

УДК 615.1; 615.453.6

В. Л. ШЕВІНА¹, Н. В. ХОХЛЕНКОВА², М. І. БОРЩЕВСЬКА¹¹Публічне акціонерне товариство «Фармак», Київ, Україна²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна/

Обґрунтування технології виробництва таблеток для лікування сечокам'яної хвороби

Резюме

Важливість проблеми сечокам'яної хвороби (СКХ) величезна, вона є одним із найпоширеніших урологічних захворювань, схильна до рецидивів і тяжкого перебігу. Розробка нових лікарських засобів для лікування СКХ в наш час є актуальною.

Мета дослідження – обґрунтувати технологію виробництва таблеток Уронефрон, що, при дотриманні умов GMP, дозволить виробляти якісний, ефективний та безпечний препарат.

Матеріали та методи. При опрацюванні технології виробництва вивчали фармако-технологічні властивості діючої речовини, таблеткової маси, параметрів процесу задля отримання стабільного препарату, що має досить високий термін придатності і не втрачає фізико-хімічних властивостей при зберіганні.

Результати. З метою теоретичного обґрунтування складу та технології виготовлення таблеток нами були вивчені фармако-технологічні властивості субстанції та допоміжних речовин. Проведено вивчення сумісності обраних компонентів. Для отримання таблеток-ядер з оптимальними властивостями проведено вибір оптимальних параметрів пресування. Напрацьовано три серії таблеток Уронефрон з розробленим складом за прописаною рецептурою виготовлення та контролем критичних параметрів процесу. Отримані результати свідчать про сумісність всіх компонентів у розробленому складі препарату та правильність вибору технології виробництва таблеток Уронефрон.

Висновки. Обґрунтовано технологію виробництва таблеток Уронефрон на основі АФІ – екстракту з 9 рослин. Обраний склад та технологія виробництва дозволяють отримати препарат, який від серії до серії відповідає фізико-хімічним, фармако-технологічним і біологічним показникам, стабільний протягом 2 років.

Ключові слова: таблетки Уронефрон, пряме пресування, технологія виробництва, допоміжні речовини

Соціальна значущість лікування уролітіазу в останні роки набуває нової актуальності у зв'язку з глобальними змінами стану здоров'я населення планети. Незважаючи на успіхи, досягнуті в останні роки при наданні допомоги хворим на сечокам'яну хворобу, питання діагностики, лікування та профілактики уролітіазу залишаються актуальними до теперішнього часу. Захворюваність на сечокам'яну хворобу в світі складає не менше 3% і продовжує прогресивно зростати [1].

Сучасна медична практика широко використовує лікарські засоби рослинного походження. Адже, на відміну від синтетичних, такі засоби споріднені до організму людини за біологічною природою, вони практично позбавлені негативної побічної дії, мають низьку токсичність та придатні до тривалого застосування без формування залежності при застосуванні у пацієнтів усіх вікових груп [2].

Лікарські засоби рослинного походження відрізняються складністю хімічного складу і, як наслідок, різноманітним біологічною дією. Серед них особливе місце займають лікарські засоби, отримані на основі кількох рослин.

З метою впровадження нових високоефективних технологій лікування сечокам'яної хвороби, гострого та хронічного пієлонефриту, хронічного уретриту на ПАТ «Фармак» випускається лінійка препаратів Уронефрон, а саме сироп, краплі та гель. Недоліком цих лікарських форм є неточність дозування і незручність у використанні. Діючою речовиною (АФІ) цих препаратів є екстракт з 9

рослин виробництва «Alban Muller International». Екстракт з 9 рослин є складною багатокомпонентною системою, до складу якої входять екстракти дев'яти рослин: лушпиння цибулі ріпчастої (*Allium sepa*), корінь пирію (*Agropyrum repens*), листя берези (*Betula alba*), насіння пажитника (*Trigonella foenum graecum*), корінь петрушки (*Petroselinum sativum*), трава золотушника (*Solidago vigracurea*), трава хвоща польового (*Equisetum arvense*), трава горця пташиного (*Polygonum aviculare*), корінь любистку (*Levisticum officinale*). Це порошок світло-коричневого кольору зі специфічним ароматним запахом. Завдяки своєму складу він має протизапальну, спазмолітичну, антимікробну і діуретичну дію.

Дане дослідження проводилося з метою створення твердої лікарської форми для лікування та профілактики урологічних захворювань для перорального застосування із задовільними органолептичними показниками, мінімально можливими негативними побічними ефектами, точним дозуванням, що сприятиме формуванню високої прихильності пацієнтів до лікування.

До біофармацевтичних факторів, які впливають на біодоступність і якість таблеток, належать як склад допоміжних речовин, так і технологічний процес [3–15]. Технологія приготування таблеток є досить складним процесом, який повинен бути теоретично обґрунтованим.

Критичні параметри процесу при виробництві твердих лікарських засобів визначаються на стадіях підготовки сировини,

отримання маси для таблетування, зберігання таблетмаси, таблетування, нанесення плівкової оболонки на таблетки-ядра.

Мета дослідження – обґрунтувати технологію виробництва таблеток Уронефрон, що, при дотриманні умов GMP, дозволить виробляти якісний, ефективний та безпечний препарат.

Матеріали та методи дослідження

При опрацюванні технології виробництва вивчали фармако-технологічні властивості діючої речовини, таблеткової маси, параметрів процесу з метою отримання стабільного препарату, що має досить високий термін придатності при зберіганні і не втрачає фізико-хімічних властивостей.

Результати та їх обговорення

З метою теоретичного обґрунтування складу та технології виготовлення таблеток нами були вивчені технологічні властивості субстанції, які представлені в таблиці 1.

Отримані значення плинності не дозволяють обрати метод прямого пресування для виробництва таблеток. За результатами проведених раніше досліджень, для покращення плинності АФІ у якості допоміжної речовини у складі таблетки ми використовували лактози моногідрат і кремнію діоксид колоїдний безводний. Це забезпечило достатню сипкість маси для таблетування, але отримана таблетка не мала необхідної міцності. Для додання таблетці міцності в якості зв'язувального компонента до складу була введена мікрокристалічна целюлоза. Для забезпечення нормального процесу таблетування в якості змащувального компонента було використано магнію стеарат. Обрані нами допоміжні речовини забезпечують отримання таблеток методом прямого пресування з точним дозуванням, стійкістю до роздавлювання, стираності і розпадання.

Першим етапом досліджень було вивчення сумісності обраних компонентів таблеток. Вивчення сумісності компонентів проводили в прискорених стресових умовах, оцінюючи їх вплив на суміші АФІ – ДР. Несумісність фізичної природи ідентифікується візуальним спостереженням зміни забарвлення або фізичної форми; хімічна взаємодія оцінюється зміною кількісного вмісту (в нашому випадку кількісного вмісту флавоноїдів).

Вивчення сумісності проведено прискореним методом на приготуванні модельних сумішах при температурі 40 °С і відносній вологості 75 %. Зразки оцінювали за показниками опису та кількісного вмісту АФІ, вимоги яких включені до проміжної специфікації, через 1 місяць зберігання в порівнянні з початковим результатом закладених сумішей.

Метод напрацювання модельних сумішей імітував технологічний процес отримання таблетмаси: допоміжні речовини змішували з АФІ у співвідношенні 1 : 1. Суміші фасували у флакони із темного скла. Склад модельних сумішей представлений у таблиці 2.

Результати дослідження сумісності АФІ з допоміжними речовинами наведено в таблиці 3.

За результатами проведених досліджень доведено сумісність комбінації діючих речовин з наповнювачами та підтверджено їх стабільність.

При розробці технологічного процесу важливим етапом є встановлення критичних параметрів та їх значень у процесі виробництва.

Для встановлення критичних параметрів отримання таблеток Уронефрон та їх значень нами було досліджено фармако-технологічні властивості маси для таблетування (табл. 4).

Отримані результати свідчать про можливість використання при виробництві таблеток Уронефрон методу прямого пресування.

Для отримання таблеток-ядер з оптимальними фізико-технологічними властивостями проведено вибір оптимальних параметрів пресування. Результати наведені на рисунках 1–3.

Як видно з рисунка 1, у разі збільшення значення тиску пресування в інтервалі від 3 до 30 кН спостерігається лінійне підвищення стійкості таблеток до роздавлювання. Ця величина коливається від 35 до 200 Н. Це свідчить про те, що розроблений склад таблеток чутливо реагує на прикладений тиск пресування. Згідно з вимогами фармакопеї, критерій стійкості таблеток до роздавлювання повинен бути більше 40 Н. Робимо висновок, що тиск пресування має бути від 8 кН.

Таблиця 1. Технологічні властивості АФІ «Сухий екстракт з 9 рослин»

Показники	Значення
Плинність, г/с	2,6 – 2,7
Насипна густина, г/мл	0,5 – 0,7
Втрата в масі при висушуванні, %	1,8 – 3,0
Розмір часток, мкм	D (10) (28,7 – 33,2) D (50) (97,9 – 100) D (90) (200 – 208)

Таблиця 2. Склад модельних сумішей для визначення їх сумісності

Номер суміші	Сухий екстракт 9 рослин	Целюлоза мікрокристалічна	Лактози моногідрат	Магнію стеарат	Кремнію діоксид колоїдний безводний
1	+	+			
2	+		+		
3	+			+	
4	+				+
5	+	+	+	+	+

Таблиця 3. Результати дослідження сумісності АФІ з допоміжними речовинами

Номер суміші	Кількісне визначення флавоноїдів (не менше 0,8 % в перерахуванні на рутин)		Опис суміші (однорідний порошок світло-коричневого кольору зі специфічним ароматним запахом)	
	0 точка	1 місяць	0 точка	1 місяць
1	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
2	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
3	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
4	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
5	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає

Таблиця 4. Фармако-технологічні властивості маси для таблетування

Назва показника	Результат	
Насипна густина, г/мл	До усадки	0,475
	Після усадки	0,618
Плинність, г/с	9,7	
Кут відкосу, °	42,7	

Найбільше значення стираності спостерігали у таблетках, які пресували за питомого тиску 8 кН. Збільшення питомого тиску пресування з 8 кН до 22 кН призводить до зменшення цього показника з 0,72 до 0,1 %, а при тиску більш 22 кН показник наближається до 0,07 %. Тобто збільшення тиску пресування призводить до погіршення стираності. При наступних дослідженнях використовували тиск пресування від 8 кН до 22 кН.

Як видно з рисунка 3, таблетки, спресовані при значеннях питомого тиску пресування 8 кН, розпадаються протягом 5 хв.

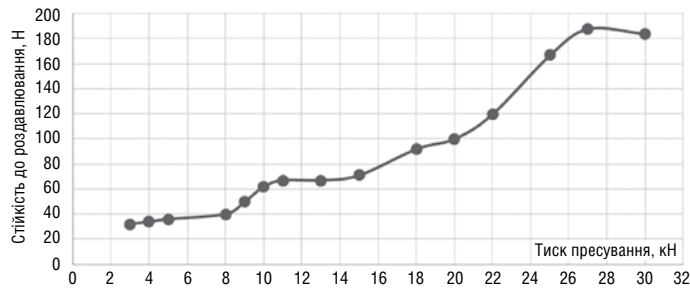


Рис. 1. Вплив тиску пресування на стійкість таблеток Уронефрон до роздавлювання

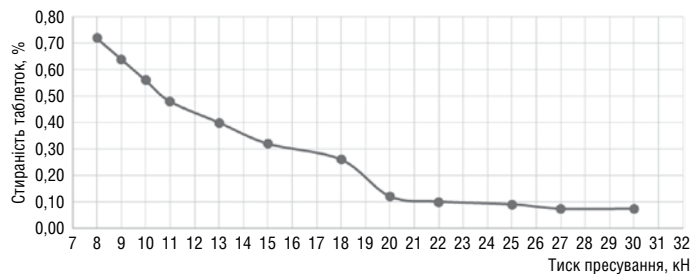


Рис. 2. Вплив тиску пресування на стираність таблеток Уронефрон

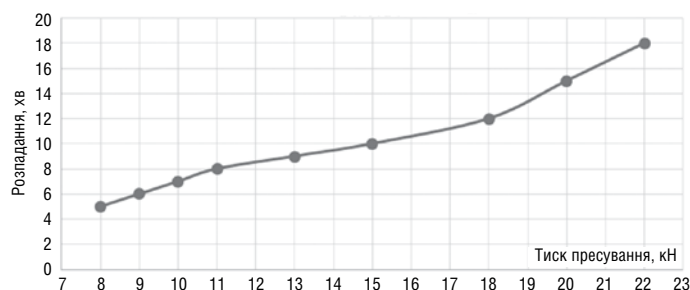


Рис. 3. Вплив тиску пресування на розпадання таблеток Уронефрон

Таблиця 5. Фармако-технологічні властивості таблеток-ядер

Назва показника		Результат
Середня маса таблетки, г		0,450
Розпадання, хв		13
Стираність, %		0,17
Міцність, Н	мін.	46
	макс.	56

Таблиця 6. Фармако-технологічні властивості таблеток Уронефрон з покриттям

Назва показника	Результат
Середня маса таблетки, г	0,4725
Розпадання, хв	22

Збільшення тиску пресування до 22 кН приводить до збільшення часу розпадання до 18 хв. Згідно з вимогами загальної фармакопейної монографії на таблетки без оболонки, розпадання не повинно перевищувати 15 хвилин. Таким чином, ми обираємо тиск пресування від 18 до 20 кН.

При оптимальному тиску пресування таблеток 18–20 кН ми отримували таблетки-ядра без сколів, що, при подальшому нанесенні покриття, дозволяє отримати таблетку з гладкою поверхнею. Дані параметри дозволяють отримувати таблетки зі стійкістю до роздавлювання не менше 40 Н, зі стираністю 0,12–0,26 %, розпаданням 12–15 хв. Фармако-технологічні властивості отриманих таблеток-ядер представлено в таблиці 5.

Отримані результати повністю відповідають вимогам загальної фармакопейної статті на таблетки.

З огляду на те, що екстракт, використаний для розробки препарату, має гіркий смак, та таблетка має гігроскопічні властивості, необхідно було усунути ці фактори в препараті. У фармацевтичній практиці як один із способів захисту від неприємного смаку таблеток та вбирання вологи при їх зберіганні використовують покриття таблеток-ядер плівковою або цукровою оболонкою.

Кількість покриття підібрано експериментально, воно забезпечує надійне маскування гіркого смаку при використанні таблетки пацієнтом та стабільність показників якості препарату при зберіганні. Для покриття таблеток плівковою оболонкою використано водорозчинне комплексне плівкове покриття під торговою назвою Опадрай 200 зелений. Фармако-

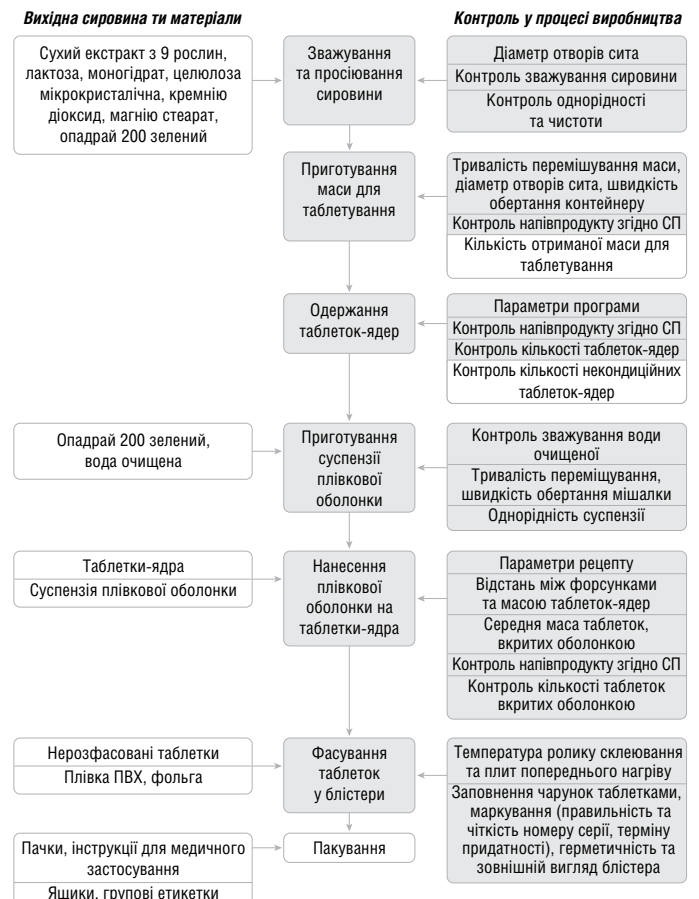


Рис. 4. Технологічна схема виробництва таблеток Уронефрон

Таблиця 7. Результати аналізу таблеток Уронефрон на відповідність встановленим критеріям

Назва показника	Вимоги НД	Результати досліджень		
		Серія 010715	Серія 020715	Серія 030715
Опис	Таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, відкриті плівковою оболонкою, темно-зеленого кольору	Відповідають	Відповідають	Відповідають
Ідентифікація флавоноїдів	На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися плями на рівні плям на хроматограмі розчину порівняння. Допускається наявність інших плям на хроматограмі випробовуваного розчину	Відповідають	Відповідають	Відповідають
Середня маса	Від 0,448875 г до 0,496125 г (0,4725 ±5 %)	0,470	0,471	0,475
Розпадання	Не більше 30 хв	22	23	22
Аеросил	Не більше 3,0 %	2,5	2,6	2,6
Мікробіологічна чистота	Має відповідати вимогам	Відповідають	Відповідають	Відповідають
Кількісне визначення суми флавоноїдів	Не менше 0,8 % в перерахуванні на рутин	1,0	1,0	1,0

технологічні властивості таблеток Уронефрон з покриттям представлені в таблиці 6.

Технологію виробничого процесу розробляли з урахуванням характеристик кінцевого продукту і властивостей сировини. При розробці технологічного процесу виготовлення визначали критичні стадії та критичні параметри виробництва, методи контролю в процесі виробництва [16–18].

Технологічна схема виробництва таблеток Уронефрон представлена на рисунку 4. Нами було встановлено критичні параметри кожної стадії при проведенні технологічного процесу, які можуть впливати на відтворюваність технології від серії до серії, функціональні характеристики та якість лікарського препарату.

Для визначених критичних параметрів технологічного процесу отримання продукту проводили валідаційні випробування, які дозволяють визначити допустимі межі відхилення цих параметрів [19].

Нами було напрацьовано три серії таблеток Уронефрон з розробленим складом. Основні фізико-хімічні показники якості отриманих серій представлено в таблиці 7.

За результатами, що представлені у таблиці 7, можна зробити висновок, що розроблений склад та технологія отримання таблеток Уронефрон дозволяє отримувати від серії до серії готову лікарську форму з встановленими показниками якості.

Дані серії були закладені на стабільність. Отримані результати свідчать про сумісність всіх компонентів у розробленому складі препарату та правильність вибору технології виробництва таблеток Уронефрон [20].

Висновки

Обґрунтовано технологію виробництва таблеток Уронефрон на основі АФІ Екстракт з 9 рослин.

Обраний склад та технологія виробництва дозволяють отримати препарат, який від серії до серії відповідає фізико-хімічним, фармако-технологічним і біологічним показникам, стабільний протягом 2 років.

Список використаної літератури

1. Бачурін Г. В. Б 32 Навчальний посібник для лікарів-інтернів 1 року навчання за фахом «Урологія» / Г. В. Бачурін. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2015. – 95 с.
2. Сучасна фітотерапія : навч. посібн. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. – Харків : Друкарня Мадрид, 2016. – 580 с.

3. Белей Н. М. Розробка складу, технології і дослідження кальцій- та лецитинвміщуючих таблетованих лікарських препаратів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / Н. М. Белей. – Львів, 2009. – 22 с.
4. Васенда М. М. Розробка складу, технології і дослідження таблеток на основі магнію аспарагіату : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / М. М. Васенда. – Львів, 2010. – 20 с.
5. Денис А. І. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстракту листя тополі китайської : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / А. І. Денис. – Львів, 2013. – 20 с.
6. Домар Н. А. Розробка складу та технології таблеток на основі порошку вичинок винограду культурного та метилурацилу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / Н. А. Домар. – Харків, 2008. – 20 с.
7. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / О. І. Єзерська. – Львів, 2014. – 23 с.
8. Коваль В. М. Розробка складу, технології і стандартизація таблеток, що містять цинку аспарігату, кислоти аскорбінової та екстракту хінаїної : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / В. М. Коваль. – Львів, 2012. – 22 с.
9. Кучеренко Л. І. Розробка технології і стандартизація таблетованих лікарських препаратів на основі похідних 1,2,4-триазолів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фармацевт. наук / Л. І. Кучеренко. – Харків, 2010. – 44 с.
10. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на основі фітоекстракту кори осики : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / О. І. Онишків. – Львів, 2013. – 20 с.
11. Равлів Ю. А. Розробка технології та дослідження лікарських засобів на основі криоліфізованої ксеродерми : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / Ю. А. Равлів. – Львів, 2015. – 24 с.
12. Тригубчак О. В. Розробка складу і технології таблеток, що містять кислоту ацетилсаліцилову в поєднанні з тіотриазоліном : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / О. В. Тригубчак. – Львів, 2010. – 20 с.
13. Шалата В. Я. Розробка технології та дослідження таблеток з рослинними екстрактами венотонізуючої та седативної дії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук / В. Я. Шалата. – Львів, 2013. – 24 с.
14. Промышленная технология лекарств : учебник в 2-х т. Т. 2 / В. И. Чуешов, О. И. Зайцев, С. Т. Шебанова, М. Ю. Чернов / под ред. Чуешова В. И. – Харьков : МТК-Книга, Издательство НФАУ, 2002.
15. Краснюк И. И. Фармацевтическая технология: технология лекарственных форм : учебн. / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Е. Т. Чижова / под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. – М. : Издательский центр «Академия», 2004.
16. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства : Руководство по качеству. Рекомендации PIC/S / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. К. : Морион, 2001. – 472 с.
17. Настанова 42–3.5–2004. Валідація процесів. Належна виробнича практика. – К. : МОЗ України, 2004. – 12 с.
18. Настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К. : МОЗ України, 2011. – 252 с.
19. Шевіна В. Л. Валідація виробництва таблеток «Уронефрон» / В. Л. Шевіна, Н. В. Хохленкова, М. І. Борщевська, В. А. Коноваленко // Фармацевтичний часопис. – 2017. – № 4 (44). – С. 15–19.
20. Дослідження стабільності таблеток «Уронефрон» / Шевіна В. Л., Хохленкова Н. В., Борщевська М. І., Коноваленко В. А. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – № 4 (52). – С. 29–34.

Резюме

Обоснование технологии производства таблеток для лечения мочекаменной болезни

В. Л. Шевина¹, Н. В. Хохленкова², М. И. Борщевская¹

¹Публичное акционерное общество «Фармак», Киев, Украина

²Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Важность проблемы мочекаменной болезни (МКБ) огромна, это одно из самых распространенных урологических заболеваний, которое склонно к рецидивам и тяжелому течению. Разработка новых лекарственных средств для лечения МКБ в наше время является актуальной.

Цель исследования – обосновать технологию производства таблеток Уронефрон, которая, при условии соблюдения GMP, позволит производить качественный, эффективный и безопасный препарат.

Материалы и методы. При разработке технологии производства изучали фармако-технологические свойства действующего вещества, массы для таблетирования, параметров процесса для получения стабильного препарата, имеющего достаточно высокий срок годности при хранении и не теряющего физико-химических свойств.

Результаты. С целью теоретического обоснования состава и технологии изготовления таблеток нами были изучены фармако-технологические свойства субстанции и вспомогательных веществ. Проведено изучение совместимости выбранных компонентов. Для получения таблеток-ядер с оптимальными свойствами проведен выбор оптимальных параметров прессования. Нарботано три серии таблеток Уронефрон с разработанным составом согласно прописанной рецептуре изготовления и контроля критических параметров процесса. Полученные результаты свидетельствуют о совместимости всех компонентов в разработанном составе препарата и правильности выбора технологии производства таблеток Уронефрон.

Выводы. Обоснована технология производства таблеток Уронефрон на основе АФИ – экстракта из 9 растений. Выбранный состав и технология производства позволяют получить препарат, который от серии к серии соответствует физико-химическим, фармако-технологическим и биологическим показателям, стабилен в течение 2 лет.

Ключевые слова: таблетки Уронефрон, прямое прессование, технология производства, вспомогательные вещества

Summary

Justification production technology of the tablets for the treatment of urolithiasis

V. L. Shevina¹, N. V. Khokhlenkova², M. I. Borshchevska¹

¹Public Joint Stock Company «Farmak», Kiev, Ukraine

²National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

The importance of the urolithiasis problem is enormous, it is one of the most common urological diseases, which is inclined to recurrence and severe course. The development of new drugs for the urolithiasis treatment is urgent in our time.

The purpose of the research – to justify the production technology of Uronefron tablets, which under the GMP conditions allows to produce a high-quality, effective and safe drug.

Materials and methods. During the evaluation of the production technology, the pharmacological and technological characteristics of the active substance, the tablet mass, and the process parameters for obtaining a stable product, which has a quite long shelf life and does not lose physical and chemical attributes, were studied.

Results. For the purpose of theoretical justification the composition and technology of the tablets manufacturing, we have studied the pharmacological and technological characteristics of the active substance and excipients. The compatibility study of the selected components has been carried out. To obtain the core tablets with optimum characteristics, a selection of optimum pressing parameters was made. Three batches of Uronefron tablets with the developed composition according to the prescribed formulation of manufacture and control of critical parameters of the process are produced. The obtained results confirm the compatibility of all components in the developed drug composition and the right choice of technology for Uronefron tablets production.

Conclusions. The technology of tablets Uronefron production based on API Extracts from 9 plants is justified. The chosen composition and technology of medicine production allow receiving a product which from batch to batch corresponds to physical chemical, pharmaco-technological and biological attributes, and which is stable for 2 years.

Key words: Uronefron tablets, direct compression, production technology, excipients