

СОСТАВ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТАБЛЕТОК НЕКОТОРЫХ МАЛОРАСТВОРИМЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ



■ В. А. Вайнштейн - д.ф.н., профессор



■ А. А. Теслев - аспирант, ассистент



■ А. В. Сон - аспирант

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия

Кафедра промышленной технологии лекарственных препаратов СПбГХФА

С точки зрения биофармации определяющим свойством твёрдых лекарственных форм (ЛФ) является их способность распадаться или растворяться при контакте с жидкой средой; при этом скорость абсорбции действующих веществ (ДВ) из них связана со скоростью их распадаемости и/или растворения. Поэтому оценка распадаемости и растворения является необходимой как при разработке составов новых препаратов, так и при контроле их качества.

Более 60% активных фармацевтических субстанций (АФС) представляют собой сложные органические соединения с низкой растворимостью в воде. В соответствии с современной биофармацевтической классификационной системой (БКС) АФС с низкой растворимостью можно отнести ко II или IV классу.

Исследования *in vivo* не могут быть использованы для массовой оценки качества лекарственных форм, для этих целей требуются простые, быстрые, точные методы *in vitro*, которые при необходимости позволяют выполнять большие объёмы исследований.

Поэтому при разработке лекарственных препаратов с малорастворимыми АФС проблема быстрой и недорогой оценки их биодоступности представляется особенно актуальной.

Известно, что на скорость высвобождения АФС оказывают влияние их физико-химические и технологические свойства, а также состав и технология готовой лекарственной формы.

Целью настоящей работы являлось изучение факторов, влияющих на высвобождение некоторых малорастворимых ДВ из таблеток с использованием тестов «Распадаемость» и «Растворение».



Рис. 2: Прибор для проведения теста «Растворение» DS-8000 (LabIndia)



Рис. 1: Идентификатор процесса распадаемости DT-1000 (LabIndia)

Объектами исследования являлись таблетки производного малоновой кислоты (ПМК) с немедленным высвобождением и таблетки лорноксикама (ЛН) и метилурацила (МУ) с пролонгированным высвобождением. Метилурацил использовался в качестве удобной модели малорастворимой АФС.

Для ЛФ на основе малорастворимых субстанций одним из способов повышения биодоступности является использование дезинтегрантов. Немедленное высвобождение АФС ПМК обеспечивалось введением в состав таблеток вспомогательных веществ, способствующих быстрому разрушению ядра таблетки. Дезинтегранты (крахмал картофельный подсушенный (от 7,5 до 12,5 масс.%), Полипласдон® XL (5 масс.%) и Полипласдон® XL-10 (5

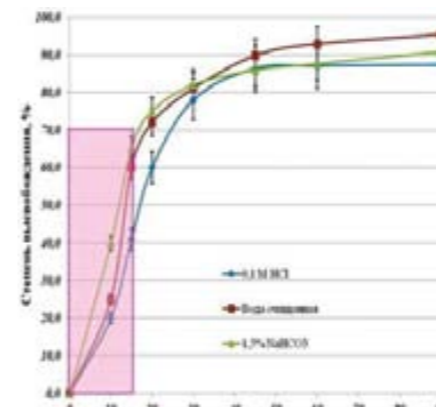


Рис. 3: Кривые высвобождения АФС ПМК из таблеток-ядер

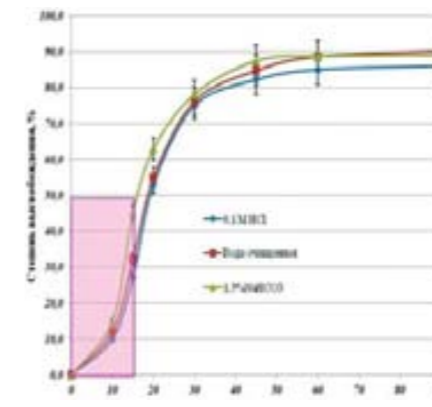


Рис. 4: Кривые высвобождения АФС ПМК из таблеток, покрытых плёночной оболочкой

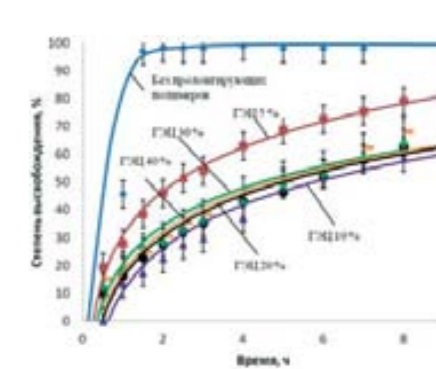


Рис. 5: Влияние относительного содержания ГЭЦ на кинетику высвобождения метилурацила

масс.%) вводили в состав интра- или экстрагранулярно.

Пролонгирование высвобождения ЛН и МУ достигалось за счёт образования полимерной матрицы. В качестве пролонгирующих полимеров были исследованы производные целлюлозы – гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), а также производные винилпирролидона и винилацетата – сополимер (Коллидон® VA-64) и смесь (Коллидон® SR).

Таблетки получали методом влажного гранулирования с последующей сушкой гранулята, его опудриванием и прессованием.

Тест «Распадаемость» для таблеток на основе АФС ПМК с немедленным высвобождением проводили на идентификаторе процесса распадаемости DT-1000 (LabIndia, Индия) («качающаяся корзинка») (рис. 1).

- Среда – вода очищенная.
- Объём среды - 1000 мл.
- Температура - $37 \pm 2^\circ\text{C}$.
- Скорость движения - 30 ± 2 цикла/мин.

Кинетику высвобождения АФС из таблеток ПМК, таблеток ЛН и МУ с пролонгированным высвобождением изучали на приборе DS-8000 (LabIndia, Индия) типа II («Лопастная мешалка») (рис. 2).

Определение проводили при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение до 8 ч. В качестве сред растворения использовали воду очищенную, кислоту хлористоводородную 0,1 М (рН 1,2), кислоту хлористоводородную 0,01 М (рН 2,0), раствор натрия гидрокарбоната 1,5% (рН 7,4).

- Скорость перемешивания - 50 об/мин.
- Объём среды растворения - 900 мл.

• Аналитический метод количественного определения - спектрофотометрический.

Таблетки-ядра также оценивали по показателям: «внешний вид», «прочность на сжатие», «средняя масса», «содержание лекарственного вещества».

Для таблеток АФС ПМК установлено, что при увеличении концентрации гранулирующих растворов поливинилпирролидона более 10%, растворов метилцеллюлозы более 2% и клейстера крахмального более 5% время распадаемости превышает 15 мин.

Наилучшими свойствами (внешний вид, прочность, распадаемость) обладали таблетки с АФС ПМК, в состав которых были введены Полипласдон® XL-10, твин-80 и целлюлоза микрокристаллическая.

Для таблеток АФС ПМК немедленного высвобождения на результаты

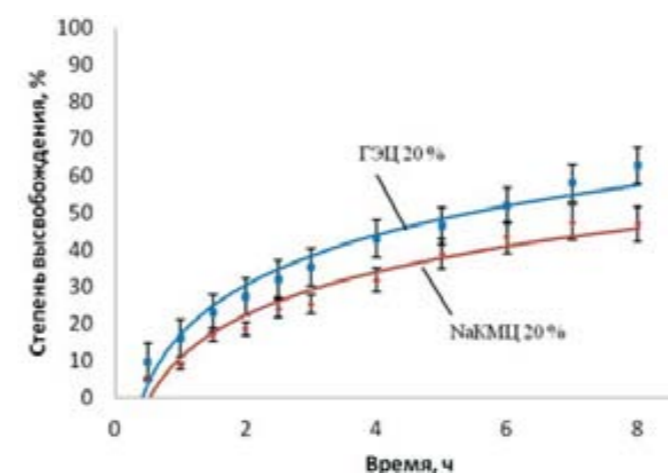


Рис. 6: Влияние типа пролонгирующего полимера на кинетику высвобождения метилурацила

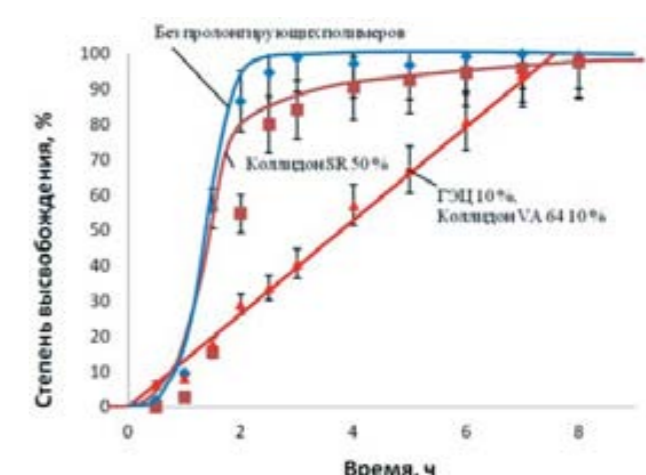


Рис. 7: Влияние вида и концентрации полимеров в составе таблеток на кинетику высвобождения лорноксикама

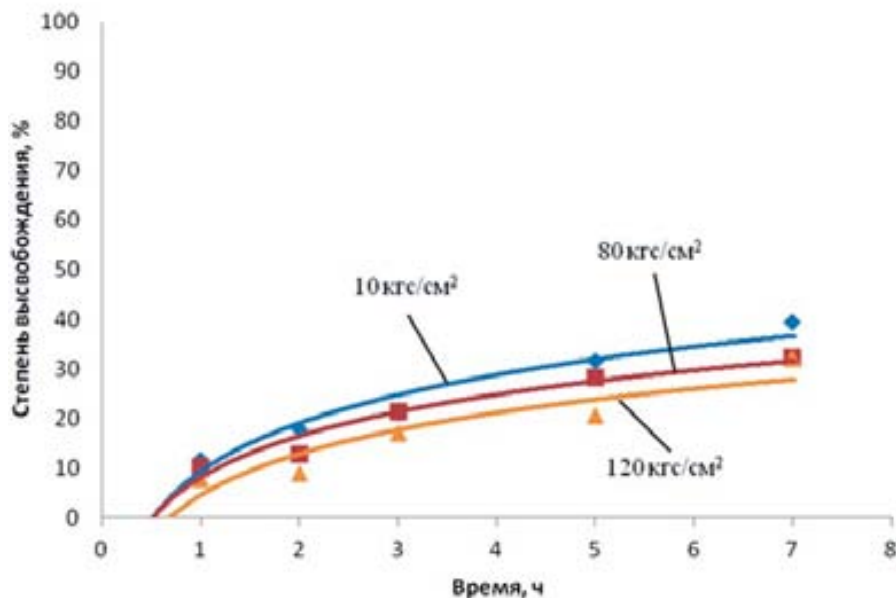


Рис. 8: Влияние величины давления таблеток на кинетику высвобождения метилурацила

тестов “Распадаемость” и “Растворение” оказывает влияние нанесение покрытия, поэтому целесообразным является сравнительное изучение этих характеристик для таблеток-ядер и таблеток, покрытых оболочкой.

Для нанесения оболочки на таблетку-ядро была выбрана система плёночного покрытия ADVANTIA® Preferred HS, которая представляет собой готовую порошковую смесь, составленную на основе комбинации ГПМЦ, титана диоксида и пластификаторов триацетина и твина-80. Перед покрытием порошок диспергировали в воде в концентрации 5-15% и наносили суспензию распылением на таблетки-ядра в установке псевдооживленного слоя STREA-1™ (AEROMATIC, Швейцария).

Сравнительное изучение скорости высвобождения АФС ПМК из таблеток-ядер выбранного состава и таблеток, покрытых оболочкой, показало, что в обоих случаях менее чем за 45 мин во всех средах в среду растворения переходит не менее 85% ДВ. Скорость и степень высвобождения оказались одного порядка в трёх изученных средах при различных значениях pH (рис. 3, 4).

Присутствие оболочки замедляло высвобождение АФС ПМК из таблеток в первые 15 мин, что связано с растворением самой оболочки. В дальнейшем характер кривой высвобождения был аналогичен кривой для таблеток-ядер. Таким образом, нанесение оболочки из композиции ADVANTIA®

Preferred HS в определённом технологическом режиме не ухудшает биофармацевтических свойств таблеток на основе АФС ПМК.

Для таблеток модифицированного высвобождения растворение изучали в нескольких точках контроля, причём в таких, которые являются достаточно характерными для выбранной ЛФ.

Изучение кинетики высвобождения пролонгированных таблеток ЛН и МУ показало, что вид пролонгирующего полимера и его количество в таблетке оказывают выраженное влияние на скорость и степень высвобождения этих АФС.

ГЭЦ обладает заметным пролонгирующим действием при содержании в смеси в количестве от 5% и более. Так, вариант, содержащий 5% ГЭЦ, через 3 ч высвобождал около 50% МУ, а через 8 ч – не более 80%.

Увеличение относительного содержания ГЭЦ в составе таблеток до 10% приводило к уменьшению скорости высвобождения МУ: этот вариант через 3 часа проведения испытания высвобождал около 30% МУ и не более 60% через 8 ч. При этом дальнейшее увеличение относительного содержания полимера до 40% не оказывало заметного влияния на скорость высвобождения МУ (рис. 5).

На-КМЦ, вносимая в сухом виде, обладала большими замедляющими свойствами по сравнению с ГЭЦ и высвобождала МУ на 30-50% медленнее (рис. 6).

Введение в состав таблеток 10% Коллидона® VA-64 и 10% ГЭЦ позволило добиться равномерного, практически линейного высвобождения ЛН, причём в оптимальных композициях за 8 ч высвобождалось около 95% ДВ (рис. 7).

При исследовании влияния величины давления прессования на скорость высвобождения ДВ из таблеток было установлено, что для таблеток АФС ПМК немедленного высвобождения с крахмалом картофельным подсушенным в качестве дезинтегранта увеличение давления прессования с 20 до 120 кгс/см² увеличивало время распадаемости с 23,0±0,3 до 29,2±0,3 мин. В случае применения Полипласдона® XL-10 повышение времени их распадаемости было выражено в меньшей степени - с 8,3±0,3 до 9,9±0,4 мин.

Для пролонгированных таблеток с МУ увеличение давления прессования снижало скорость высвобождения, хотя и в меньшей степени, поскольку растворение происходило в течение 8-10 ч, и степень высвобождения в значительной степени нивелировалась (рис. 8).

Таким образом, фактор давления прессования должен учитываться при серийном производстве таких таблеток, т.е. давление прессования таблеток АФС ПМК, а также пролонгированных таблеток необходимо задавать на определённом, предусмотренном регламентом уровне.

В результате выполненных исследований были установлены экспериментальные зависимости скорости и степени высвобождения АФС от состава и технологии как таблеток с немедленным высвобождением на основе ПМК, так и таблеток ЛН и МУ с пролонгированным высвобождением.

Использование приборов для определения распадаемости DT-1000 и растворения DS-8000 (LabIndia, Индия) позволяет адекватно и воспроизводимо оценивать in vitro фармакопейные показатели качества непокрытых, покрытых оболочкой и пролонгированных таблеток различных АФС.