

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК КАПТОПРИЛА С УЛУЧШЕННОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ ПРИ ХРАНЕНИИ

Н.Н. Жуикова¹, Е. А. Братусь², Б. Н. Бекетов², А.С. Гаврилов¹

¹ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург, ²ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Росздрава, г. Тюмень

В настоящее время в медицине широко применяются таблетированные лекарственные формы каптоприла. Отличительной особенностью каптоприла является высокая вариабельность дозировки (от 12,5 до 250 мг). Наиболее часто выпускаются таблетки с содержанием действующего вещества 25 и 50 мг [1]. Для обеспечения гибкой дозировки каптоприла, необходим прием дробных доз. Таким образом, существенным обстоятельством, определяющим потребительское качество таблеток каптоприла, является однородность разламывания таблетки на две половинки. Поэтому состав и технология таблетирования должны обеспечивать оптимальную твердость таблеток.

Каптоприл легко окисляется по механизму свободно радикального окисления с образованием дисульфидного производного. Реакция разрушения каптоприла значительно ускоряется в процессе влажного гранулирования и сушки, а так же при высокой влажности готовой лекарственной формы.

В литературе известны способы получения стабильных лекарственных форм каптоприлсодержащих препаратов за счет введения в их состав аминокислот или их солей [2], трилона Б и аскорбиновой кислоты [3]. Однако введение аскорбиновой кислоты затруднено возможными аллергическими реакциями, кроме того, аскорбиновая кислота является лабильным веществом, изменяющим цвет при хранении.

Целью настоящего исследования является разработка состава таблеток каптоприла, получаемых методом прямого прессования, отличающихся улучшенной стабильностью при хранении в течение пяти лет. Для реализации поставленной цели было необходимо определить оптимальный состав таблеточной смеси, изучить ее технологические свойства, оценить стабильность получаемых таблеток.

Материалы и методы. *Материалы:* лактоза для прямого прессования «Granulac-70», микрокристаллическая целлюлоза «Avicell-101», кальция стеарат, аэросил, каптоприл по действующим НТД

Оборудование: прибор для определения сыпучести ВП-12А, таблеточный пресс РТМ-41, приборы для определения истирания, распадаемости и растворения по ГФ XI, устройство для определения прочности таблеток на излом RTU EL-102 (Германия).

Методы: сыпучесть и насыпную плотность таблеточных масс определяли по принятым методикам [4]; растворение, распадаемость,

прочность таблеток на истирание определяли по методикам ГФ XI. Для определения гигроскопичности таблетки помещали в эксикатор над насыщенным раствором сульфата аммония при температуре 60 град. С. Через пять суток исследовали влагосодержание таблеток.

Определение каптоприла и примесей в таблетках проводили методом ВЭЖХ. Для этого около 0,1 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 15 мл спирта метилового, встряхивали в течение 15 мин, доводили объём раствора спиртом метиловым до метки, фильтровали и дегазировали, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. Анализ проводили на жидкостном хроматографе «Стайер». Колонка с сорбентом C_{18} (μ -BondapakTM C_{18}). Расход подвижной фазы 0,7 мл/мин, детектор спектрофотометрический $\lambda = 220$ нм. Для получения подвижной фазы 550 мл спирта метилового помещали в мерную колбу вместимостью 1 л, доводили объём раствора водой очищенной (ФС 42-2619-97) до метки, добавляли 0,5 мл кислоты ортофосфорной (ГОСТ 6552-80, х.ч).

1. Для получения опытных составов по определению сыпучести в ступку, содержащую смесь 2,5г каптоприла, 0,1г кальция стеарата, 3,7г лактозы, 3,7г микрокристаллической целлюлозы, загружали различные количества аэросила.

Одновременно исследовали сыпучесть смеси, содержащей 2,5г каптоприла, 0,1г кальция стеарата, 2,5г микрокристаллической целлюлозы и 4,9 г лактозы с кристаллами размером более 0,2 мм.

2. Для изучения влияния МКЦ на свойства получаемых таблеток в ступку, содержащую смесь каптоприла, кальция стеарата, аэросила, лактозы и крахмала загружали различные количества микрокристаллической целлюлозы, перемешивали. 0,10г таблеточной массы прессовали пуансонами диаметром 6 мм при давлении 100 АТИ.

3. В экспериментах по изучению влияния различных лубрикантов на свойства получаемых таблеток на фоне неизменного состава смеси (каптоприла 25,0г, микрокристаллической целлюлозы 25,0г, лактозы 49,0г) варьировали состав и количество лубриканта.

4. Производственные испытания: в смеситель загружали расчетные количества каптоприла, кальция стеарата, микрокристаллической целлюлозы и лактозы с размером кристаллов более 0,2мм, перемешивали в течение 15 минут. Полученную таблеточную массу прессовали пуансонами диаметром 6,0мм таблеточного пресса РТМ-41 со скоростью 14 оборотов ротора в минуту.

Все эксперименты проводили не менее чем в пяти повторениях; математическую обработку осуществляли в пакете статистических программ «Statistica v.6.0».

Результаты и их обсуждение. Результаты экспериментов по изучению сыпучести показали, что использование крупнокристаллического наполнителя, исключение крахмала и снижение содержания

микrokристаллической целлюлозы позволяет повысить сыпучесть смеси в два раза (с $3.42 \pm 0.12 \text{ г/см}^2 \text{ с}$ до $8.02 \pm 0.4612 \text{ г/см}^2 \text{ с}$).

В опытах установлено, что микrokристаллическая целлюлоза увеличивает прочность таблеток по показателю истираемость. Полностью исключить микrokристаллическую целлюлозу из состава не удастся, т.к. получаемые таблетки обладают высокой хрупкостью (прочность на истираемость 95.6%).

Минимальное соотношение лактоза: микrokристаллическая целлюлоза составляет 73:1. Таблетки, полученные в данном эксперименте, соответствуют всем требованиям фармакопеи и распадаются за 7 минут. Максимальное соотношение лактоза : микrokристаллическая целлюлоза составляет 49:25. Дальнейшее увеличение данного соотношения приводит к снижению прочности таблеток менее нормируемого значения (1,0кг) и ускорению распадаемости до 1 минуты, что не целесообразно.

Введение в состав таблеточной массы 10% крахмала увеличивает влагопоглощение с 2,82 до 4%. Микrokристаллическая целлюлоза также способствует гигроскопичности таблеток, но в меньшей степени. Если учесть, что вода катализирует реакцию разложения каптоприла в дисульфид, исключение из состава крахмала и снижение концентрации микrokристаллической целлюлозы является рациональным. Снижение концентрации данного наполнителя позволяет снизить гигроскопичность таблеток, а следовательно, скорость гидролиза действующего вещества и улучшить стабильность качества при хранении.

Установлено, что крахмал ускоряет распадаемость таблеток. Однако все варианты без крахмала распались за 4-8 минут, что значительно ниже нормируемого ГФ XI показателя – 15 минут. Поэтому исключение крахмала из состава таблеточной массы является рациональным.

Таким образом, предложено оптимальное соотношение лактозы с размером частиц более 0,2 мм и микrokристаллической целлюлозы в составе наполнителя: от 73:1 до 49:25.

В опытах по изучению влияния различных лубрикантов контролировали качество получаемых таблеток и устойчивость прессования по работе таблетующего механизма. Устойчивость, оцененная положительно, соответствует режиму непрерывной работы однопуансонного таблеточного пресса РТМ-41 со скоростью вращения ротора 14 об/минуту в течение шести часов. Отрицательной характеристике устойчивости соответствовали варианты, в которых наблюдалось затиранье таблеточной массы на поверхности матриц и пуансонов, характерные звуки трения при выталкивании таблетки из матриц.

Введение лубрикантов (кальция и магния стеарат, стеариновая кислота) приводит увеличению прочности таблеток, незначительно повышает их распадаемость. В опытах отмечено увеличение устойчивости прессования при содержании 0,3 – 1,0 % лубрикантов в составе таблеточной массы. Дальнейшее увеличение концентрации стеариновой кислоты или ее солей ограничено требованиями фармакопеи.

Определение каптоприла и примесей в таблетках методом ВЭЖХ показало, что оба варианта выдержали хранение пять лет. Концентрация каптоприла дисульфида составила 1,09 и 1,17% соответственно при нормируемом показателе не более 3,0%. При хранении таблеток каптоприла наблюдается рост примеси дисульфида и двух других неустановленных веществ. При этом массовая доля неустановленных примесей в опыте (0,82 и 0,13%) значительно меньше, чем в контроле (0,89 и 0,78%).

Таким образом, исключение из состава микрокристаллической целлюлозы, крахмала, аэросила благоприятно сказывается на стабильности каптоприла в таблетках при хранении.

По результатам производственных испытаний было установлено, что таблетки разработанного состава, полученные методом прямого прессования характеризуются по следующим показателям: отклонение в массе отдельных таблеток + 7,5%, - 10,2%, распадаемость $6,7 \pm 1,1$ минут, прочность на истираемость - 99,2 %, прочность на раздавливание $1,6 \pm 0,4$ кг, количественное определение каптоприла 0,0248 г, примеси каптоприла дисульфида 1,02%.

В результате хранения методом «Ускоренное старение» (5 лет - эквивалентный срок хранения) распадаемость таблеток увеличилась до $11,5 \pm 0,2$ минут, примесь каптоприла дисульфида до 1,29%. Количество содержания каптоприла уменьшилось до 0,0242 г в одной таблетке. Внешний вид таблеток соответствует требованиям фармакопии (таблетки белого цвета, однородной поверхности и кромками).

Выводы. Исследовано влияние состава таблеточной смеси на технологические свойства, на качественные характеристики получаемых методом прямого прессования таблетки каптоприла, оценена стабильность полученных таблеток.

Установлено, что использование крупнокристаллического наполнителя (лактоза с фракцией частиц более 0,2 мм) позволяет повысить сыпучесть смеси в два раза, исключение из состава крахмала способствует снижению гигроскопичности таблеток, а следовательно, улучшению стабильности; добавление МКЦ в состав смеси увеличивает прочность таблеток по показателю истираемость, установлено соотношение лактоза: МКЦ, при котором таблетки характеризуются удовлетворительными значениями по показателям прочность и распадаемость.

Предложен следующий состав наполнителя для таблеток каптоприла массой от 0,1 до 0,3, содержащих 25 мг и 50 мг каптоприла соответственно, мас. %: каптоприл 8,0 – 55,0, смесь лактозы с размером частиц более 0,2 мм и микрокристаллической целлюлозы при их соотношении, соответственно от 73:1 до 49:25 91,7-44,0, лубрикант 0,3-1,0.

Результаты производственных испытаний показали, что таблетки каптоприла на основе разработанного наполнителя для прямого прессования характеризуются удовлетворительным внешним видом, прочностью, распадаемостью, стабильностью.

- 1.М.Д. Машковский, Лекарственные средства, Медицина, Москва (2005).
- 2.Патент Японии № 82 112,367.
- 3.Патент США № 5,158,777.
- 4.М.Б.Вальтер, О.Л.Тютенков, Н.А.Филлипин, Постадийный контроль в производстве таблеток, Медицина, Москва (1982).

ВНЕКЛЕТОЧНОЕ НАКОПЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ И ГЛЮКОЗАМИНОВ ПРИ ГЛУБИННОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ *B.SUBTILIS* И *B.LICHENIFORMIS*

Н.А. Забокрицкий, М.Ю. Шапошникова, В.Д. Королев, А.Ю. Грачев, В.В. Щелгачев, А.Н. Забокрицкий, П..Г. Васильев

ГОУ ВПО УГМА Росздрава,
Филиал ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ЦВТП БЗ», г. Екатеринбург

Введение. К настоящему времени на основе ряда биологически активных веществ, синтезируемых пробиотическими бактериями рода *Bacillus*, сконструированы лечебно-профилактические препараты, которые успешно прошли клинические испытания и разрешены к применению в медицинской практике [1, 2].

Большое значение для создания эффективных пробиотиков имеют, в частности, такие синтезируемые различными представителями рода *Bacillus* биологически активные вещества, как аминокислоты и полисахариды. Показано воздействие аминокислот на коррекцию дисбактериозов при инфекционных заболеваниях и ряде других патологических состояниях [3]. Известно, что микробные полисахариды и их комплексы давно применяются для стимуляции неспецифического иммунитета [4].

Предварительное изучение синтеза аминокислот и глюкозаминов непатогенными бациллами *B.subtilis* и *B.licheniformis* показало, что при росте и размножении в условиях глубинного культивирования, а также в процессе спорообразования они способны продуцировать и выделять в культуральную жидкость в высоких концентрациях ряд аминокислот, в том числе и незаменимые [5].

Целью данных исследований было изучение внеклеточного накопления в культуральных жидкостях аминокислот и глюкозаминов, продуцируемых бактериями *B.subtilis* и *B.licheniformis* при их глубинном культивировании.

Материалы и методы. Нами исследовались глубинные культуры *B.subtilis* 3 (ВКПМ № В-2335) и *B.licheniformis* 31 (ВКПМ № В-2336), полученные на питательных средах, содержащих кислотный гидролизат казеина, кукурузный экстракт и набор общепринятых для выращивания культур рода *Bacillus* солей, обеспечивающих потребность вегетативных и