



ФАРМАЦИЯ

научно-практический журнал

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

ТАБЛЕТКИ БЕТАГИСТИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ: РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ

А.Ю. Ковшель*, Е.В. Флисюк, докт. фарм. наук, проф.,
Оковитый С.В., докт. мед. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия;
г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 14

*E-mail: Kovshel2008@list.ru

Выбрана технология изготовления бетагистина пролонгированного высвобождения с дозировкой 48 мг. Проведено сравнение и выбор оптимального матрицеобразующего полимера и наполнителей для обеспечения наиболее подходящего высвобождения активного вещества. Наилучший результат получен с использованием в качестве матрицы сополимера повидона и поливинилацетата (Коллидон SR, BASF).

Ключевые слова: бетагистина гидрохлорид, пролонгированное высвобождение, гипромеллоза, коллидон таблетки.

Головокружение является распространенным симптомом множества заболеваний и очень частой жалобой пациентов при посещении врача-невролога. Как правило, причин головокружения несколько, в частности болезнь Меньера, доброкачественное позиционное головокружение и вестибулярный нейронит, нарушение микроциркуляции и проницаемости капилляров [1]. Важная роль в лечении этой патологии отводится бетагистина гидрохлориду, показавшему эффективность в ряде контролируемых клинических исследований [2]. На российском рынке бетагистин представлен зарубежными и российскими препаратами в виде капель и таблеток немедленного высвобождения (8–24 мг), требующих приема 2–3 раза в день. Но так как одним из ключевых факторов приверженности больных к лечению является кратность приема лекарственного средства [3], возникает необходимость создания пролонгированного препарата бетагистина гидрохлорида, обеспечивающего необходимый терапевтический эффект при однократном приеме.

Цель исследования — разработка состава и технологии изготовления препарата бетагистина в форме таблеток пролонгированного действия с содержанием действующего вещества в количестве, равном оптимальной суточной дозе препарата (48 мг).

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали субстанцию бетагистина гидрохлорида 2 производителей, зарегистрированных на территории РФ: ЗАО «Активный Компонент» (Россия) и Сифавитор С.Р.Л. (Италия). Субстанция бетагистина гидрохлорида представляла собой от белого до слегка желтоватого цвета кристаллический порошок, очень гигроскопичный, легко растворимый в воде и в спирте этиловом 96%. Субстанции отличались по внешнему виду и таким технологическим параметрам, как насыпная плотность, форма и размер частиц (табл. 1).

Для обеспечения пролонгированного высвобождения активного вещества из таблеток были взяты 2 используемых в фармацевтической промышленности полимера, образующих матрицы для пролонгированного высвобождения. Это гипромеллоза (гидроксипропилцеллюлоза) высокой вязкости, известная под торговым названием Methocel K4M (гидрофильная матрица) и сополимер поливинилпирролидона и поливинилацетата — торговое название «Коллидон SR» (инертная матрица). Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) марки Methocel K4M представляла собой порошок белого или желтоватого цвета, практически лишенный запаха и вкуса, имела вязкость 4000 СПз, тип замещения — 2208. Выбор марки гипромеллозы влияет на первоначальное смачивание, набухание, гидратацию и вязкость геля матрицы. Коллидон SR представлял собой высушенную с помощью распылительной сушки смесь поливинилацетата и повидона в соотношении 8:2. В качестве стабилизаторов данной смеси используют примерно 0,8% натрия лаурилсульфата и примерно 0,6% диоксида кремния. Коллидон SR обладает превосходными характеристиками сыпучести, и улучшает сыпучесть многих компонентов [4]. Технологические свойства матрицеобразователей представлены в табл. 2.

На основе данных полимеров были изготовлены таблетки пролонгированного действия разного состава с помощью технологии влажного гранулирования для улучшения технологических свойств субстанций. В случае разработки пролонгированной лекарственной формы с хорошо растворимой активной субстанцией наиболее перспективным является использование таких нерастворимых наполнителей в рецептуре, как целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфатдигидрофосфат или безводный. Влияние наполнителя столь же велико, как выбор полимера для формирования матрицы. В случае разработки пролонгированной лекарственной формы бетагистина с дозировкой 48 мг нерастворимые наполнители создают каркас для матричной системы таблетки, препятствуют проникновению воды в таблетку и замедляют растворение активного вещества. Наличие в рецептуре растворимых наполнителей ведет к возникновению каналов для проникновения воды в таблетку и уменьшению пролонгированного эффекта. Для субстанций с различной растворимостью рекомендуется использование разных количеств полимера в рецептуре. Так, для хорошо растворимых субстанций рекомендовано использовать 45–60% Коллидона SR и 30–40% Methocel K4M.

Согласно вышеуказанным рекомендациям, были произведены составы с разным содержанием матрицеобразующих полимеров с целью выбора наиболее подходящего полимера для данной активной субстанции и определения оптимального содержания его в лекарственной форме.

Опытные образцы были изготовлены методом влажной грануляции. В высокоскоростном смесителе-грануляторе проводили влажное гранулирование активной субстанции, антиоксиданта и выбранных наполнителей. Полученный гранулят сушили в сушилке псевдоожиженного слоя и смешивали с матрицеобразователем в течение 15 мин, затем добавляли скользящие вещества и лубриканты. Из полученной смеси получали круглые двояковыпуклые таблетки диаме-

тром 10 мм и весом 360 мг. Составы таблеток представлены в табл. 3.

Для каждой рецептуры проверялся профиль высвобождения активного вещества из лекарственной формы. Высвобождение бетагистина гидрохлорида оценивалось по показателю «Растворение» с точками отбора проб 1, 4, 8 и 12 ч. Использовался метод УФ-спектрофотометрии, длина волны – 254 нм, среда растворения – фосфатный буфер pH=6,8, прибор «Лопастная мешалка», скорость вращения – 50 об/мин, объем среды – 1000 мл.

Анализ результатов исследования (рис. 1, 2) показал, что изменение количества матрицеобразователя в составе таблеток не влияет на форму кривой растворения в обоих вариантах используемых полимеров. Более чувствительными по изменению кривой растворения активного вещества были опыты с использованием Коллидона SR в качестве матрицеобразующего вещества.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА СУБСТАНЦИЙ БЕТАГИСТИНА ГИДРОХЛОРИДА РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Показатель	Субстанция	
	ЗАО «Активный Компонент», Россия	Сифавитор С.Р.Л., Италия
Внешний вид	Кристаллический порошок белого цвета	Кристаллический порошок слегка желтоватого цвета
Сыпучесть, г/с	2	Несыпучий
Насыпная плотность, г/см ³	0,59	0,43
Фото субстанции		

Таблица 2

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАТРИЦЕБРАЗОВАТЕЛЕЙ

Физико-технологические свойства полимеров	Коллидон SR	Methocel K4M
Растворимость	Нерастворим в воде	Быстро образует гель, набухает
Насыпная масса, г/см ³	0,49	0,33
Сыпучесть г/с	8	3
Средний размер частиц, мкм	80–100	50–100
Форма частиц	Форма сферическая	Частицы неправильной формы, волокна
Зависимость от pH	pH-независимый полимер	pH-независимый полимер
Возможность использования технологий	Прямое смешение, экскрузия в расплаве, влажная грануляция	Прямое смешение, влажная грануляция

**СОСТАВЫ ТАБЛЕТОК БЕТАГИСТИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В КАЧЕСТВЕ МАТРИЦЫ МЕТНОСЕЛ K4M**

Компоненты рецептуры	Назначение компонента	Рецептура 1		Рецептура 2		Рецептура 3	
		мг	%	мг	%	мг	%
Бетагистина гидрохлорид	Активное вещество	48,0	13,3	48,0	13,3	48,0	13,3
Лимонная кислота	Стабилизатор	6,0	1,7	6,0	1,7	6,0	1,7
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	181,8	50,5	173,8	45,5	145,8	40,5
Кремния диоксид коллоидный безводный	Скользящее	5,4	1,5	5,4	1,5	5,4	1,5
Гипромелоза (Methocel K4M)	Матрицеобразующий полимер	108,0	30,0	126,0	35,0	144,0	40,0
Тальк	Скользящее	7,2	2,0	7,2	2,0	7,2	2,0
Магния стеарат	Лубликант	3,6	1,0	3,6	1,0	3,6	1,0

**СОСТАВЫ ТАБЛЕТОК БЕТАГИСТИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В КАЧЕСТВЕ МАТРИЦЫ КОЛЛИДОН SR**

Компоненты рецептуры	Назначение компонента	Рецептура 1		Рецептура 2		Рецептура 3		Рецептура 4	
		мг	%	мг	%	мг	%	мг	%
Бетагистина гидрохлорид	Активное вещество	48,0	13,3	48,0	13,3	48,0	13,3	48,0	13,3
Лимонная кислота	Стабилизатор	6,0	1,7	6,0	1,7	6,0	1,7	6,0	1,7
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	73,8	20,5	84,8	23,5	91,8	25,5	63,0	17,5
Кальция гидрофосфат дигидрат	Наполнитель	—	—	—	—	—	—	36,0	10,0
Кремния диоксид коллоидный безводный	Скользящее	5,4	1,5	5,4	1,5	5,4	1,5	5,4	1,5
Коллидон SR	Матрицеобразующий полимер	216	60,0	205	57,0	198	55,0	198	55,0
Тальк	Скользящее	7,2	2,0	7,2	2,0	7,2	2,0	7,2	2,0
Магния стеарат	Лубликант	3,6	1,0	3,6	1,0	3,6	1,0	3,6	1,0

Полученный результат можно объяснить природой используемых полимеров. В случае применения гипромеллозы высокой вязкости высвобождение активного вещества происходит за счет диффузии легко растворимой субстанции бетагистина гидрох-

лорида через слой полимера. В составах с Коллидон SR входящий в них поливинилацетат ограничивает диффузию вещества в раствор. Кроме того, форма кривой растворения препарата значительно изменилась при использовании комбинации наполнителей.

Микрокристаллическая целлюлоза, будучи нерастворимым веществом, однако способна к набуханию при наличии воды. В пролонгированных лекарственных формах это свойство может приводить к разрыву матрицы и появлению каналов для проникновения воды, что ведет к наиболее быстрому высвобождению действующего вещества. Кальция гидрофосфат не растворим и не набухает в воде, за счет него создается дополнительный нерастворимый каркас, препятствующий вы-

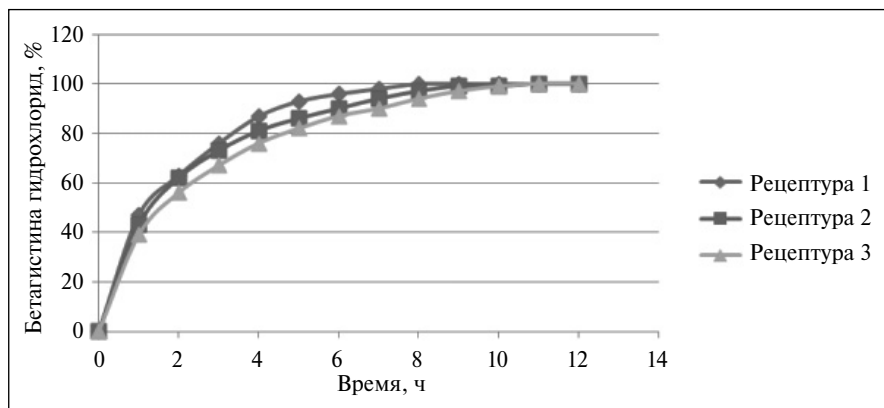


Рис. 1. Профили растворения бетагистина пролонгированного высвобождения с использованием в рецептуре гипромеллозы Methocel K4M

свобождению вещества. По результатам исследования выбрана рецептура 4, содержащая в качестве матрицеобразующего компонента сополимер поливинилацетата и повидона, а в качестве наполнителей – микрокристаллическую целлюлозу и кальция гидрофосфат. Высвобождение бетагистина гидрохлорида из таблеток пролонгированного действия происходит в течение 12 ч.

Выводы

1. Проведены экспериментальные исследования по подбору матрицеобразователя и наполнителей для пролонгированной лекарственной формы бетагистина.
2. Разработан состав таблеток бетагистина гидрохлорида с пролонгированным высвобождением.
3. Для изготовления пролонгированной лекарственной формы бетагистина гидрохлорида, наиболее перспективным является способ влажной грануляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gonzalez M.C., Gonzalez F.M., Trinidad A. Medical management of Ménière's disease: a 10-year case series and review of literature. Eur

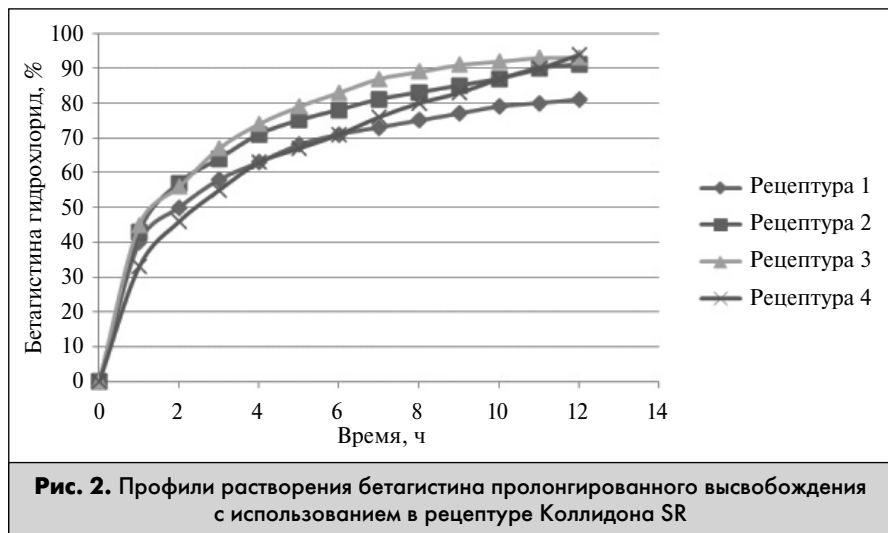


Рис. 2. Профили растворения бетагистина пролонгированного высвобождения с использованием в рецептуре Коллидона SR

Arch Otorhinolaryngol. 2010; 267(9): 1371–1376.

2. Nauta J.J.P. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Meniere's disease and vestibular vertigo. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013; DOI 10.1007/s00405-013-2596-8.

3. Каратаева Г.Т. Значение комплаентности к лечению в практической медицине. Здоровоохранение Дальнего Востока. 2012; 4: 79–83.

4. Бюлер Ф. (перевод с англ. под ред. К.В. Алексеева). Коллидон. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности. BASF. 2001; 235–237.

5. Флисюк Е.В. Исследование процесса нанесения покрытий на таблетки. Химико-фармацевтический журнал. 2010; 6: 50–54.

Поступила 8 апреля 2014 г.

SUSTAINED-RELEASE BETAHISTINE TABLETS: ELABORATION OF THEIR COMPOSITION AND TECHNOLOGY

A.Yu. Kovshel; Prof. E.V. Flisyuk, PhD; Prof. S.V. Okovityi, MD

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

SUMMARY

The relevance of designing a sustained-release 48 mg betahistine dosage form is based on the popularity of its use to treat various headaches accompanying many diseases and on the need for its multiple daily dose immediate-release formulation and duration of therapy. Two matrix-forming polymers used in pharmacy were investigated to ensure the extended release of 48-mg betahistine dosage. The properties of excipients and their role in the sustained-release betahistine dissolution curve were also studied. Based on the examined properties, the investigators chose compositions and turned out samples for experiments to finalize the drug dissolution curve according to the qualifying standards. A technology for preparing sustained-released 48 mg betahistine tablets was chosen. The application of the povidone-polyvinyl acetate copolymer (Kollidon SR, BASF) as a matrix yielded the best result. Microcrystalline cellulose and calcium hydrogen phosphate dihydrate and their combination were the most suitable excipients for this formulation.

Key words: betahistine hydrochloride, sustained release, hypromellose, kollidon tablets.

REFERENCE

1. Gonzalez M.C., Gonzalez F.M., Trinidad A. Medical management of Ménière's disease: a 10-year case series and review of literature. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010; 267 (9): 1371–1376.

2. Nauta J.J.P. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Meniere's disease and vestibular vertigo. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013. DOI 10.1007/s00405-013-2596-8.

3. Karataeva G.T. The value of commitment to treatment in practical medicine. The Health of the Far East. 2012; 4: 79–83 (in Russian).

4. Buhler F. (translation from English under edition Alekseev C.V.). Collidon. Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry. BASF. 2001; 235–237 (in Russian).

5. Flisyuk E.V. Study of the process of coating on the pill. Chemical-pharmaceutical magazine. 2010; 6: 50–54 (in Russian).