



УДК 615.015.154(453.64+214.211)

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АЗАЛЕПТИНА С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

**А.Ю. ПЕТРОВ<sup>1</sup>**  
**Э.Ф. СТЕПАНОВА<sup>2</sup>**  
**А.В. ПАНТЮХИН<sup>3</sup>**  
**С.А. ГЛАВАТСКИХ<sup>1</sup>**  
**М.А. ГОФЕНБЕРГ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Уральская государственная  
медицинская академия

<sup>2</sup>Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия

<sup>3</sup>Саратовский государственный  
медицинский университет  
имени В.И. Разумовского

e-mail: pav74@yandex.ru

Таблетки с пролонгированным высвобождением позволяют снизить дозу лекарственного вещества, поступающего в кровяное русло, по сравнению с простыми таблетками, что в значительной степени способствует уменьшению побочных эффектов и частоты приема препарата. С этой целью разработан состав и технология пролонгированных таблеток с нейролептиком – азалептином. Для получения таблеток «Азапек» пролонгированного действия с азалептином использовался композиционный полимерный носитель КПН-1. Установлено, что разработанные таблетки азалептина «Азапек» обладают пролонгированным действием, высвобождение препарата составляет 24 часа, что достаточно для однократного применения азапека в сутки.

Ключевые слова: азалептин, таблетирование, пролонгированные таблетки

Таблетки занимают в ассортименте аптек около 50% ассортимента лекарственных средств и это связано с удобством применения и компактностью упаковки. Но таблетки как и другие лекарственные формы не лишены недостатков, в связи с чем одной из наиболее важных задач современной фармацевтической технологии является создание лекарственных форм, способствующих повышению биологической доступности лекарственных средств и снижению побочных эффектов. Достичь это можно различными способами, среди которых можно выделить использование специальных вспомогательных веществ и технологических приемов, с помощью которых можно регулировать высвобождение лекарственных веществ из лекарственной формы. Таблетки с пролонгированным высвобождением позволяют снизить дозу лекарственного вещества, поступающего в кровяное русло по сравнению с «простыми» таблетками, что в значительной степени способствует уменьшению побочных эффектов и частоту приема препарата.

Решение настоящей задачи позволит разработать единый методологический подход к технологии пролонгированных лекарственных препаратов, способствующий расширению их номенклатуры. Весьма актуально создание пролонгированных таблеток для средств влияющих на ЦНС, т.к. некоторые из них применяются достаточно продолжительное время. Азалептин является известным и часто назначаемым в клинической практике нейролептиком, обладающим еще седативной активностью. Азалептин применяют при галлюцинаторно-бредовых состояниях, шизофрении, маниакальном синдроме, психомоторном возбуждении и других заболеваниях.

Объекты и методы исследования. Азалептин ФС 42-2803-91, композитный полимерный носитель КПН-1 ВФС 42-1840-88, сахароза, кальция стеарат. Определение подлинности азалептина спектрофотометрически при длине волны от 220 нм до 350 нм максимумы поглощения  $240 \pm 2$  нм и  $294 \pm 2$  нм, минимум при  $225 \pm 2$  нм. Количественное определение по оптической плотности раствора азалептина в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной по сравнению с РСО азалептина при длине волны 240 нм, раствор сравнения 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Острую токсичность проверяли на лабораторных мышах массой 18-20 г., биологическую доступность *in vivo* таблеток азалептина пролонгированного действия проверяли на беспородных собаках обоего пола массой 10-12 кг. Животных содержали в стандартных условиях вивария, эксперименты проводили согласно руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Хабриев Р.У.:2005) и приказа МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Правила лабораторной практики в РФ».

Результаты исследования и обсуждение. Для получения таблеток «Азапек» пролонгированного действия с азалептином использовался композиционный полимерный носитель КПН-1, представляющий собой мелкодисперсный аморфный порошок белого

цвета со специфическим запахом, легко растворимый в метиловом и этиловом спирте, 0.1 N. растворе натрия гидроксида. В качестве увлажнителя при влажном гранулировании использовались растворы крахмала, поливинилпирролидона, сахарозы 20% и 50%. Высвобождение азалептина в течение 6 часов из таблеток, полученных с предварительным, влажным гранулированием, приведен на рис. 1.

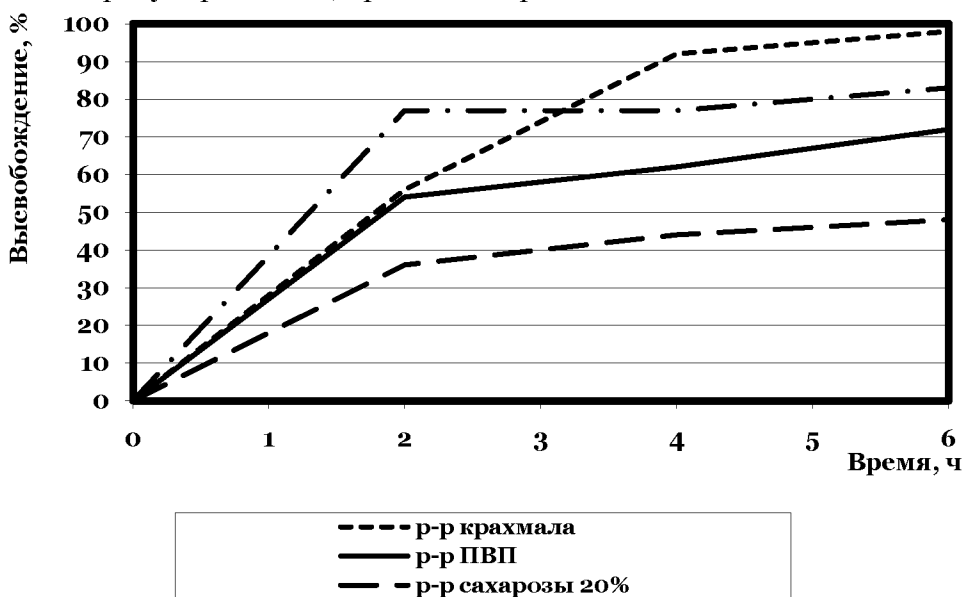


Рис. 1. График зависимости степени высвобождения азалептина в зависимости от увлажнителя гранулята

На рис. 1 отражена зависимость высвобождения азалептина из таблеток полученных с предварительным гранулированием различными увлажнителями. Полученные данные свидетельствуют о том, что наибольшей степенью высвобождения в течение 6 часов обладают таблетки, полученные с предварительным влажным гранулированием с раствором крахмала. Медленнее высвобождение происходит в таблетках, полученных с увлажнителем в виде 20% раствора сахарозы, которые выбраны для дальнейших исследований. Схематично процесс производства пролонгированных таблеток азалептина представлен на рис. 2.



Рис. 2. Технологическая схема производства пролонгированных таблеток азалептина

Биологическую доступность *in vitro* азалептина пролонгированного действия из таблеток азапек 0,2 определяли на приборе «Эрвека». Средой растворения служил 0,1 раствор кислоты хлористоводородной, объем 1000 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин, температура  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ . Забор проб проводили через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 и 24 часа, восполняя отобранный объем растворителем. Пробы по 2 мл доводили растворителем до 50 мл, фильтровали через бумажный фильтр. Количественное определение азалептина определяли спектрофотометрически при длине волны  $240 \pm 2$  нм. Результаты исследования приведены на рис. 3.

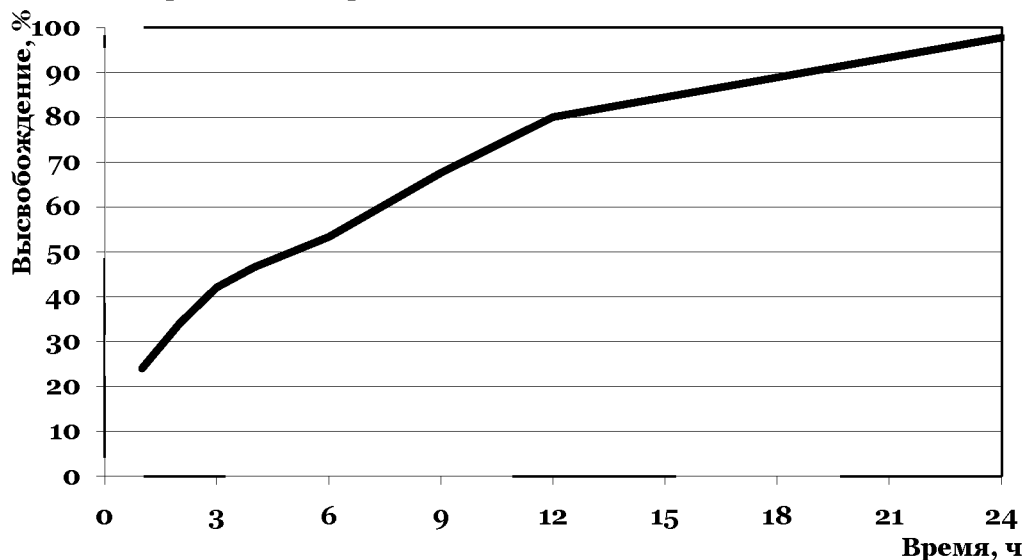


Рис. 3. График зависимости степени высвобождения азалептина из таблеток азапек

Как видно из рисунка азалептин относительно равномерно высвобождается из таблеток в течении суток. Половина дозы препарата высвобождается в течении первых 4 – 6 часов, вторая половина в последующее время.

Дальнейшие исследования были посвящены изучению острой токсичности и биологической доступности *in vivo*. Острую токсичность определяли на белых мышах массой 18-20 г в группах по 10 шт. Животных за 18 часов до эксперимента лишали пищи. Препарат вводили в дозе 150, 200 и 250 мг/кг, с учетом вспомогательных веществ 200, 370 и 460 для таблеток азалептина и 370, 490 и 610 мг/кг для азапека. За животными наблюдали в течении 14 суток, результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1

#### Результаты определения острой токсичности таблетированных форм азалептина

Лекарственный препарат	Доза мг/кг	Число погибших животных	ДЛ <sub>50</sub> мг/кг
Азапек 0,2	150	1	220,0
	200	2	
	250	4	
Азалептин 0,1	150	2	195,8
	200	3	
	250	4	

Как видно из табл. 1 острая токсичность азапека имеет тенденцию к снижению с дозы ДЛ<sub>50</sub> 190 мг/кг и 195,8 мг/кг для таблеток азалептина 0,1 до 220 мг/кг. Таким образом пролонгирование действия препарата приводит к снижению его острой токсичности, что характерно для препаратов пролонгированного действия.

Анализ крови животных проводили добавляя плазме крови 10 мкг орто-нитроанилина в качестве внутреннего стандарта. Экстрагировали двумя порциями хлороформа 3 мл и 5 мл, встряхивая каждый раз на шейкере в течении 15 мин. Извлечение фильтровали через 2 г безводного натрия сульфата. Хлороформ испаряли, сухой остаток растворяют в 0,2 мл жидкой фазы и фильтровали. При построении калибро-

вочной кривой для ВЭЖХ в плазму добавляли 0,2; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 5,0 мкг азалептина, 10 или 1 мкг орто-нитроанилина (внутренний стандарт) и проводили экстракцию по вышеописанной схеме.

Анализ проводили на жидкостном хроматографе LSI с УФ – детектором 254 нм, сорбент Сепарон SIX NH<sub>2</sub>, элюент: смесь гексан:хлороформ:изопропанол 70:22:8. на основании графика рассчитывали концентрацию азалептина в пробах в мкг/мл рис 4.



Рис. 4. Динамика изменения концентрации азалептина в крови животных при приеме таблеток азалептина 0,1 (2 шт) промышленного производства и таблеток азапек 0,2

Таким образом, из графика следует, что таблетки азапек обладают пролонгированным действием.

**Заключение.** Разработан состав и технология таблеток с нейролептиком пролонгированного действия, в которых в качестве пролонгатора служит композитный полимерный носитель КПН -1. С помощью биофармацевтических исследований доказано снижение острой токсичности, в связи с уменьшением максимальной концентрации в крови и сглаживании колебаний. Высвобождение препарата *in vitro* и *in vivo* составляет 24 часа, что достаточно для однократного применения азапека в сутки.

### Список литературы

1. Андреева, И.Н. Основные направления и перспективы развития технологии корригированных препаратов в отечественном фармацевтическом производстве / И.Н. Андреева, Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 1. – С. 99-100.
2. Крикова А.В. Технология приготовления таблеток с микрокапсулами диосмина / А.В. Крикова, Э.Ф. Степанова // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII. – № 2. – С. 144.
3. Пантюхин, А.В. Разработка оптимальной технологии и исследование процесса микрокапсулирования гидрофобных веществ / А.В. Пантюхин // Вестник воронежского государственного университета, серия химия биология фармация. – 2006. – №2 – С. 338-339.
4. Разработка технологии и стандартизация таблеток изониазида с пиридоксина гидрохлоридом / Е.В. Компанцева, Л.П. Овчаренко, Халата А.В. и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2005. – № 2. – С. 17-20.
5. Степанова, Э.Ф. Разработка и исследование твердых лекарственных форм с повышенной биодоступностью / Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 1. – С. 47.
6. Шевченко, А.М. Оценка способов приготовления гранулята для шипучих таблеток дротаверина гидрохлорида / А.М. Шевченко // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2006. – № S23. – С. 66-68.
7. Шевченко, А.М. Перспективы производства и применения твердых быстрорастворимых лекарственных форм / А.М. Шевченко // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2006. – № 2. – С. 420-422.



## **TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL APPROACHES TO CREATION OF MEDICINAL FORM OF CLOZAPINE WITH CONTROLLED RELEASE**

**A.YU. PETROV<sup>1</sup>**

**E.F. STEPANOVA<sup>2</sup>**

**A.V. PANTYUHIN<sup>3</sup>**

**S.A. GLAVATSKIH<sup>1</sup>**

**M.A. HOFFENBERG<sup>1</sup>**

*<sup>1)</sup> Ural State Medicinal Academy*

*<sup>2)</sup> Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

*<sup>3)</sup> Saratov State Medical  
University named  
V.I. Razumovsky*

*e-mail: pav74@yandex.ru*

Tablets with the prolonged release allow to decrease a dose of medicinal substance incoming in a bloodstream as compared with simple tablets, that substantially promotes reduction of side effects and frequency of reception of preparation. The composition and technology of the prolonged tablets with Clozapine has been developed. For receiving of tablets "Azapek", containing Clozapine, a composite polymeric carrier KPN-1 was used. It is established that tablets Azapek possess the prolonged action. Release time of a preparation is 24 hours, which makes possible to take it once per 24 hours.

Key words: Clozapine, pelleting, prolonged tablets.