

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК КОМПЛЕКСНОГО ПРОТИВОАЛКОГОЛЬНОГО ПРЕПАРАТА

Г. А. Ким, И. А. Девяткина, В. М. Копелевич, А. И. Бардаков

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Поступила в редакцию 22.01.2008 г.

Аннотация. В статье представлены результаты подбора вспомогательных веществ и технологии получения таблетированного комбинированного препарата Пикадолин® для лечения алкогольной интоксикации. Описаны материалы исследования физико-химических и технологических свойств индивидуальных лекарственных компонентов препарата, вспомогательных веществ, таблетлируемых смесей для прямого прессования и полученных таблеток.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, технология, таблетки, пикадолин, алкоголизм, прямое прессование, примогель, дезинтеграция, распадаемость

Abstract. The article is about results of choice of excipients and technology of development of combined tablets Picadolin® for treatment of alcoholism. In this article we described physicochemical and technological properties of active ingredients, excipients, tablet-mixture for direct compression and tablets.

Key words: excipients, technology, tablets, Picadolin, alcoholism, direct compression, primogel, desintegration, desintegration test

В состав препарата входят:

Пикамилон (натриевая соль N-никотиноил-гамма-аминомасляной кислоты) — представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, гигроскопичен, легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 95%, практически нерастворим в хлороформе. Оказывает ноотропное, антиоксидантное, анксиолитическое, психостимулирующее, улучшающее мозговое кровообращение действие.

Клиническими исследованиями установлено, что при терапии острой алкогольной интоксикации проявляется способность пикамилона восстанавливать в короткий срок психическую и физическую работоспособность, нормализовывать условно-рефлекторную деятельность. Терапевтический эффект пикамилона проявляется в исчезновении или значительном снижении чувств тревоги, агрессивности, раздражительности, внутреннего напряжения и гиперстезии. Кроме того, препарат улучшает состояние гемодинамики у больных, снижает сердечный выброс. [1]

Липоевая кислота (6,8-дитиооктановая кислота) — кристаллический порошок светло-желтого цвета, горьковатого вкуса, без запаха или со слабым запахом, практически нерастворим в воде, участвует в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот и в образовании ацетил-кофермента А.

Под влиянием липоевой кислоты происходит улучшение этерифицирующей функции печени, увеличение желчеотделения и диурез. [2]

Кальция пантотенат (N-(2,4-дигидрокси-3,3-диметил-1-оксибутил)-кальций) — белый мелкокристаллический порошок без запаха. Он восстанавливает уровень кофермента А, способствует нормализации обмена фосфолипидов печени и головного мозга, при этом значительно ослабляется наркотический эффект этанола за счет усиления утилизации ацетальдегида и ацетата через ацетилкофермент А-синтетазу и N-ацетилтрансферазные реакции.

Пиридоксина гидрохлорид (2-Метил-3-окси-4,5-ди-(оксиметил)-пиридина гидрохлорид) — белый мелкокристаллический порошок без запаха, горьковато-кислого вкуса, легко растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире. Он ускоряет метаболическое окисление этанола и, таким образом, снижает повреждающее действие ацетальдегида на функцию клеток, способствующих выведению кетонов с мочой. [3]

Комбинация вышеназванных лекарственных веществ впервые предложена для применения в практике отечественного здравоохранения для купирования симптомов острой алкогольной интоксикации, а также для лечения алкогольной и наркотической зависимости. Будучи различными

по химической структуре индивидуальные компоненты препарата обладают комплексной способностью влиять на процессы тканевого метаболизма, в том числе, повышать эффективность церебрального метаболизма. Благодаря этому, при помощи такого типа препаратов метаболитного действия можно лечить огромное количество заболеваний головного мозга, нарушений обменных процессов и т.д. [4]

Все вышесказанное обусловило необходимость создания оптимальной твердой пероральной лекарственной формы для предложенной комбинации лекарственных веществ.

Таким образом, цель настоящего исследования — разработка состава и технологии получения таблетированной формы комбинированного препарата Пикадолин®.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объектов исследования использовали промышленные серии субстанций пикамилона (ЗАО «МИР-ФАРМ», Россия), липоевой кислоты (Фармстандарт Марбиофарм, Россия), кальция пантотената (DSM Nutritional Products Ltd.), пиридоксина гидрохлорида (DSM Nutritional Products Ltd.). С целью обоснования композиции вспомогательных веществ для таблеток Пикадолин® мы использовали современные вспомогательные вещества: Коллидон 30, Коллидон С1, Кросповидон, Лудипресс, фирмы BASF AG (Германия), кальция дигидрогенфосфат, кальция стеарат, тальк, лактозу гранулированную, примогель, МКЦ (Vivapur-102). Технологические характеристики порошкообразных веществ устанавливали используя общеизвестные методики.

С целью обоснования состава вспомогательных веществ в таблетках Пикадолин® использовали метод математического планирования эксперимента с помощью латинских гиперкубов. Для построения матрицы планирования изучили влияние вспомога-

тельных веществ различного назначения на технологические свойства получаемых таблеток.

Учитывая многокомпонентность состава препарата и существенное влияние на стабильность фармацевтических препаратов таких технологических факторов, как влага и повышенная температура, нами проведены исследования, направленные на изучение возможности использования технологии прямого прессования с применением современных вспомогательных веществ для получения таблеток Пикадолин®.

Таблетки получали методом прямого прессования. Смешивание действующих и вспомогательных веществ проводили в лабораторном смесителе MP-2 Multigel, Италия. Таблетирование осуществляли на однопуансонном таблеточном прессе.

Качество полученных таблеток оценивали по внешнему виду, распадаемости и прочности. Внешний вид оценивали визуально. Тест «Распадаемость» проводили в соответствии с требованиями ГФ XI, вып.2, с.158 на приборе «Качающаяся корзинка» (фирмы «Erweka»). За 15 минут таблетки должны полностью распадаться. О прочности таблеток судили по результатам исследования прочности на истирание.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время комплексные витаминные препараты в форме таблеток чаще получают с применением предварительного влажного гранулирования смесей лекарственных и вспомогательных веществ, что иногда ограничивает их сроки годности. С целью выбора оптимального метода получения таблеток нами изучены технологические и физико-химические свойства каждого компонента лекарственных субстанций (таблицы 1—4) и их смеси.

Было установлено, что свойства субстанций разных серий отличаются по некоторым физико-

Таблица 1

Технологические показатели субстанции пикамилона

№	Номер серии	Форма порошка	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, °	Насыпная масса, г/см ³	Прессуемость, кгс
1	070304	Пластины неправильной формы	4,8	52	0,856	Не прессуется
2	110504	Пластины неправильной формы	5,6	55	0,798	Не прессуется
3	120604	Пластины неправильной формы	3,9	63	0,632	Не прессуется

Таблица 2

Технологические показатели субстанции липоевой кислоты

№	Номер серии	Форма порошка	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, °	Насыпная масса, г/см ³	Прессуемость, кгс
1	090604	Чешуйки разной формы	Не сыпется	61	0,569	Не прессуется
2	070704	Чешуйки разной формы	Не сыпется	61	0,603	Не прессуется
3	140804	Чешуйки разной формы	Не сыпется	68	0,542	Не прессуется

Таблица 3

Технологические показатели субстанции кальция пантотената

№	Номер серии	Форма порошка	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, °	Насыпная масса, г/см ³	Прессуемость, кгс
1	20045600	Шарообразная форма	8,12	50	0,895	Не прессуется
2	20000566	Шарообразная форма	7,58	51	0,963	Не прессуется
3	16620012	Шарообразная форма	7,63	49	0,886	Не прессуется

Таблица 4

Технологические показатели субстанции пиридоксина гидрохлорида

№	Номер серии	Форма порошка	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, °	Насыпная масса, г/см ³	Прессуемость, кгс
1	12000230	Пластины неправильной формы	3,36	59	0,784	Не прессуется
2	12600330	Пластины неправильной формы	2,96	61	0,780	Не прессуется
3	24003650	Пластины неправильной формы	3,45	63	0,690	Не прессуется

химическим и технологическим показателям. Поэтому контроль за вышеуказанными показателями является одной из основных и очень важных контрольных функций при разработке состава и технологии получения лекарственной формы.

Полученные результаты показывают, что субстанция пантотеновой кислоты (DSM Nutritional Products Ltd.) обладает хорошей сыпучестью и высоким уровнем насыпной массы, основная масса частиц имеет шарообразную форму практически одинакового размера, что позволяет отнести этот компонент к достаточно технологичному, но, при этом, не обладает достаточной прессуемостью.

Субстанция липоевой кислоты (Фармстандарт Марбиофарм, Россия) представляет собой кристаллический порошок светло-желтого цвета, практически нерастворим в воде. Форма частичек исследуемого порошка — чешуйки разной формы и размеров, что предполагает высокую степень сцепления, а следовательно, отсутствием достаточной сыпучести порошка.

Субстанции пикамилона (ЗАО «МИР-ФАРМ», Россия) и пиридоксина гидрохлорида (DSM Nutritional Products Ltd.) по форме представляют собой пластины неправильной формы, обладают низкой сыпучестью.

Результаты исследования технологических показателей смеси рекомендуемой композиции действующих веществ представлены в таблице 5. Относительно хорошая сыпучесть и достаточно высокий коэффициент прессуемости позволили прогнозировать возможность получения таблеток методом прямого прессования. Технология получения таблеток методом прямого прессования является особо привлекательной, так как обеспечивает стабильность действующих веществ в таблетках, хороший экономический эффект, экологически чистоту производства, более высокую биодоступность лекарственных веществ.

Несмотря на приемлемые технологические характеристики смеси лекарственных веществ, для обеспечения производства их в промышленных условиях методом прямого прессования в полном соответствии с требованиями к лекарственной форме, в состав препарата целесообразно включать высокоэффективные современные вспомогательные вещества, которые способствовали бы получению, с одной стороны прочных таблеток, а с другой — обеспечивали бы требования по «Распа-

даемости» таблеток. Основные технологические характеристики использованных вспомогательных веществ представлены в таблице 6.

Вследствие высокого коэффициента прессуемости некоторых компонентов смеси лекарственных веществ, мы уделяли особое внимание группе дезинтегрантов. Процесс разрушения твердой формы при контакте с водой или желудочным соком очень важен и является необходимым условием для обеспечения высокой биодоступности и эффективности препарата. Кроме того, распадаемость таблеток относится к предшествующим для процесса растворения и всасывания активных компонентов. Поэтому, мы изучили влияние вспомогательных веществ на «Распадаемость» таблеток. Результаты исследования зависимости распадаемости таблеток от состава вспомогательных веществ представлены в таблице 7.

Как видно из результатов, представленных в таблице 7, состав № 10 обеспечивает получение таблеток с хорошими показателями. В качестве дезинтегранта в этом составе использован примогель (натриевая соль гликолята крахмала). Структурная формула примогеля представлена на рис. 1.

Таблица 5

Технологические свойства порошкообразной смеси лекарственных веществ препарата Пикадолин®

№	Сыпучесть, текучесть, г/с	Угол естественного откоса, °	Насыпная масса, г/см ³	Коэффициент прессуемости, г/см ³	Влажность, %
1	7,15	60	0,580	0,750	4,85
2	7,30	60	0,530	0,820	4,85
3	7,50	60	0,480	0,780	4,85

Таблица 6

Основные технологические показатели вспомогательных веществ

№	Наименование вспомогательного вещества	Форма частиц	Размер частиц, мкм	Сыпучесть, г/с	Прессуемость, кгс
1	Лактоза гранулированная	Сферическая	100—125	14	2
2	МКЦ Vivapur 102	Анизодиаметрическая	50—200	5	25
3	Кальция фосфат дигидрат (фармкомпресс)	Неправильной сферической формы	150—300	13	3
4	Примогель (натриевая соль гликолята крахмала)	Неправильной сферической формы	100—200	7	4
6	Коллидон 30	Неправильной сферической формы	50—250	10	4

Механизм дезинтеграции таблеток с примоголем обеспечивается за счет высокой степени набухания (поперечно сшитые молекулы), его высокой дезинтеграционной силы, а также воды, участвующей в процессе повреждения структуры таблетки. При этом происходит глубинное разрушение таблетки и высвобождение активных ингредиентов.

Форма частиц примоголя представлена на рис. 2.

Применение гранулированной лактозы в качестве разбавителя обеспечивает, кроме того, хорошую сыпучесть и однородность порошкообразной массы, что особенно проявляется при работе на промышленном оборудовании.

Таким образом, благодаря сочетанию технологических свойств вспомогательных веществ: примоголя, обладающего хорошим дезинтегрирующим действием, гранулированной лактозы, обеспечива-

Таблица 7

Результаты изучения влияния вспомогательных веществ на время Распадаемости таблеток Пикадолин®

N состава	Кальция стеарат, %	Тальк, %	Примоголь, %	Лактоза гранулированная, %	МКЦ, %	Фарм-компресс, %	Лудипресс, %	Супер-дезинтегрант, %	Коллидон 30, %	Распадаемость, мин
1.	1	—	7,5	20	7,5	—	—	—	—	25
2.	1	—	—	—	—	35	—	—	—	20
3.	1	2	—	—	—	33	—	—	—	21
4.	1	2	—	—	—	—	33	—	—	20
5.	—	3	8,7	—	—	—	—	3	—	22
6.	1	2	9,7	—	—	2	—	—	—	21
7.	1	2	—	11,7	—	—	—	—	—	20
8.	1	2	—	7,7	—	—	2	2	—	18
9.	1	2	27,8	11,8	—	—	—	4	—	16
10.	1	2	6,0	33,6	—	—	—	—	4	12

Примечание: количество действующих веществ во всех составах не меняется.

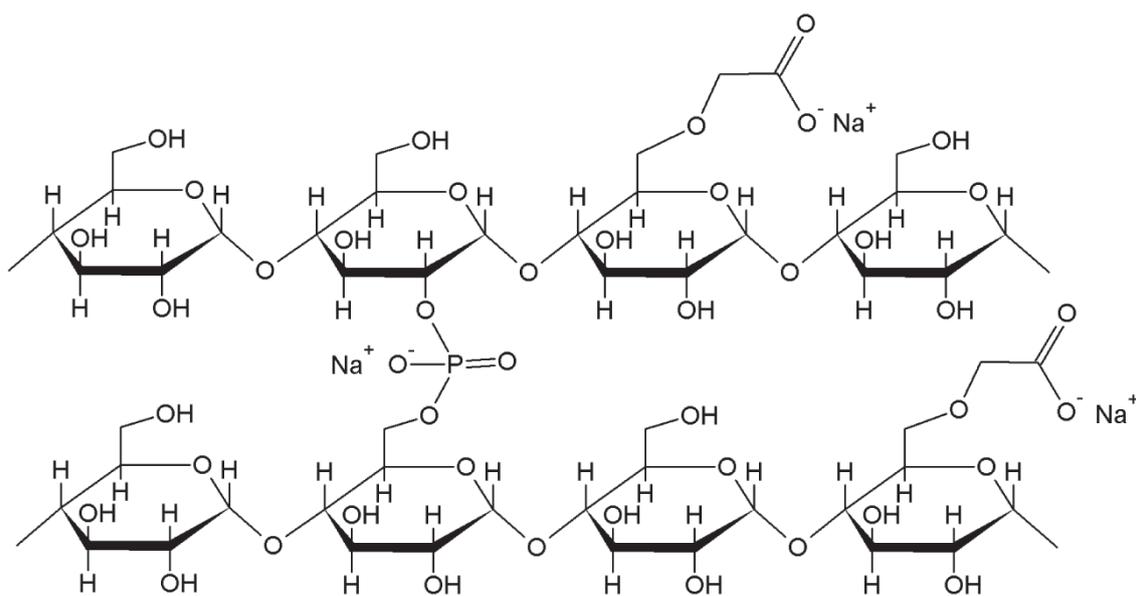


Рис. 1. Структура молекулы (примоголя) натриевой соли гликолята крахмала

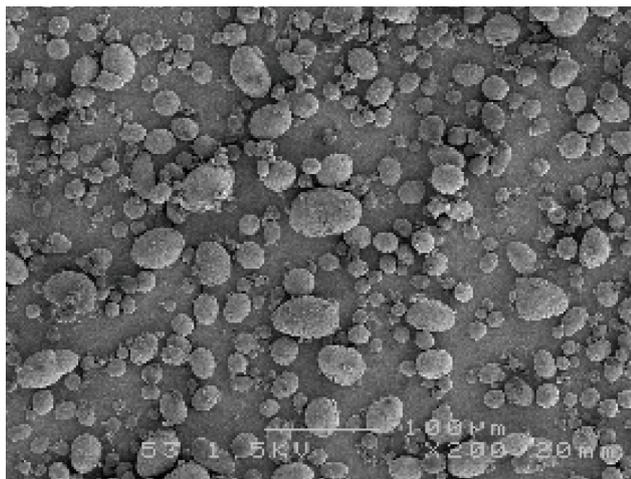


Рис. 2. Форма частиц примогеля. Увеличение ×200

ющей сыпучесть и коллидону 30, обеспечивающему мягкий дезинтегрирующий эффект и повышающему прочность таблеток, нами получена таблетированная форма оригинального препарата Пикадолин® следующего состава: пикамилон, липоевая кислота, кальция пантотенат, пиридоксина гидрохлорид, примогель, лактоза гранулированная, кальция стеарат, тальк, коллидон 30.

ВЫВОДЫ

1. Изучены физико-химические и технологические характеристики лекарственных компонентов препарата Пикадолин® и их смеси, при этом показано, что для получения таблеток возможно использование технологии прямого прессования.
2. Результаты исследования технологических характеристик вспомогательных веществ позволили отобрать их композиции для введения в состав таблетлируемых прямым прессованием смесей.
3. На основании проведенных теоретических и экспериментальных исследований нами предложено

на композиция вспомогательных веществ и разработана технология прямого прессования для таблеток Пикадолин®.

4. Полученные образцы таблеток Пикадолин® с применением предложенных вспомогательных веществ: примогель, гранулированная лактоза, Коллидон С1, кальция стеарат, тальк соответствуют показателям качества, предъявляемым ГФ Х1 к лекарственной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кругликова-Львова Р.П., Ковлер М.А. и др. Пикамилон — новый вазоактивный ноотропный препарат // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 2 — С. 252—255.
2. Балаболкин М.И., Хасанова Э.Р. и др. Альфа-липоевая кислота (эспапион) в комплексном лечении диабетической нейропатии // Клин. Фармакол. И терапия. — 1998. — № 2. — С. 78—82.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2005. — 620 с., 632 с.
4. Припутина Л.С., Копелевич В.М. и др. Средство для лечения алкогольной интоксикации, патент RU 2165759 С1, 27.04.2001, бюл. № 2.
5. Носовицкая С.А., Борзунова Е.Е. Исследование процесса таблетирования лекарственных порошков — Медицинская промышленность СССР, 1960, №4, С. 18—22.
6. Андрианов Е.И. Методы определения структурно-механических характеристик порошкообразных материалов. — М., Химия, 1982, 255 с.
7. Государственная фармакопея, изд. 11, Вып.2, Медицина, Москва (1987), С. 154—160.
8. М.Л. Езерский. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. II. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу, ХФЖ, № 8, 1977, с. 98—114.
9. Белоусов В.А. Проблемы прямого прессования, смешивания порошковых материалов: Обзор // Хим.-фарм. журнал — 1987. — Т.21, № 4. — С. 469—475.

Ким Г. Н. — ассистент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ММА им. И.М. Сеченова; тел.: (910) 436-5329

Копелевич В. М. — ассистент каф ФХ и ФТ ММА им. И.М. Сеченова; e-mail: biblichik@ya.ru

Бардаков А. И. — доцент каф ОЭФ и БМП, ММА им. И. М. Сеченова; e-mail: biblichik@ya.ru

Kim G. A. — assistant at the Chair of OEPH and BMT Moscow Medical Academy named after Sechenov; tel.: (910) 436-5329

Kopelevich V. M. — doctor of Chemistry at the Chair of OEPH and BMT Moscow Medical Academy named after Sechenov; e-mail: biblichik@ya.ru

Bardakov A. I. — associate-Professor at the Chair of OEPH and BMT Moscow Medical Academy named after Sechenov; e-mail: biblichik@ya.ru