

# ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГРАНУЛЯТОВ НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИЙ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Н.В. Мироньчева\*, А.Л. Марченко, кандидат фармацевтических наук  
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия;  
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, лит. А

**Введение.** Препараты группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) наиболее эффективны для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Препараты ИПП действуют непосредственно в двенадцатиперстной и других отделах тонкой кишки, поэтому их выпускают в виде лекарственных форм с модифицированным высвобождением.

**Цель исследования** – разработка комплексного подхода к созданию технологически стабильных гранулятов, содержащих субстанции препаратов группы ИПП.

**Материал и методы.** В исследовании использовали 3 субстанции ИПП – омепразола, рабепразола и эзомепразола. Приготовленные модельные смеси различались видами основного наполнителя (лактозы, микрокристаллической целлюлозы, крахмала кукурузного, маннитола, кальция гидрофосфата), который составлял 60–70% от массы. Грануляты получали технологией влажной грануляции методом продавливания, сушили при температуре 45–50°C.

**Результаты.** Проанализированы основные технологические характеристики субстанций группы ингибиторов протонной помпы. Получены их грануляты с использованием различных вспомогательных веществ. Изучены технологические свойства гранулятов при увлажнении органическими и неорганическими растворителями. Выбран оптимальный увлажнитель для грануляции при производстве препарата.

**Заключение.** Изучены грануляты субстанций омепразола, рабепразола и эзомепразола с различными наполнителями. Установлены лучшие наполнители – маннитол и увлажнитель – поливинилпирролидон. Анализ гигроскопичности полученных гранулятов выявил их неустойчивость при высоких значениях влажности окружающей среды.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, фракционный состав, гигроскопичность.

\*E-mail: natalia.mironcheva@pharminnotech.com

## ВВЕДЕНИЕ

Препараты группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) относятся к классу антисекреторных средств и являются наиболее эффективными для лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ за счет снижения секреции соляной кислоты посредством блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка протонного насоса [1]. ИПП позволяют поддерживать оптимальный уровень pH среды желудка в течение суток и имеют минимум побочных эффектов. Данная группа препаратов представляет собой современное направление кислотосупрессивных средств, действующих непосредственно на протонную помпу париетальной клетки, обеспечивая выраженный антисекреторный эффект независимо от природы кислотостимулирующего фактора [2]. По своей химической структуре все ИПП являются производными бензимидазола, это – слабые основания, нестабильные в кислой среде желудка, так как преобразуются в ак-

тивную форму (сульфенамид) [3, 4]. Действие препаратов ИПП осуществляется непосредственно в двенадцатиперстной и других отделах тонкой кишки. Поэтому для предотвращения разрушения в среде желудка и несвоевременного высвобождения препараты, содержащие ИПП, выпускают в виде лекарственных форм с модифицированным высвобождением, а именно кишечнорастворимые: капсулы, таблетки или система MUPS (multi unit pellet system) [5–7]. Разработка таких препаратов является многоплановым процессом, так как необходимо учитывать особенности фармакокинетики и технологии.

Известно, что субстанции данной группы препаратов подвергаются разрушению не только в кислой, но и в нейтральной водной среде. На стабильность также оказывают влияние влажность, нагревание, некоторые виды вспомогательных веществ, органические растворители [6].

Цель данного исследования – разработка комплексного подхода к созданию технологически стабильных гранулятов, содержащих в составе

субстанции группы ИПП и изучение влияния вспомогательных веществ на фракционный состав, сыпучесть и гигроскопичность гранулятов для получения готовой лекарственной формы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали 3 субстанции ИПП – омепразола, рабепразола и эзомепразола, у которых определяли основные технологические характеристики (табл. 1). Методики определения показателей описаны в общих фармакопейных статьях Государственной фармакопеи XIII издания.

В ходе эксперимента были приготовлены модельные смеси на основе наиболее часто используемых в технологии лекарственных форм вспомогательных веществ. Составы смесей различались видами основного наполнителя (лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал кукурузный, маннитол, кальция гидрофосфат), который составлял 60–70% от массы.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Высокий процент наполнителя позволил изучить влияние каждого вспомогательного вещества на субстанцию и исследовать свойства гранулята для подбора состава. Первоначально использовали метод сухого смешения для приготовления смесей. Однако отсутствие сыпучести у субстанций и их низкие дозировки в составе лекарственного препарата привели к неоднородности дозирования составов. Поэтому решили применить метод гранулирования. Сухие смеси увлажняли водой, чтобы исключить дополнительное влияние природы увлажнителя. Грануляты получали технологией влажной грануляции методом продавливания с помощью гранулятора настольного, высушивали при температуре 45–50°C на полочной сушилке.

Далее изучали технологические свойства гранулятов – насыпную плотность, фракционный состав, сыпучесть, прессуемость. Выбрали грануляты с размером частиц основной фракции 0,5–1,0 мм, наиболее подходящие для последующих испытаний, провели тест на гигроскопичность и хранение гранулятов при влиянии избыточной влажности (грануляты помещали в эксикатор с 100% влажностью и измеряли прирост массы в течение 3 ч через каждые 30 мин). На основании полученных результатов опытов был определен наиболее инертный наполнитель – маннитол, который удовлетворял технологическим требованиям.

Для совершенствования процесса грануляции изучали влияние различных увлажнителей на смеси на основе данных субстанций. Для этого были приготовлены модельные грануляты одинакового состава по вспомогательным веществам, но увлажненные различными растворами – 10% раствором поливинилпирролидона низкомолекулярного (ПВП), 5% раствором гипромеллозы Е6 (ГПМЦ), 5% раствором гипролозы (гидроксипропилцеллюлозы) ЕF (ГПЦ), а также органическими растворителями – 95% этиловым спиртом, изопропанолом, ацетоном. Грануляцию осуществляли по описанной выше технологии. У всех полученных гранулятов определяли технологические характеристики: фракционный состав и сыпучесть (табл. 2).

По результатам проведенного эксперимента оптимальным увлажнителем был выбран раствор 10% ПВП, так как грануляты на его основе имели равномерный фракционный состав, хорошую сыпучесть. Показатели насыпной и объемной массы также были удовлетворительными.

Анализ выбранного увлажнителя для гранулята включал такую важную характеристику, как изучение его гигроскопичности. Проводили анализ гигроскопичности полученных гранулятов при различной влажности. Использовали 4 насыщенных раствора, которые создавали определенную влажность воздуха среды в каждом из эксикаторов: раствор хлорида магния моделирует относительную влажность воздуха 32,9%; глицерин – 65%; раствор хлорида натрия – 75,5%; вода – 100%.

Согласно результатам эксперимента (см. рисунок), гранулят на основе субстанций ИПП почти одинаково быстро прибавляет массу при условиях повышенной влажности и активно набирает влагу из окружающей среды, поэтому необходимо максимально уменьшить взаимодействие субстанций с водой, чтобы обеспечить их стабильность и в дальнейшем получить качественную готовую лекарственную форму.

Таблица 1

#### ОСНОВНЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СУБСТАНЦИЙ ИПП

Показатель	Субстанция		
	омепразол	рабепразол	эзомепразол
Насыпная плотность, г/мл	0,27–0,28	0,22–0,23	0,18–0,19
Объемная плотность, г/мл	0,30–0,31	0,26–0,27	0,21–0,22
Размер частиц, мкм (оптическая микроскопия)	5–25 мкм (60%) 25–50 мкм (20%) 50–70 мкм (15%) 70–100 мкм (5%)	10–30 мкм (5%) 30–60 мкм (15%) 60–100 мкм (50%) 100–150 мкм (30%)	1–10 мкм (30%) 10–15 мкм (35%) 15–30 мкм (30%) 30–60 мкм (5%)
Сыпучесть	Плохая	Плохая	Очень плохая

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРАНУЛЯТОВ НА ОСНОВЕ ИПП

Субстанция	№ гранулята	Увлажнитель	Фракционный состав, %					Характеристика сыпучести, г/с
			2–1 мм	1–0,5 мм	0,5–0,25 мм	0,25–0,1 мм	0,1 мм	
Омепразол	1	Этанол	5	11	25	36	23	Удовлетворительная, 6,3
	2	Изопропанол	4	3	58	18	17	Удовлетворительная, 6,1
	3	Ацетон	2	11	47	38	2	Хорошая, 6,8
	4	ПВП	5	76	8	6	5	Хорошая, 7,1
	5	ГПМЦ	15	69	6	8	2	Допустимая, 2,9
	6	ГПЦ	18	65	7	5	5	Удовлетворительная, 5,7
Рабепразол	7	Этанол	5	11	25	36	23	Удовлетворительная, 6,1
	8	Изопропанол	4	3	58	18	17	Удовлетворительная, 4,5
	9	Ацетон	2	11	47	38	2	Хорошая, 6,7
	10	ПВП	5	76	8	6	5	Хорошая, 6,9
	11	ГПМЦ	15	69	6	8	2	Допустимая, 2,7
	12	ГПЦ	18	65	7	5	5	Удовлетворительная, 3,5
Эзомепразол	13	Этанол	5	11	25	36	23	Удовлетворительная, 6,2
	14	Изопропанол	4	3	58	18	17	Удовлетворительная, 4,8
	15	Ацетон	2	11	47	38	2	Хорошая, 6,9
	16	ПВП	5	76	8	6	5	Хорошая, 7,3
	17	ГПМЦ	15	69	6	8	2	Удовлетворительная, 3,2
	18	ГПЦ	18	65	7	5	5	Удовлетворительная, 5,5

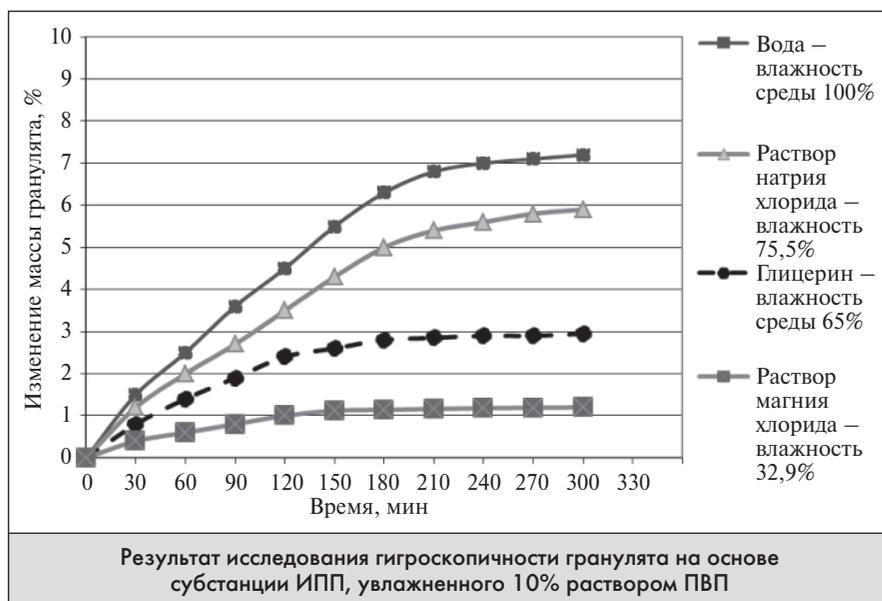
### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования получены и проанализированы смеси и грануляты субстанций омепразола, рабепразола и эзомепразола на основе различных вспомогательных веществ. Экспериментально обоснован выбор маннитола в качестве наполнителя и поливинилпирролидона в качестве увлажнителя. Анализ ги-

гроскопичности полученных гранулятов выявил их неустойчивость при высоких значениях влажности окружающей среды.

### ЛИТЕРАТУРА

- Лапина Т.Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2009; 4: 22–8.
- Самсонов А.А. Ингибиторы протонной помпы – препараты выбора в лечении кислотозависимых заболеваний. Фарматека, 2007; 6: 10–5.
- Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике. Фарматека, 2002; 9: 11–6.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Е., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. Мед. вест. МВД, 2013; 3(64): 9–14.
- Васильев Ю.В. Ингибиторы протонного насоса. Лечащий врач, 2007; 1.
- Исаков В.А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах. Consilium Medicum, 2006; 7: 21–6.
- Могилюк В. Мультипартикулярные таблетки. Фармацевтическая отрасль, 2014; 2 (43).



Поступила 27 мая 2016 г.

## EFFECTS OF EXCIPIENTS ON THE TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF GRANULAR MATERIALS BASED ON SUBSTANCES FROM A GROUP OF PROTON PUMP INHIBITORS

N.V. Mironcheva, A.L. Marchenko, PhD

Saint Petersburg State Chemopharmaceutical Academy; 14, Lit. A, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

### SUMMARY

**Introduction.** The drugs from a group of proton pump inhibitors (PPIs) are most effective in treating acid-dependent diseases of the gastrointestinal tract. PPIs act directly in the duodenum and other parts of the small intestine so they are manufactured as modified release formulations.

**Objective.** To elaborate a comprehensive approach to designing technologically stable granular materials containing substances from a group of PPIs.

**Material and methods.** The investigation used 3 PPIs: omeprazole, rabeprazole, and esomeprazole. The prepared model mixtures varied in the types of an excipient (lactose, microcrystalline cellulose, corn starch, mannitol, and calcium hydrophosphate), which was 60-70 mass%. Granular materials were obtained by humid granulation using punches and dried at a temperature of 45-50 °C.

**Results.** The main technological characteristics of substances from the PPI group were analyzed. Their granular materials were prepared using different excipients. The technological properties of the granular materials moistened with organic and inorganic solvents were investigated. The optimal wetting agent was chosen for granulation when manufacturing the drug.

**Conclusion.** The granular materials of omeprazole, rabeprazole, and esomeprazole with different excipients were examined. The best excipient (mannitol) and the best wetting agent (polyvinylpyrrolidone) were established. Analysis of the hygroscopicity of the granular materials obtained revealed their instability during high ambient humidity.

**Key words:** proton pump inhibitors, fractional composition, hygroscopicity.

### REFERENCES

1. Lapina T.L. Safety of inhibitors of a proton pump. Clinical prospects of gastroenterology, hepatology. 2009; 4: 22-8 (in Russian).
2. Samsonov A.A. Inhibitors of a proton pump - choice preparations in treatment of acid diseases. Farmateka, 2007; 6: 10-5 (in Russian).
3. Lapina T.L. Inhibitors of a proton pump: from pharmacological properties to clinical practice. Farmateka, 2002; 9: 11-6 (in Russian).
4. Mayev I.V., Andreyev D.N., Dicheva D.E., Goncharenko A.Ju. Pharmacotherapeutic aspects of use of inhibitors of a proton pump. Medical messenger of the MVD. 2013; 3(64): 9-14 (in Russian).
5. Vasilyev Ju.V. Inhibitors of the proton pump. Attending physician. 2007; 1 (in Russian).
6. Isakov V.A. Therapy of acid diseases of inhibitors of the proton pump in questions and answers. Consilium Medicum, 2006; 7: 21-6.
7. Mogilyuk V. Multiparticle tablets. Pharmaceutical department, 2014; 2 (43) (in Russian).

Информация

### ПЕРВОМУ В МИРЕ БИОАНАЛОГУ – 10 ЛЕТ

7 июня с. г. в Москве состоялась конференция, на которой ведущие специалисты-эндокринологи обсуждали важные вопросы, связанные с дефицитом гормона роста (гипопитуитаризм). Мероприятие было приурочено к 10-летию юбилею первого в мире биоаналога соматропина – рекомбинированного гормона роста, выпущенного в 2006 г. фармацевтической компанией «Сандоз». Выступления участников конференции затрагивали проблемы диагностики, профилактики и лечения заболеваний, вызванных дефицитом гормона роста. Эксперты также акцентировали внимание на доступности лечения эндокринных заболеваний и применении биоаналогов в данной области медицины.

Задержка роста, вызванная дефицитом гормона роста, – одна из наиболее актуальных проблем в детской эндокринологии. Данное заболевание считается редким. Согласно медицинской статистике, частота его возникновения в мире составляет 4,2 на 100 тыс. населения в год, встречаемость 45,5 на 100 тыс. человек. На сегодняшний день «частота гипопитуитаризма у детей колеблется от 1:4 000 до 1:10 000 новорожденных».

Причинами возникновения недостаточности гормона роста являются аденома гипофиза, карниофарингиома, кровоизлияние в гипофиз, травматическое поражение головного мозга, субарахноидальные кровотечения и др.

Особое внимание спикеры уделили применению лекарственных препаратов для лечения заболеваний, связанных с дефицитом гормона роста. Эксперты также коснулись проблемы выбора лекарственных средств, а именно, биоаналогов для лечения эндокринных заболеваний.

«Пациентам, страдающим заболеваниями, связанными с дефицитом гормона роста, как правило, назначают соматропин – гормон роста, который синтезируется в организме гипофизом, расположенным в головном мозге. Соматропин стимулирует рост костной ткани в организме человека. Принимать гормон необходимо практически на протяжении всей жизни. Соматропин представлен как оригинальным препаратом, так и биоаналогами, которые не уступают ему по фармакологическим свойствам, лекарственной форме и силе действия, при этом они более доступны для пациента. Пациентам уже 10 лет доступен препарат, основное действующее вещество которого – соматропин. Этот биоаналог зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат», – отметила Е. Б. Башнина, профессор кафедры эндокринологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, главный внештатный детский специалист-эндокринолог комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.