



# ФАРМАЦИЯ

научно-практический журнал

[www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

## FARMATSIYA

**В номере:**

- СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ – 95 ЛЕТ СПХФА
- ФОРМИРОВАНИЕ АПТЕЧНОЙ СЕТИ ПЕТЕРБУРГА
- ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ПРИ СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВ
- ИЗУЧЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПЕРОКСИДАЗ

**6**  
**2014**

# ПОЛУЧЕНИЕ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР ИНДАПАМИДА С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

**А.В. Черкасова\***, **Е.В. Флисюк**, докт. фарм. наук, профессор,  
**С.В. Оковитый**, докт. мед. наук, профессор

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,  
197376, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 14.

\*E-mail: Chirikys@list.ru

Разработан состав и технология производства таблеток-ядер индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением действующего вещества. Подобраны оптимальные методы производства разрабатываемой лекарственной формы, пролонгирующий агент и состав вспомогательных веществ для обеспечения требуемого профиля высвобождения активной фармацевтической субстанции.

**Ключевые слова:** комбинированный антигипертензивный препарат, индапамид, амлодипина бесилат, пролонгированное высвобождение, вспомогательные вещества, гипромеллоза.

Основное проявление гипертонической болезни – повышение артериального давления (АД). Одной из главных целей антигипертензивной терапии является достижение целевого уровня АД. Количество назначаемых антигипертензивных препаратов зависит от исходного уровня АД и сопутствующих заболеваний. При комбинированной терапии артериальной гипертензии (АГ) назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет добиться целевого АД и минимизировать число побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в 1 таблетке повышает приверженность больных к лечению.

Для длительной антигипертензивной терапии необходимо использовать препараты пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме. Преимущества таких препаратов заключаются в большей приверженности больных к лечению, меньшей вариабельности АД, а, следовательно, в более стабильном контроле АД. В перспективе такой подход к терапии АГ должен эффективнее снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и предупреждать поражение органов-мишеней.

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов препаратов: ингибиторы ан-

гиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АТ1 (БРА), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ), диуретики [1]. Эти же препараты составляют основу рациональной (эффективной) комбинированной фармакотерапии АГ: ИАПФ+диуретик; БРА+диуретик; ИАПФ+АК; БРА+АК; дигидропиридиновый АК + β-АБ; АК + диуретик; β-АБ + диуретик.

Нами предложена новая комбинированная твердая лекарственная форма, содержащая в своем составе антагонист кальция амлодипина бесилат и диуретик индапамид. Указанный препарат представляет собой рациональную комбинацию, в настоящее время не зарегистрированную на территории РФ, хотя амлодипин и индапамид очень часто назначаются врачами совместно. Активные фармацевтические ингредиенты (АФИ), входящие в состав комбинированного препарата, имеют относительно невысокую стоимость, поэтому он будет доступен широкому слою населения [2].

Разрабатываемая твердая дозированная лекарственная форма представляет собой двухслойную таблетку: первый слой содержит индапамид (таблетка-ядро), а второй (оболочка) – амлодипина бесилат. Состав вспомогательных веществ (ВВ) и технология этого препарата должны обеспечить пролонгированное высвобождение индапамида и немедленное высвобождение амлодипина бесилата. Препарат разрабатывается в 3 дозировках (табл. 1).

Таблица 1

## СОДЕРЖАНИЕ КОМПОНЕНТОВ В ПРЕДЛАГАЕМОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Компонент	Содержание в таблетке, мг		
Амлодипина бесилат	2,5	5	10
Индапамид	1,5	1,5	1,5

Процесс разработки состава и технологии получения данного антигипертензивного препарата можно разделить на 2 основных этапа: разработка состава и технологии таблетки-ядра, содержащей индапамид пролонгированного высвобождения и разработка состава и технологии нанесения оболочки, содержащей амлодипина бесилат немедленного высвобождения.

Цель настоящей работы – подбор вспомогательных веществ и технологии получения таблеток-ядер индапамида пролонгированного высвобождения 1,5 мг.

### Экспериментальная часть

Разрабатываемые таблетки-ядра индапамида пролонгированного высвобождения 1,5 мг являются аналогом зарегистрированного препарата «Арифон® ретард, таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, 1,5 мг» (Франция). Поэтому кинетика перехода индапамида в среду растворения из разрабатываемого препарата должна быть эквивалентна кинетике перехода индапамида из оригинального препарата «Арифон ретард».

В качестве АФИ использовали субстанцию индапамида фирмы Ченгде Миракл Фармасаеутикал Ко.Лтд, Китай (НД 42-14781-07). Субстанция описана в монографиях Европейской, Британской и Американской фармакопей, представляет собой мелкодисперсный кристаллический порошок, имеющий пластинчатую форму кристаллов с размерами основной фракции до 12 мкм, не обладает сыпучестью и прессуемостью (табл. 2)..

В первую очередь исследовали возможность использования метода прямого прессования как самого эффективного и рационального способа получения таблетированных форм. В качестве вспомогательных веществ использовали различные типы лактозы моногидрата (DFE Pharma) и ги-

промеллоза типа К для прямого прессования (Dow Chemical). Все типы лактозы моногидрата (табл. 3) имели хорошую сыпучесть. Прессуемость смесей обеспечивал матрицеобразователь Methocel K4M DC Premium, прессуемость которого достигает 50 кгс. Methocel K4M DC Premium – продукт, специально разработанный для снижения стоимости производства матричных таблеток за счет устранения необходимости использования влажной грануляции

Таблица 2

### ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУБСТАНЦИИ ИНДАПАМИДА

Показатель	Значение показателя
Описание	Почти белый кристаллический порошок
Растворимость	Растворим в безводном этаноле, практически не растворим в воде
Форма частиц (автоматизированная система для анализа формы и размера частиц Morphologi G3S фирмы Malvern Instruments Ltd)	Плоские пластины
Размер частиц, мкм (лазерный анализатор размера частиц Mastersizer 3000 Malvern Instruments Ltd)	D10=2,26±0,071; D50=6,02±0,262; D90=12,3±0,390
Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup> (прибор SVM-121, ф. Erweka) (до уплотнения)	0,38±0,02
Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup> (прибор SVM-121, ф. Erweka) (после уплотнения)	0,51±0,02
Сыпучесть, г/с (прибор GTL, ф. Erweka)	0,2±0,02
Прессуемость, кгс (прибор ТВН-30, ф. Erweka)	1,9±0,05

Таблица 3

### ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Вспомогательное вещество	Производитель	Размер частиц	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>
Pharmatose 125M	DFE Pharma	40% <45 мкм 40–70% <63 мкм 90% <100 мкм 97% <150 мкм	3,6	0,69±0,01
Pharmatose 100M	DFE Pharma	15% <63 мкм 60–80% <150 мкм 99% <250 мкм	4,4	0,72±0,02
Pharmatose 70M	DFE Pharma	5–13% <75 мкм 25–45% <150 мкм 60–80% <250 мкм 98% <600 мкм	5,1	0,81±0,02
SuperTab 11SD	DFE Pharma	15% <45 мкм 30–60% <100 мкм 98% <250 мкм	5,7	0,60±0,02
SuperTab 30 GR	DFE Pharma	30% <75 мкм 40–70% <150 мкм 90% <355 мкм 100% <500 мкм	6,2	0,54±0,03
Methocel K4M DC Premium	Dow Chemical Company	110–225 мкм	1,4	0,15±0,02

[3]. Применяли также вещества: скользящее – кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200 Pharma) и смазывающее – магния стеарат.

Смешение компонентов таблеточной смеси проводили в лабораторном Y-образном смесителе (Erweka). Y-образная форма сосуда обеспечивает при

вращательном движении получение максимально однородной массы без нарушения структуры сыпучих веществ [4].

Перед загрузкой в смеситель, предварительно отвешенное количество субстанции индапамида подвергали тритурации с частью наполнителя; полученную смесь просеивали

Таблица 4

**СОСТАВЫ МАСС ДЛЯ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ ИНДАПАМИДА 1,5 МГ**

Компонент	Содержание, % от массы таблетки				
	I	II	III	IV	V
Индапамид	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Наполнитель: Pharmatose 125M Pharmatose 100M Pharmatose 70M SuperTab 11SD SuperTab 30 GR	67,25	67,25	67,25	67,25	67,25
Матрицеобразователь: METHOCEL K4M DC Aerosil 200 Pharma Магния стеарат	30,0 1,0 1,0	30,0 1,0 1,0	30,0 1,0 1,0	30,0 1,0 1,0	30,0 1,0 1,0

через сито с диаметром отверстий 0,8 мм. Затем в смеситель загружали тритурационную смесь индапамида, наполнитель, кремния диоксид коллоидный и матрицеобразователь. Смешение проводили в течение 20 мин, после чего в смеситель загружали отвешенное количество магния стеарата; опудривание производили в течение 2 мин. Составы полученных масс для таблетирования с различными наполнителями приведены в табл. 4.

Таблица 5

**ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА,  
ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ**

Наименование	Производитель	Описание
Pharmatose 200 M	DFE Pharma	Моногидрат α-лактозы фармацевтического качества. Из-за тонкодисперсности не обладает хорошей текучестью, имеет большую площадь поверхности, что делает ее хорошо сжимаемой. Используется в качестве наполнителя в процессе влажного гранулирования
Plasdon K-29/32	Ashland	Повидон. Монополимер N-винилпирролидона растворимый в воде. Применяется в качестве связующего компонента при влажной грануляции порошков в количестве 1–5%
AEROSIL® 200 Pharma	Evonik Industries	Гидрофильный кремния диоксид коллоидный, высокодисперсный порошок с насыпной плотностью 50–60 г/л. Используется как скользящее для улучшения сыпучести фармацевтических порошков.
Methocel K100 LV Premium	Dow Chemical Company	Гидроксипропилметилцеллюлоза с высокой скоростью гидратации, вязкостью 80–120 сР, типом замещения 2208. Используется в качестве матрицеобразователя (пролонгатора) в технологии твердых лекарственных форм
Methocel K4M Premium	Dow Chemical Company	Гидроксипропилметилцеллюлоза с высокой скоростью гидратации, вязкостью 3000–5600 сР, типом замещения 2208. Используется в качестве матрицеобразователя (пролонгатора) в технологии твердых лекарственных форм
Methocel K15M Premium	Dow Chemical Company	Гидроксипропилметилцеллюлоза с высокой скоростью гидратации, вязкостью 11250–21000 сР, типом замещения 2208. Используется в качестве матрицеобразователя (пролонгатора) в технологии твердых лекарственных форм.
Tablube®	Nitika Pharmaceutical Specialities	Магния стеарат. Используется в производстве твердых лекарственных форм в качестве лубриканта

Образцы полученных масс для таблетирования отбирались для контроля однородности распределения лекарственного вещества (индапамида). Результаты анализа показали, что все смеси были неоднородны по составу. Увеличение времени смешения компонентов до 60 мин не дало положительных результатов, после чего было принято решение о применении технологии влажного гранулирования. Вспомогательные вещества, использованные в ходе разработки, представлены в табл. 5.

Изготовление массы для таблетирования осуществляли в лабораторной сушилке-грануляторе Midi Glatt. При включенном нагреве в течение 5 мин перемешивали отвешенные количества индапамида, кремния диоксида коллоидного и лактозы моногидрата, затем увлажняли полученную смесь 10% раствором повидона. После окончания подачи увлажнителя производили сушку гранулята до влажности 1,5–2,0%. Затем в течение 3 мин производили опудрива-

ние гипромеллозой и магния стеаратом. Критические параметры стадии гранулирования представлены в табл. 6.

При перемешивании смеси менее 5 мин не удавалось достичь однородности дозирования АФИ. Время перемешивания смеси свыше 5 мин позволило обеспечить равномерное распределение всех компонентов.

На качество полученных таблеток влияла скорость подачи увлажнителя. Так, при подаче увлажнителя со скоростью менее 3,5 мл/мин получали очень мелкие гранулы с плохими технологическими характеристиками, что в дальнейшем сказывалось на качестве таблеток. При таблетировании такая смесь неравномерно распределялась в матрице, таблетки получались непрочными, с большим колебанием в массе отдельных таблеток. При подаче увлажнителя со скоростью более 3,8 мл/мин получали крупные гранулы, смесь долго сохла (увеличение времени технологического процесса). При таблетировании получали таблетки-ядра с неровной поверхностью.

Температура сушки также влияла на технологические характеристики получаемой массы для таблетирования (сыпучесть, потерю в массе при высушивании) и в конечном итоге на качество таблеток: внешний вид, прочность, однородность по массе отдельных таблеток [5]. При температуре сушки более 40°C смесь очень быстро пересыхала, таблетки из данной смеси были непрочные и имели неудовлетворительный внешний вид. При температуре сушки менее 36°C значительно увеличивалось время сушки, сформированные гранулы разрушались в процессе высушивания, масса для таблетирования в результате имела низкую сыпучесть и большую долю пылевидной фракции. Таблетки, изготовленные из такой массы, получались непрочные, неоднородные по массе.

При получении массы для таблетирования с остаточной влажностью менее 1,5% таблетки имели низкую прочность и слипались при таблетировании, при получении массы для таблетирования с остаточной влажностью более 2,0% происходило залипание массы на пуансонах.

Время опудривания составило 2–3 мин, так как при

уменьшении времени опудривающие вещества неравномерно распределялись в массе для таблетирования, а увеличение времени опудривания вело к потере свойств опудривающих веществ.

Таким образом, был подобран оптимальный режим технологического процесса получения массы для таблетирования: время сухого перемешивания компонентов – 5 мин; скорость подачи увлажнителя – 3,4–3,8 мл/мин; температура сушки смеси (в слое) – 36–40°C; потеря в массе при высушивании 1,5–2,0%; время опудривания – 2–3 мин.

Таблетирование производили на лабораторном однопуансонном прессе Cambcavi C00B&C6. Полученные таблетки-ядра индапамида 1,5 мг пролонгированного высвобождения представляли собой круглые, двояковыпуклые таблетки диаметром 8 мм, радиусом кривизны 0,9Д, массой 0,2 г. Показатели качества полученных таблеток-ядер индапамида представлены в табл. 7.

Тест «Растворение» таблеток-ядер индапамида проводили в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-04 в приборе типа «лопастная мешалка». В качестве среды растворения использовали 0,01М раствор хлористоводородной кислоты, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения мешалки – 50 об/мин, отбор проб – 4, 8 и 16 ч. Выбранная среда растворения обеспечивает высвобождение индапамида как в препарате сравне-

Таблица 6

## КРИТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СТАДИИ ГРАНУЛИРОВАНИЯ

Операция	Параметры технологического процесса	Технологическая норма		Критическое значение	
		мин.	макс.		
Сухое смешение компонентов и нагрев	Время, мин	5	–	–	Менее 5
Увлажнение	Подача увлажнителя, мл/мин	3,4	3,8	Более 3,8	Менее 3,4
Сушка	Температура сушки (в слое), °С	36	40	Более 40	Менее 36
	Потеря в массе при высушивании, %	1,5	2,0	Более 2,0	Менее 1,5
Опудривание	Время, мин	2	3	Более 3	Менее 2

Таблица 7

## ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК-ЯДЕР ИНДАПАМИДА 1,5 МГ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

Показатель	Норма		Критические значения	
Средняя масса и однородность массы таблеток, г	0,2 г ± 7,5% (0,185–0,215 г)		Менее 0,285	Более 0,215
Прочность таблеток на истирание, %	97	–	Менее 97	–
Прочность таблеток на излом, кгс	8	10	Менее 8	Более 10

Таблица 8

**СОСТАВ ТАБЛЕТКИ-ЯДРА ИНДАПАМИДА 1,5 МГ  
ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ**

Компонент	Состав на 1 таблетку-ядро, мг
Индапамид	1,5
Лактозы моногидрат	134,5
Повидон К-30	4,0
Гипромеллоза К4М	56,0
Кремния диоксид коллоидный	2,0
Магния стеарат	2,0
Масса таблетки-ядра:	200,0

ния, так и в разрабатываемом препарате, согласно сравнительной кинетике растворения. Нормы растворения разрабатываемого препарата соответствуют таковым по высвобождению активной фармацевтической субстанции в препарате «Арифон® ретард, таблетки с контролируемым высвобождением покрытые пленочной оболочкой 1,5 мг». В раствор должно перейти индапамид: от 17 до 35% через 4 ч, от 35 до 55% через 8 ч и не менее 75% через 16 ч. Предварительные эксперименты показали, что Methocel K100 LV недостаточно замедляет время высвобождения действующего вещества (менее 5 ч), а Methocel K15M, наоборот, избыточно замедляет время высвобождения индапамида (более 24 ч). Дальнейшие эксперименты производились с использованием Metochel K4M. Было установлено, что требуемый профиль высвобождения индапамида обеспечивается при содержании 28% данно-

го полимера. Разработанный состав таблеток-ядер индапамида пролонгированного действия 1,5 мг представлен в табл. 8.

Эквивалентность кинетики растворения лекарственного вещества оценивали, исходя из фактора сходимости  $f_2$  [6], который составил 77,3.

Таким образом, выбранный состав вспомогательных веществ и технология изготовления обеспечивают соответствие всех показателей качества требованиям проекта нормативной документации, а также эквивалентность кинетики растворения разрабатываемого препарата кинетике растворения оригинального препарата.

**Выводы**

1. Подобраны вспомогательные вещества для получения таблеток-ядер индапамида 1,5 мг.
2. Разработаны состав и технология получения таблеток-ядер индапамида 1,5 мг пролонгированного действия.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. М., 2010; 3.
2. Оковитый С.В., Гайворонская В.В., Куликов А.Н., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология. Избранные лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 612 с.
3. Техническая информация фирмы Dow Chemical Company .
4. Техническая информация фирмы «Эрвека».
5. Флисюк Е.В. Моделирование процесса истирания гранул с растительными экстрактами в псевдооживленном слое. Химико-фармацевтический журнал. 2005; 39: (7):
6. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. Приложение 4. М., 2008.

*Поступила 8 апреля 2014г.*

**PREPARATION OF SUSTAINED-RELEASE INDAPAMIDE TABLET CORES**

A.V. Cherkasova; Professor E.V. Flisyuk, PhD; Prof. S.V. Okovityi, MD

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy; 14, Professor Popov St., Saint Petersburg 197376

**SUMMARY**

Combined therapy for hypertension is used extensively in medical practice. For long-term antihypertensive therapy, it is necessary to use once-daily long-acting drugs that assure 24-hour blood pressure control. Physicians very frequently prescribe the calcium antagonist amlodipine besylate in combination with the diuretic indapamide. A new combined solid formulation containing the above-mentioned agents has been proposed. It is a two-layer tablet: the first layer contains indapamide (a tablet core) and the second layer (a shell) has amlodipine besylate. An investigation has selected an optimal method for preparing the designed formulation, a long-acting agent, and an excipient composition to ensure the required profile for release of an active pharmaceutical ingredient.

**Key words:** combined antihypertensive drug, indapamide, amlodipine besylate, sustained release, excipients, hypromellose.

**REFERENCES**

1. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendations of Russian Medical Hypertension Society and Scientific Organization Cardiology of Russia). System hypertension. 2010, 3 (in Russian).
2. S.V. Okovityi, V.V. Gaivoronskaya, A.N. Kulikov, S.N. Shulenin «Clinical Pharmacology, Selected Lectures» (Moscow, GEOTAR-Media, 2009: 612) (in Russian).
3. Technical information of Dow Chemical Company (in Russian).
4. Technical information of ERWEKA Company (in Russian).
5. E.V. Flisyuk Modelling of granules with plant extracts friability process in fluidized bed. Chemical pharmaceutical Journal. 2005; 39: 7 (in Russian).
6. Medicines Bioequivalence Evaluation. Methodological Guidelines, Application 4, Moscow, 2008 (in Russian).