Vivapur 102 фирмы JRS, Германия, лактозы моногидрат 80 меш фирмы Amstelchema D.V., Нидерланды, Таблеттозу 80, Микроцелак 100 и Целлактозу 80 фирмы Meggle, Германия, Лудипресс LCE фирмы Basf, Германия, натрия кроскармелозу типа Примелоза фирмы Avebe, Нидерланды, аэросил, стеараты кальция и магния, стеариновую кислоту, крахмал картофельный.

Субстанцию, вспомогательные вещества, таблеточные массы оценивали по сыпучести (прибор GDT Erweka и ВП 12А), объемной плотности (прибор SVM-10, Erweka), прессуемости (ручной винтовой пресс), удельной поверхности (прибор ПСХ-8А), по форме частиц и распределению частиц по размеру (микроскопия) и массе (ситовой анализ, установка Виброгрохот «Анализетте-3» фирмы Fritsch, Германия).

Смешение компонентов таблеточной массы проводили в лабораторном смесителе МР-2 (Multigel, Италия) с использованием цилиндрического бункера, таблетирование — на однопуансонном лабораторном прессе ЕК-О фирмы «Erweka». Оценку качества таблеток золпидема тартрата осуществляли в соответствии с требованиями ГФ XI, а также определяли следующие механические характеристики: прочность на излом (твердость) — на приборе Erweka ТВН-30, прочность на истирание — на приборе Erweka TAR-10, хрупкость (ломкость) — на приборе Erweka ТА, распадаемость — на приборе Sotax DT-3, растворение — на приборе Sotax AT-7 по общепринятым методикам [3].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Субстанция золпидема тартрата представляет собой белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде и умеренно растворимый в метаноле, имеющий призматическую форму частиц (рис. 1). Основные физико-химические и технологические свойства золпидема тартрата приведены в таблице 1.

Результаты рисунка и таблицы показывают, что субстанция золпидема тартрата, практически микронизированный порошок, состоит из частиц призматической формы с размерами основной фракции до 50 мкм, что обуславливает ее высокую прессуемость — около 6 кгс — и отсутствие сыпучести [4].

Для получения таблеток методом прямого прессования применяли вспомогательные вещества, имеющие, прежде всего, хорошую сыпучесть. Технологические характеристики используемых для исследования вспомогательных ингредиентов приведены в таблице 2.

Как видно из таблицы, практически все вещества, кроме МКЦ, обладают высокой сыпучестью, поэтому все они были использованы нами в предварительных экспериментах. Поскольку лактоза и

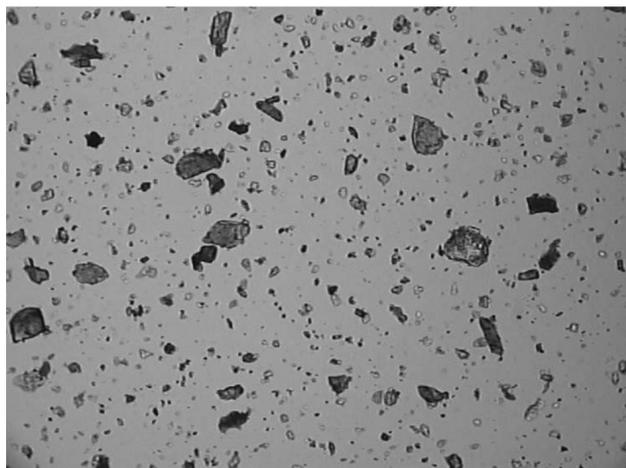


Рис. 1. Форма частиц порошка золпидема тартрата

Таблеттоза имеют низкий показатель прессуемости, их вводили в состав таблеточной массы вместе с МКЦ, прессуемость которой достигает 30 кгс. Составы таблеточных смесей с использованием различных наполнителей приведены в таблице 3, а сыпучесть исследуемых масс представлена на рис. 2. В качестве антифрикционного компонента использовали магния стеарат, а для снятия его отрицательного влияния на прочность таблеток в

Таблица 1.

Физико-химические и технологические свойства субстанции золпидема тартрата

№ п/п	Наименование показателя	Значение показателя
1.	Описание	Белый кристаллический порошок
2.	Потеря в массе при высушивании, % (норма по европейской ф. — не более 3,0 %)	0,39
3.	Количественное определение, % (норма по европейской ф. 98,5—101,0 %)	99,9
4.	Форма частиц (микроскопия)	призматическая
5.	Размер частиц, мкм (микроскопия, программа ВидеоТест, Санкт-Петербург)	До 10 мкм — 70,0 % 10—50 мкм — 28,0 % 50—100 мкм — 2,0 % единичные до 180 мкм
6.	Объемная плотность, г/см ³ (прибор SVM-10, Erweka) — до уплотнения — после уплотнения	0,401 0,543
7.	Сыпучесть, г/с (прибор GDT, Erweka)	1,3 ± 0,1
8.	Прессуемость, кгс (прибор ТВН-30 Erweka)	5,8 ± 0,5
9.	Удельная поверхность, см ² /г Эквивалентный диаметр, мкм (прибор ПСХ-8А, Россия)	6170 ± 40 около 7,0

Таблица 2

Технологические характеристики вспомогательных веществ, используемых для прямого прессования

№ п/п	Наименование вспомогательного вещества	Форма частиц	Размер частиц, мкм (микроскопия)	Сыпучесть, г/с	Прессуемость, кгс
1	Лактоза 80 меш	Призматическая	10—200	7,0—8,0	4,0±1,0
2	МКЦ Vivapur 102	Волокна и агломераты из них	10—200	2,0—3,0	30,0±0,5
3	Tabletose 80	Агломераты призматической формы	10—100	9,0—0,0	3,0±1,0
4	Лудипресс	Агломераты шарообразной формы	50—400	10,0—2,0	8,0±0,5
5	Microcelac 100	Агломераты шарообразной формы	10—100	5,5—7,0	10,5±1,0
6	Cellactose 80	Агломераты шарообразной формы	10—100	5,5—6,0	8,0±1,0

Таблица 3

Составы таблеточных смесей золпидема 10 мг (в % от веса таблетки)

Состав таблетки	I	II	III	IV	V	VI	VII
1 Золпидема тартрат	11,0	11,0	11,0	8,0	11,0	11,0	11,0
2 <i>Наполнитель:</i>							
МКЦ Vivapur 102	25,0	6,8	25,0	—	—	—	—
Лактоза 80 меш	60,8	—	—	—	—	—	—
Tabletose 80	—	80,0	60,8	—	—	—	—
Лудипресс	—	—	—	90,8	87,8	—	—
Cellactose 80	—	—	—	—	—	85,8	—
Microcelac 100	—	—	—	—	—	—	85,8
3 Примелоза	2,0	1,0	2,0	—	—	2,0	2,0
4 Аэросил	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
5 Стеарат магния	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

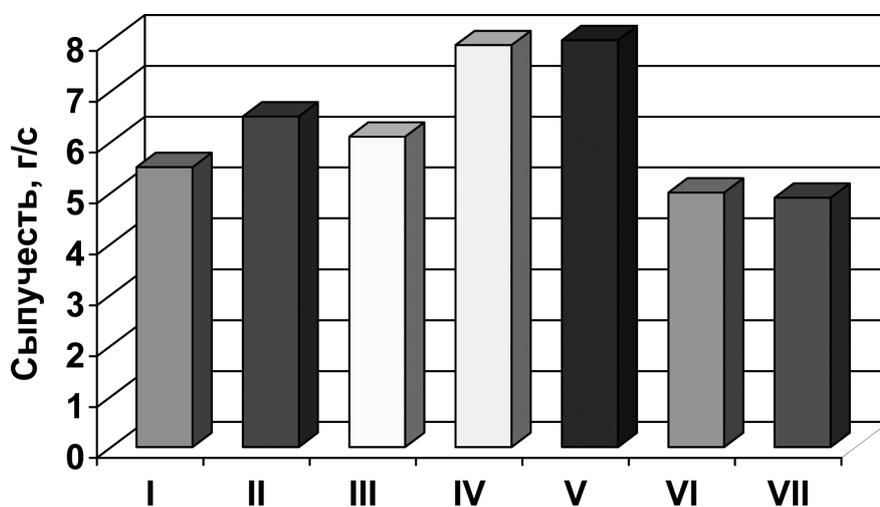


Рис. 2. Сыпучесть таблеточных масс исследуемых составов

Качественные характеристики таблеток золпидема, полученных с использованием различных наполнителей

Вариант	Основной наполнитель	Содержание золпидема, г	Прочность, кгс	Распадаемость, мин.	Растворение, %
I	МКЦ + лактоза	0,0100	7,5—8,5	2—3	95 ± 2
II	МКЦ + Tablettose 80	0,0104	5,5—6,5	1—1,5	93 ± 3
III	МКЦ + Tablettose 80	0,0107	8,5—10,5	4—5	93 ± 2
IV	Лудипресс	0,0102	14,4—16,5	8—10	92 ± 3
V	Лудипресс	0,0106	10—14	9—12	95 ± 2
VI	Cellactose 80	0,0103	12—15	Более 25	70 ± 2
VII	Microcelac 100	0,0103	15—17	11—14	75 ± 2

массу вводили аэросил. Предварительными экспериментами было определено, что наилучшими разрыхляющими свойствами обладает супердезинтегрант Примелоза.

Как видно из рис. 2, наилучшей сыпучестью обладают таблеточные массы, приготовленные на основе Лудипресса. Из полученных таблеточных смесей семи различных составов формировали таблетки диаметром 6 мм и массой 0,09 г. Качественные характеристики таблеток представлены в таблице 4.

Из результатов проведенных экспериментов следует, что таблеточные массы (IV, V), приготовленные на основе Лудипресса, имеют высокую сыпучесть, а полученные из них таблетки — необходимую прочность и распадеемость в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154. Качественный состав вспомогательных веществ не мешает определению действующего компонента в таблетках. Несмотря на относительно высокий показатель времени распадаемости таблеток с Лудипрессом, растворение активного вещества из лекарственной формы составляло за 45 мин. более 90 %. Преимуществом Лудипресса выступает и тот факт, что он достаточно широко используется в фармацевтической промышленности в России и за рубежом и уже доказал свою технологичность при таблетировании на таблеточных прессах разных фирм [5, 6, 7, 8]. Целлактоза и Микроцелак являются для российского технолога новыми веществами, изучение свойств которых позволит грамотно использовать их в тех-

нологии таблетированных лекарственных форм на отечественных предприятиях.

Таким образом, нами разработан состав и технология прямого прессования таблеток золпидема 10 мг. Проведено испытание таблеток на стабильность в контурной ячейковой упаковке методом ускоренного старения и в естественных условиях. После испытания на стабильность таблетки золпидема 10 мг удовлетворяли требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154 и проекта ФСП на препарат по всем показателям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисова Е.О. Фарматека, № 3 (45) (2001), с. 40—43.
2. Белоусов В.А. Прессование негранулированных порошков. Обзорная информация, серия Процессы и аппараты химико-фармацевтических производств — М.: ЦБНТИ медпром (1989), вып. 2, 36 с.
3. Государственная Фармакопея XI — М.: Медицина (1987), вып. 2, с. 156.
4. Езерский М.Л. Автореф. дис. докт. фарм. наук, Москва (1990).
5. G.K. Bolhuis. Tablet formulation with directly compressible excipients (Рецептура таблеток с непосредственно прессуемыми компонентами), Грониджский университет, Нидерланды (2000), pp. 16—17.
6. Зуев А.П., Садчикова Н.П., Тюляев И.И. и др. ХФЖ, Т. 37, № 11 (2003), с. 29—33.
7. Воскобойникова И.В., Авакян С.Б., Сокольская Т. А. ХФЖ, Т.39, № 1 (2005), с. 22—28.
8. V. Bühler. Pharmaceutical Technology of Basf Excipients, Basf 2 nd Edition (2004), pp.13—16.