

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК З ЕЗОМЕПРАЗОЛОМ

Ключові слова: допоміжні речовини, технологія, таблетки

Біологічно активні речовини існують у формі стереоізомерів. Їхні молекули мають однаковий склад та послідовність хімічних зв'язків атомів, але різне розміщення відносно одне одного у площині. Пари оптичних ізомерів позначають як R (rectus, від латинської — «правий» або «за годинниковою стрілкою») та S (sinister — «лівий» або «проти годинникової стрілки»). Ізомери можуть відрізнятися, причому досить суттєво, за біологічною активністю [4].

Більш високу ефективність одного з пари оптичних ізомерів можна було б використовувати в фармакології, якщо створити моноізомер, який відповідає заданим вимогам. Прикладом впровадження цих розробок став езомепразол — моноізомер омепразолу. Езомепразол — це S-ізомер омепразолу, в той час як всі інші інгібітори протонної помпи є сумішшю ізомерів, або рацематами [6].

Езомепразол — це новий інгібітор протонної помпи парієтальних клітин шлунку, який є єдиним лікарським препаратом, створеним у вигляді чистого оптичного ізомеру. Доведено високу ефективність езомепразолу в лікуванні виразкової та гастро-езофагіальної рефлюксної хвороби [7, 8].

За міжнародною біофармацевтичною системою класифікації (БСК) езомепразол належить до 2-го класу діючих речовин і має низьку розчинність та високу проникність [1, 5].

Мета досліджень – вивчення впливу та функціонального призначення допоміжних речовин у разі створення лікарського засобу з езомепразолом у вигляді таблеток.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами дослідження слугували допоміжні речовини для розроблення оптимального складу таблеток-ядер езомепразолу, виготовлених методом вологої грануляції, – целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний/картопляний, повідон, кросповідон, гідроксипропілметилцелюлоза, коповідон, діоксид кремнію колоїдний, тальк.

Результати дослідження та обговорення

Під час розроблення складу використовували загальноприйняті в таблетковому виробництві допоміжні речовини. Концентрації допоміжних речовин та їх перелік подано в табл. 1.

Для розроблення складу та технології таблеток-ядер езомепразолу було використано метод вологої грануляції.

В дослідях діючу речовину вводили у вигляді кишковорозчинних пелет. Необхідно було підібрати такий склад грануляту, щоб під час різних технологічних операцій не виникало розшарування таблеткової маси. Тому для одержання таблеткової маси з необхідним фракційним складом, використано різні технологічні прийоми введення допоміжних речовин в гранули. У ході експерименту досліджено різні склади гранул та шляхи введення їх в таблеткову масу.

**Допоміжні речовини, які було використано для розроблення складу
таблеток-ядер езоменпрозолу**

№ з/п	Допоміжні речовини	Кількість на 100 г таблеткової маси, г
1	Целюлоза мікрокристалічна	0–90
2	Крохмаль кукурудзяний/ картопляний	5–30
3	Повідон	0–10
4	Кросповідон	0–5
5	Гідроксипропілметилцелюлоза	0–7
6	Коповідон	0–10
7	Діоксид кремнію колоїдний	0–10
8	Тальк	0–3
9	Магнію стеарат	0–1

В табл. 2 наведено якісний розподіл вивчених допоміжних речовин для всіх дослідів дизайну експерименту.

**Матриця якісного розподілу допоміжних речовин залежно від номера
дизайну дослідів**

№ з/п	Вид допоміжної речовини	Назва допоміжної речовини	Наявність в складі таблетки-ядра (№№ дизайну дослідів)
1	Наповнювачі	Целюлоза мікрокристалічна 101	1, 3, 5, 7, 12
		Целюлоза мікрокристалічна 102	1, 5, 9, 11
		Целюлоза мікрокристалічна 500	2, 4, 6, 8, 10
2	Розпушувачі	Крохмаль кукурудзяний	3, 7, 11
		Крохмаль картопляний	4, 8, 12
3	Антифрикційні	Діоксид кремнію колоїдний	1, 5, 9, 12
		Тальк	2, 6, 10
		Магнію стеарат	3, 4, 7, 8, 11
4	Супердезінтегранти	Кросповідон XL	1, 3, 5, 7, 9, 11
		Кросповідон XL-10	2, 4, 6, 8, 10, 12
5	Зв'язуючі	Гідроксипропілметилцелюлоза 15	2, 3, 4
		Коповідон	6, 8, 10, 12
		Повідон	1, 5, 7, 9, 11

Всі серії таблеткових мас та таблеток-ядер досліджувались за основними фармакотехнологічними показниками, які подано в табл. 3.

**Основні фармакотехнологічні показники таблетмас та таблеток-ядер
езомепразолу**

№ дослід- ду	Таблетмаса			Таблетки-ядра	
	вологість таблет- маси, %	насипна густина, г/мл		розпадання, хв	стираність, %
		вільно насіпана	ущільнена		
1	5,84	0,482	0,535	1,04	0,16
2	4,65	0,419	0,484	1,45	0,26
3	2,27	0,412	0,490	2,00	0,10
4	2,79	0,454	0,516	1,00	0,10
5	2,79	0,424	0,530	3,06	0,33
6	2,88	0,442	0,502	2,10	0,05
7	2,05	0,442	0,502	4,27	0,01
8	2,34	0,442	0,502	4,30	0,01
9	2,59	0,442	0,502	5,18	0,13
10	3,56	0,415	0,494	4,15	0,07
11	3,00	0,469	0,560	4,00	0,10
12	2,70	0,472	0,564	4,00	0,10

Виходячи з фізико-хімічних властивостей діючої речовини, для покращення технологічних показників таблеткової маси на різних етапах технологічного процесу (приготування грануляту, маси для таблетування, пресування таблеток) було підібрано та введено сучасні допоміжні речовини. Обґрунтування їх функціонального призначення з погляду відповідності фармакотехнологічних характеристик напівпродуктів – модельних таблетмас – до вимог Державної фармакопеї України [2, 3] наведено в табл. 4.

Т а б л и ц я 4

**Функціональне призначення допоміжних речовин опрацьованого складу
таблеток-ядер езомепразолу**

Найменування допоміжної речовини	Функціональне призначення
Кросповідон	Супердезінтегрант, для покращення розпадання таблеток
Целюлоза мікрокристалічна 101	Покращує механічні та пластичні властивості таблеток
Повідон	Зв'язувальна речовина, яка надає міцності до роздавлювання та на стираність
Діоксид кремнію колоїдний	Гідрофілізуюча речовина, антифрикційна речовина, що покращує плинність таблеткового грануляту
Магнію стеарат	Лубрикант (антифрикційна речовина), яку використовують для покращення плинності та виштовхування таблеток під час пресування

В ході розроблення досліджена і підтверджена сумісність допоміжних і діючої речовин, а також вивчено технологічні характеристики напівпродуктів з погляду відповідності їхніх фармакотехнологічних характеристик до вимог Державної фармакопеї України.

В и с н о в о к

В результаті проведених експериментальних досліджень обрано оптимальний якісний склад таблеток-ядер езомепразолу:

- езомепразол в пелетах
- целюлоза мікрокристалічна 101
- кросповідон
- діоксид кремнію колоїдний
- повідон
- магнію стеарат.

Перспективами подальших досліджень та впровадження є вивчення кількісних факторів відібраного складу таблеток-ядер, розроблення оптимального складу плівкопокриття для твердої лікарської форми – таблетки езомепразолу, підтвердження їх біоеквівалентності та промислова апробація.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Головенко М. Я., Баула О. П., Борисюк І. Ю. Біофармацевтична класифікаційна система. – К., 2010. – 300 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 391–392; 388–389; 419–420.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доп. 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – С. 53–55; 59.
4. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. – М.: Мир, 2004. – 728 с.
5. Кондратенко С. Н. Фармакокинетические факторы абсорбции лекарственных препаратов. Дисс. ... д-ра фарм. наук. – М., 2003. – 287 с.
6. Лапина Т. Л. Эзомепразол – первый блокатор протонной помпы – моноизомер: новые перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний // Клин. фармакол. терапия. – 2002. – Т. 11, № 2.
7. Kahrilas P., Falk J., Johnson D. et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – V. 14. – P. 1249–1258.
8. Richter J., Kahrilas P., Johanson J. et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive oesophagitis: a randomized controlled trial // Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – V. 96. – P. 656–665.

Надійшла до редакції 22. 04. 2013.

С. Н. Гуреева

Публичное акционерное общество «Фармак», г. Киев

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ТАБЛЕТОК С ЭЗОМЕПРАЗОЛОМ

Ключевые слова: вспомогательные вещества, технология, таблетки

А Н Н О Т А Ц И Я

Исследованы физико-химические свойства действующего вещества эзомепразола в виде кишечнорастворимых пеллет. Для улучшения технологических показателей таблеточной массы на разных этапах технологического процесса (приготовление гранулята, массы для таблетирования, прессования таблеток) подобраны и введены вспомогательные вещества. Обосновано их функциональное назначение, изучена и подтверждена совместимость вспомогательных и действующего вещества, а также изучены технологические характеристики полупродуктов с точки зрения соответствия их фармако-технологических характеристик требованиям Государственной фармакопеи Украины. Для разработки состава и технологии таблеток-ядер эзомепразола использован метод влажной грануляции. В результате проведенных технологических и биофармацевтических исследований выбран качественный состав таблеток-ядер эзомепразола.

S. M. Gureyeva

Farmak Joint-Stock Company, Kyiv

CHOICE OF EXCIPIENTS TO DEVELOP COMPOSITION TABLETS WITH ESOMEPRAZOLE

Key words: auxiliary substance, technology, tablets

А B S T R A C T

Researched the physic-chemical properties of the active ingredient esomeprazole. To improve technological performance tableting mass at different stages of the process (making granules for tableting mass, pressing tablets) are selected and introduced excipients. Studies of their functional purpose, investigated and confirmed compatibility support and active substances and intermediates studied technological characteristics from the point of view of their pharmacological characteristics of the technological requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. For the development of technology and tablets esomeprazole-cores used wet granulation method. As a result of technological and biopharmaceutical studies selected quality of tablets esomeprazole-cores.

Електронна адреса для листування з автором: s_gureeva@ukr.net