

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.453.6:615.012/.014

Е. В. Семченко, Л. И. Вишневская, Е. В. Гладух, А. А. Сичкарь

АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИЙ АЛЬБЕНДАЗОЛА И ПРАЗИКВАНТЕЛА

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Поскольку существующий в Украине рынок антигельминтных препаратов не полностью удовлетворяет потребности пациентов, был разработан препарат на основе альбендазола и празиквантела в соотношении (1:4). Целью данной работы является определение оптимального способа введения композиции альбендазола и празиквантела в состав таблетированных лекарственных форм. В процессе исследований были изучены фармакотехнологические параметры субстанций (текучесть порошков, насыпная плотность и плотность порошков после усадки) и модельные образцы таблеток на их основе, полученные прямым прессованием (прессуемость, сила выталкивания и стойкость к раздавливанию). Результаты изучения силы выталкивания и стойкости к раздавливанию образцов таблеток с введением операции влажной грануляции и без нее показало, что влажная грануляция обеспечивает наилучшее качество готовой таблетки-ядра. Кроме того, в процессе прессования с предварительной операцией влажной грануляции не было проблем дозирования и прилипания массы к пуансону таблеточного пресса, что также указывает на необходимость введения операции влажной грануляции в технологический процесс получения таблеток на основе субстанций альбендазола и празиквантела.

Ключевые слова: технология, таблетки, альбендазол, празиквантел.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня паразитарные инфекции являются одной из наиболее острых и актуальных проблем общества. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, от 16 до 50 миллионов человек ежегодно умирают от инфекционных и паразитарных заболеваний. По распространенности гельминтозы занимают второе место после туберкулеза. Из 150 существующих видов гельминтов в мире около 30 видов встречаются в Украине (их большая часть приходится на энтеробиоз и аскаридоз) [1, 2].

Отечественный фармацевтический рынок антигельминтных препаратов представлен производными празиквантела, мебендазола, альбендазола, пиперазина, пирантела, левамизола, а также одним растительным лекарственным средством – цветками пижмы [3, 4]. Установлено, что среди представленных антигельминтных средств преобладают препараты зарубеж-

ного производства (63,2%), тогда как украинские производители предлагают меньше препаратов данной категории (36,8%) [5].

Для расширения ассортимента антигельминтных препаратов отечественного производства в соответствии с политикой импортозамещения нами был предложен препарат в форме таблеток с активными фармацевтическими ингредиентами альбендазолом и празиквантелом в соотношении (1:4) [6, 7].

При разработке технологии получения таблетированных лекарственных форм одной из важнейших характеристик является механическая прочность таблеток. Механическая прочность таблеток зависит от ряда факторов. В случае прямого прессования прочность таблеток зависит от физических и химических свойств прессуемых веществ. Прочность таблеток, полученных с применением влажного гранулирования, зависит от количества, природы связывающих веществ, величины давления сжатия и влажности материала таблеточной массы.

Целью данной работы является определение оптимального способа введения композиции альбендазола и празиквантела в состав таблетированных лекарственных форм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Объектами исследования выступили следующие образцы:

- 1 – субстанция альбендазола,
- 2 – субстанция празиквантела,
- 3 – смесь субстанций альбендазола и празиквантела (1:4),
- 4 – таблетки на основе субстанции альбендазола (без введения вспомогательных веществ методом прямого прессования),
- 5 – таблетки на основе субстанции празиквантела (без введения вспомогательных веществ методом прямого прессования),
- 6 – таблетки на основе смеси субстанций альбендазола и празиквантела (1:4) (без введения вспомогательных веществ методом прямого прессования),
- 7 – таблетки на основе субстанции альбендазола (с операцией влажного гранулирования с помощью 10% раствора повидона и последующего опудривания магния стеаратом),
- 8 – таблетки на основе субстанции празиквантела (с операцией влажного гранулирования с помощью 10% раствора повидона и последующего опудривания магния стеаратом),
- 9 – таблетки на основе смеси субстанций альбендазола и празиквантела (1:4) (с операцией влажного гранулирования с помощью 10 % раствора повидона и последующего опудривания магния стеаратом).

Методы

Насыпную плотность и плотность после усадки порошков определяли по методике Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) 2.1, 2.9.34, метод 1 (гармонизирован с требованиями Европейской фармакопеи 9.0, метод 2.9.34). Поскольку при навеске 100,0 г оба вещества имеют объем более 250 мл, исследование проводилось с навеской образца 50,0 г.

Текучесть порошков определяли по методу ГФУ 2.1., 2.9.36 (гармонизирован с требованиями Европейской фармакопеи 9.0, метод 2.9.36) на приборе PTG-S3 («Pharma Test»).

Прессуемость определяли в соответ-

ствии со следующей процедурой: образец массой 0,3 г прессовали в матрице с использованием пуансонов диаметром 9 мм и 11 мм на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа. Полученную таблетку взвешивали на торсионных весах, высоту измеряли микрометром, а степень сжатия ($K_{\text{прес}}$, г/мм) рассчитывали по формуле:

$$K_{\text{прес}} = \frac{m}{H}$$

где: m – масса таблетки, г;

H – высота таблетки, мм.

Силу выталкивания полученных образцов таблеток оценивали манометром пресса, регистрируя усилия выталкивания [8].

Стойкость образцов таблеток к раздавливанию определяли по методу ГФУ 2.1, 2.9.8 (гармонизирован с требованиями Европейской фармакопеи 9.0, метод 2.9.8) на приборе PJ-3 Tablet Four-usage Tester.

Исследования проводили на 5 сериях образцов, результаты оценивали в соответствии с требованиями ГФУ [9–11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Насыпная плотность (плотность до усадки) – это масса единицы объема свободно насыпанного порошка, которая зависит от плотности и влажности субстанции, формы и размера частиц, их взаиморасположения. По значению насыпной плотности можно прогнозировать характер применяемых вспомогательных веществ и объем матричного канала таблеточных машин, т. к. дозирование таблеточных масс (порошков и гранул) в них осуществляется по объему. Фармацевтические субстанции, как правило, легкие, погрешность измерения их насыпного объема выше, чем тяжелых сыпучих материалов. Поэтому определяют также объем и плотность субстанций и порошков после усадки при механическом встряхивании. Разница насыпного объема и объема после усадки исследуемого материала показывает его способность к усадке [8].

Результаты определения насыпной плотности и плотности после усадки образцов приведены в таблице 1. На основании полученных результатов рассчитывали индекс сжимаемости и коэффи-

циент Гауснера (Хауснера) для каждого образца.

Текущность порошков является комплексной характеристикой, определяемой степенью дисперсности и формой частиц, содержанием влаги, распределением частиц по размерам, коэффициентом межчастичного и внешнего трения, объемной плотностью [8]. Эта технологическая характеристика должна учитываться при выборе технологии таблетирования.

Полученные результаты (таблица 1)

показывают, что образцы 1 и 2 имеют очень плохую текучесть, а образец 3 – плохую текучесть (согласно шкале текучести ГФУ 2.1, таблица 2.9.36.-2), что указывает на необходимость введения операции влажного гранулирования при разработке технологии получения таблеток с данными субстанциями.

Оценку текучести субстанций дополнительно проводили путем определения угла естественного откоса и скорости потока через насадку (таблица 2).

Таблица 1. – Определение насыпной плотности, плотности после усадки, показателя сжатия и коэффициента Гауснера образцов 1–3

Показатель	Образец		
	1	2	3
Насыпная плотность, г/мл	0,26 ± 0,01	0,27 ± 0,01	0,32 ± 0,01
Насыпная плотность после усадки, г/мл	0,43 ± 0,02	0,42 ± 0,02	0,46 ± 0,02
Показатель сжатия, %	39,58 ± 1,31	37,23 ± 1,38	30,77 ± 1,21
Коэффициент Гауснера	1,65	1,59	1,44

Таблица 2. – Определение текучести образцов 1–3

Показатель	Образец		
	1	2	3
Угол естественного откоса, °	38,5 ± 0,5	40,0 ± 0,5	39,0 ± 0,5
Скорость течения через насадку, кг/сек	0,00109 ± 0,00004	0,00125 ± 0,00005	0,01190 ± 0,00005

По полученным значениям угла естественного откоса (таблица 2) исследованные образцы имеют удовлетворительную текучесть (в соответствии со шкалой текучести и соответствующим углом откоса ГФУ 2.1, таблица 2.9.36.-1), что характерно для связанных материалов.

Поскольку результаты, полученные при определении насыпной плотности до и после усадки и текучести образцов субстанций противоречивы, было проведено исследование способности субстанций к прессованию.

Прессуемость характеризуется прочностью модельной таблетки после снятия давления. Чем лучше прессуемость порошка, тем выше прочность таблетки. Когда прессуемость низкая, таблетка оказыва-

ется слабой и иногда полностью разрушается при выталкивании из матрицы [8].

Полученные из субстанций и их комбинации (1:4) образцы таблеток 4–6 (получали методом прямого прессования без введения вспомогательных веществ) оценивали по силе их выталкивания из матрицы и стойкости к раздавливанию. Полученные результаты приведены в таблице 3.

Как видно из приведенных в таблице 3 результатов, прессуемость субстанций является удовлетворительной. Но полученные таблетки всех исследованных образцов застревали в матрице таблеточного пресса, а их края имели сколы и неровности. Кроме того, сила выталкивания образцов таблеток 5 (празиквантел) намного выше, чем у образцов 4 и 6. Это главным

Таблица 3. – Определение прессуемости, силы выталкивания и стойкости к раздавливанию образцов таблеток 4–6

Показатель	Образец		
	4	5	6
$K_{\text{пресс}}$, Г/мм	0,100 ± 0,004	0,100 ± 0,004	0,860 ± 0,002
Сила выталкивания, бар.	1,00 ± 0,04	4,20 ± 0,20	1,20 ± 0,05
Стойкость к раздавливанию, N	91,0 ± 0,2	126,0 ± 0,4	141,0 ± 0,2

образом связано с недостаточными характеристиками текучести и тенденцией к электризации и налипанию вещества, что должно учитываться при разработке технологии получения таблеток с данной субстанцией. Таким образом, целесообразно ввести в состав эффективные связывающие и антифрикционные наполнители.

Результаты определения стойкости к раздавливанию исследуемых образцов таблеток 4–6 показали, что при использовании данных субстанций целесообразно применять операцию влажной грануляции.

С применением операции влажной

грануляции образцы таблеток 7–9 готовили следующим образом:

- альбендазол и С празиквантел смешивали в соотношении (1:4);
- полученную смесь увлажняли 10% раствором повидона;
- формировали гранулы;
- влажные гранулы сушили при температуре 50 ± 2 °C в течение 2 ч;
- высушенные гранулы опудривали магния стеаратом, который действует как антифрикционный агент, в количестве 1 %.

Для полученных образцов таблеток (7–9) определяли силу выталкивания и стойкость к раздавливанию (таблица 4).

Таблица 4. – Определение прессуемости, силы выталкивания и стойкости к раздавливанию образцов таблеток 7–9

Показатель	Образец		
	7	8	9
Сила выталкивания, бар.	$1,10 \pm 0,05$	$1,50 \pm 0,06$	$1,30 \pm 0,05$
Стойкость к раздавливанию, N	$92,00 \pm 0,02$	$98,00 \pm 0,03$	$96,00 \pm 0,02$

Как видно из таблицы 4, сила выталкивания и стойкость к раздавливанию образцов таблеток находятся в пределах приемлемых значений. Полученные таблетки белого цвета с гладкими четкими краями без сколов. В процессе прессования не было проблем дозирования и прилипания таблеточной массы к пуансону и матрице таблеточного пресса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования фармакотехнологических параметров веществ альбендазола и празиквантела отдельно и в виде смеси в соотношении (1:4) (текучесть, насыпная плотность и плотность после усадки порошков) показали, что целесообразно ввести операцию влажного гранулирования в технологию получения таблеточной массы. Исследуемые вещества также требуют введения высокоэффективных связывающих и антифрикционных наполнителей.

Сравнительное исследование образцов таблеток на основе чистых субстанций альбендазола и празиквантела и их смеси в соотношении (1:4), полученных методом прямого прессования без использования вспомогательных веществ, и образцов таблеток с применением операции влажной грануляции с использованием 10% раствора повидона и магния стеарата по та-

ким показателям, как сила выталкивания и стойкость к раздавливанию, показало, что введение операции влажного гранулирования способствует получению таблеток надлежащего качества, тогда как при отсутствии данной операции получаемые таблетки имеют сколы и не удовлетворяют требованиям ГФУ.

Полученные результаты использованы при разработке лабораторной технологии и будут учтены при дальнейшей разработке промышленной технологии получения таблеток с композицией субстанций альбендазола и празиквантела в соотношении (1:4).

SUMMARY

E. V. Semchenko, L. I. Vyshnevskaya,
Ie. V. Gladukh, A. A. Sichkar
TECHNOLOGY DEVELOPMENT
ASPECTS OF TABLETED DOSAGE
FORMS BASED ON THE SUBSTANCES
OF ALBENDAZOLE AND
PRAZIQUANTEL

As the current Ukrainian market of anthelmintic medicines does not fully satisfy the needs of patients a drug based on albendazole and praziquantel in a ratio of (1:4) was developed. The aim of this work is to determine an optimal method of introducing the composition of albendazole and

praziquantel in the composition of tableted dosage forms. In the process of research pharmacotechnological parameters of substances (flowability of powders, bulk density and density of powders after shrinkage) and model samples of tablets based on them obtained by direct compression (compression, ejection force and crush resistance) were investigated. The results of studying the ejection force and crush resistance of the samples of tablets introducing the operation of wet granulation and without it, showed that wet granulation provides the best quality of the finished tablet core. Additionally, during the pressing process with the preliminary operation of wet granulation there were no problems of dosing and mass sticking to the punch of the tablet press which also indicates the necessity of introducing the stage of wet granulation into the technological process of producing tablets based on the substances of albendazole and praziquantel.

Keywords: technology, tablets, albendazole, praziquantel.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbas, A. Diagnosis and recommended treatment of helminth infections / A. Abbas, W. Newsholme // *Prescriber*. – 2011. – Vol. 22 (19). – P. 56–64.
2. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment manual, 2013 ed. Médecins Sans Frontières, 2013. – 334 p.
3. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] // Міністерство охорони здоров'я України. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>. – Дата доступу: 20.04.2020.
4. Компендиум [Электронный ресурс] // MORION. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>. – Дата доступу: 20.04.2020.
5. Tolochko, K. V. Analysis of the domestic pharmaceutical market of anthelmintic medicines / K. V. Tolochko, L. I. Vyshnevskaya // *Вісник фармації*. – 2017. – № 1(89). – С. 56–60.
6. Антигельмінтний засіб на основі альбендазолу та празиквантелу / К. В. Семченко, Л. І. Вишневська; власник НФаУ «Национальный фармацевтический университет»; заявка – № а201910236; дата подання заявки – 07.10.2019 Україна, МПК (2019.1): А61К 31/4184, А61К 31/47, А61Р 33/00.
7. Антигельмінтний засіб на основі альбендазолу та празиквантелу / К. В. Семченко, Л. І. Вишневська; власник НФаУ «Национальный фармацевтический университет»; заявка – № u201910233; дата подання заявки – 07.10.2019 Україна, МПК (2019.1): А61К 31/4184, А61К 31/47, А61Р 33/00.
8. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч. / В. И. Чуешов [и др.]. – Винница: Нова Книга, 2014. – 696 с.
9. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 1. – 1127 с.
10. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
11. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 724 с.

Адрес для корреспонденции:

61168, Украина,
г. Харьков, ул. Валентиновская, 4,
Национальный фармацевтический университет,
кафедра аптечной технологии лекарств,
тел. моб.: (097)-708-82-57,
e-mail: tolochko.kv@gmail.com,
Семченко Е.В.

Поступила: 29.04.2020 г.