

ПОЛУЧЕНИЕ «ПЛАВАЮЩИХ» ТАБЛЕТОК С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ПРОРОКСАНА

Г.О. Нифонтова^{1, 2*}, С.П. Кречетов¹, кандидат медицинских наук,
О.В. Долотова¹, кандидат химических наук, А.Р. Ахметзянова³,
И.И. Краснюк², доктор фармацевтических наук, профессор

¹Центр живых систем Московского физико-технического института;

Российская Федерация, Московская область, 141701, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9, стр. 7

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;

Российская Федерация, 119991, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

³Научно-производственный центр «Фармзащита»

Федерального медико-биологического агентства России;

Российская Федерация, Московская область, 141402, г. Химки, Вашутинское шоссе, д. 11

Введение. Неудовлетворительные технологические характеристики порошка фармацевтической субстанции (ФС) пророксана указывают на необходимость проведения ее предварительной влажной грануляции при производстве твердых лекарственных препаратов.

Цель исследования – обоснование технологии влажной грануляции для получения «плавающих» таблеток пророксана с пролонгированным высвобождением.

Материал и методы. Таблетки получали с помощью предварительной влажной грануляции ФС. Количественное определение пророксана и его примесей проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Высвобождение пророксана из таблеток оценивали по результатам испытания «Растворение». Время всплытия и плавления таблеток определяли с помощью видеозаписи.

Результаты. Таблетки, изготовленные с использованием влажного гранулята, обладают необходимой кинетикой высвобождения пророксана, но имеют неудовлетворительные характеристики плавучести (длгое всплытие и время плавления существенно короче времени полного высвобождения ФС). Увеличение содержания газообразующих агентов позволяет сократить время всплытия, но не обеспечивает оптимальной длительности плавления.

Заключение. Влажная грануляция пророксана с использованием водного раствора лимонной кислоты позволяет улучшить технологические свойства гранулята и обеспечивает стабильность ФС.

Ключевые слова: пророксан, «плавающие» таблетки, пролонгированное высвобождение, растворимость, влажная грануляция, лимонная кислота.

*E-mail: galya.nif@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря низкой растворимости и стабильности неселективного α -адреноблокатора пророксана в средах с $\text{pH} > 3,0$ актуальна разработка пероральных лекарственных препаратов (ЛП) с содержанием фармацевтической субстанции (ФС) в виде плавающих (удерживающихся) в желудке таблеток [1]. Неудовлетворительные технологические характеристики порошка пророксана (очень низкая сыпучесть) ограничивают применение прямого прессования, а также сухой грануляции, и указывают на целесообразность проведения влажной грануляции при получении таблеток. Нестабильность пророксана в водных растворах при $\text{pH} > 3,0$ требует поиска гранулирующего агента, обеспечивающего стабильность данной ФС во время грануляции [2].

Цель исследования – обоснование технологии влажной грануляции пророксана для изготовления «плавающих» таблеток с пролонгированным высвобождением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ФС пророксана гидрохлорида была получена от «Кемикал Лайн» (Россия); вспомогательные вещества: гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) Benecel K100 LV, гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) Klucel EXF от Ashland; микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) Avicel PH 102 FMC BioPolymer; натрия гидрокарбонат, лимонная кислота, 3-фенилпирролидин (3-ФП), калия хлоридот Sigma Aldrich; магния стеарат Ligamed; хлористоводородная кислота и абсолютный этанол от «Кемикал Лайн» (Россия). Для приготовления растворов и грануляции применяли воду очищенную (ФС.2.2.0020.15).

Таблетки изготавливали в соответствии с составами, приведенными в табл. 1. Для получения гранулята ФС к порошку пророксана добавляли наполнитель (МКЦ), связующее вещество (ГПЦ) и перемешивали в смесителе РМ 10 DOTТ в течение 5 мин. Затем смесь увлажняли гранулирующей жидкостью в количестве $35 \pm 5\%$ от массы смеси. Гранулят сушили при температуре 40°C до влажности не более $1,5\%$ и калибровали через сито с диаметром отверстий 1 мм. К полученному грануляту ФС добавляли матрицеобразователь – ГПМЦ Venecel K100 LV и газообразующие агенты – натрия гидрокарбонат и лимонную кислоту. Приготовленную смесь перемешивали в смесителе в течение 10 мин, после чего опудривали стеаратом магния и таблетировали на таблеточном прессе EP-1 ERWEKA, снабженным двойковыпуклым пуансоном диаметром 8 мм с радиусом кривизны 7 мм.

Влияние лимонной и хлористоводородной кислот на растворимость пророксана исследовали по методу «shake-flask». К 1,8 мл среды растворения с разным содержанием кислот добавляли по 126 мг ($3,37 \cdot 10^{-4}$ моль) пророксана. Указанное количество ФС существенно превышает необходимое для получения насыщенных растворов. Герметично закрытые образцы инкубировали при температуре 37°C и встряхивании с частотой 180 об/мин на встряхивателе KS control 3000 в течение 24 ч. После инкубации пробы помещали в прогретые до 37°C центрифужные пробирки и центрифугировали в течение 5 мин при 200 g в термостатируемых условиях. По 0,05 мл супернатанта отбирали во флаконы, содержащие 0,95 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, для количественного определения ФС. В оставшейся части образца в пробирках измеряли pH.

Для количественного определения пророксана и 3-ФП в гранулятах точную навеску гранул, содержащих около 0,010 г пророксана, растворяли в 10 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Раствор помещали на ультразвуковую баню DT 52, Bandelin electronic на 5 мин, а затем фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Количественное определение исследуемой ФС и 3-ФП проводили с помощью ВЭЖХ на хроматографе Shimadzu LC30 с диодно-матричным детектором SPD-M20A, колонкой X-Bridge C 18 (150×4,6 мм; 3,5 мкм). Применялся градиентный режим элюирования подвижной фазой, получаемой смешиванием 0,005 М раствора 1-гептилсульфоната натрия, подкисленного ортофосфорной кислотой до pH 3,0 (компонент А), и ацетонитрила (компонент Б): 0–2 мин – 5% Б, 2–7,5 мин – линейно до 40% Б; 7,5–9 мин – линейно до 95% Б; 9,0–14 мин – 95% Б. Анализ проводили при температуре колонки 27°C , скорости элюирования – 1,5 мл/мин, объеме пробы – 20 мкл, детектировании на длине волны 190 нм.

Высвобождение ФС пророксана из таблеток оценивали в испытании «Растворение», которое проводили с помощью *on-line* системы, состоящей из тестера растворения DT 820 ERWEKA с аппаратом типа «вращающаяся корзинка» и спектрофотометра UV-1800 Shimadzu, соединенных проточной системой и работающих под управлением программного обеспечения Disso.Net 2.9.0.0. Параметры проведения испытания: объем среды растворения – 750 мл, температура $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, длина волны – 325 нм; среда растворения – 50 мМ солянокислый буфер pH 1,2.

Время всплытия и плавания таблеток определяли в среде 50 мМ солянокислого буфера pH 1,2 при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ с использованием видеозаписи.

Статистическую обработку данных проводили в программе MS Office Excel 2007. Данные на рисунках представлены в виде средних значений и стандартных отклонений по трем измерениям, если не оговорено другое количество измерений. Достоверность отличий оценивали по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование при грануляции пророксана в качестве

Таблица 1

СОСТАВ ТАБЛЕТОК ПРОРОКСАНА

Ингредиент	Содержание в таблетке, мг				
	М 1	М 2	М 3	М 4	М 5
Пророксан	60,0*	60,0*	60,0*	60,0*	60,0*
МКЦ	30,0*	30,0*	30,0*	30,0*	30,0*
ГПЦ	8,5*	8,5*	8,5*	8,5*	8,5*
Гранулирующая жидкость	Вода	Абсолютный этанол	0,25 М водный раствор лимонной кислоты		
ГПМЦ Venecel K100 LV	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
Натрия гидрокарбонат	7,5	7,5	7,5	15,0	30,0
Лимонная кислота	5,5	5,5	5,5	11,0	22,0
Магния стеарат	1,7	1,7	1,7	1,9	2,3
Масса таблетки, мг	173,2	173,2	173,2	186,4	212,8

Примечание: Звездочкой отмечены ингредиенты, гранулируемые совместно с ФС.

Таблица 2

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГРАНУЛЯТОВ ФС ПРОРОКСАНА

Показатель	М 1	М 2	М 3	
Сыпучесть, г/с	5,850±0,010	5,970±0,090	5,890±0,020	
Насыпная плотность, г/см ³ :	до уплотнения	0,355±0,077	0,361±0,034	0,372±0,012
	после уплотнения	0,418±0,001	0,420±0,007	0,412±0,002

увлажняющих агентов воды и абсолютного этилового спирта позволяло получать грануляты с удовлетворительными технологическими характеристиками (табл. 2). Однако в этом случае наблюдалось достоверное увеличение содержания 3-ФП в грануляте (см. рис. 1).

Это отражает нестабильность пророксана при рН данных гранулирующих жидкостей, близких к нейтральным [1,3]. Увлажнение гранулируемой смеси 0,25 М водным раствором лимонной кислоты с рН 1,84±0,04 обеспечивало содержание примеси 3-ФП в ФС после грануляции значимо не отличающееся от такового в образце исходной ФС и удовлетворительные технологические характеристики получаемого гранулята.

В результате проведенных исследований установлено, что при закислении среды растворения с помощью лимонной кислоты наблюдалось увеличение насыщенной концентрации пророксана (см. рис. 2, а, б), а добавление с этой целью хлористоводородной кислоты сопровождалось уменьшением насыщенной концентрации ФС (см. рис. 2, б). Таким образом, помимо стабилизирующего действия, лимонная кислота оказывает солюбилизующий эффект на пророксан.

Выявленное солюбилизующее действие лимонной кислоты в отношении пророксана регистрируется и для других ФС, являющихся органическими основаниями [4, 5], что, по-видимому, отражает ее многоосновный характер. Последнее обуславливает сохранение заряда у комплекса протонированного пророксана и аниона многоосновной лимонной кис-

лоты, и обеспечивает нахождение комплекса в полярной водной среде, увеличивая определяемую суммарную концентрацию ФС. В свою очередь, нейтральный характер комплекса протонированного пророксана с анионом хлора, образующегося при добавлении хлористоводородной кислоты, приводит к выпадению

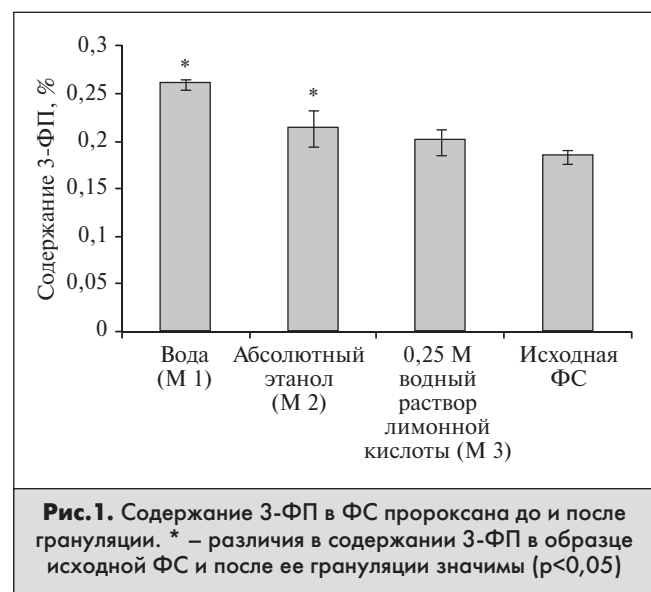


Рис. 1. Содержание 3-ФП в ФС пророксана до и после грануляции. * – различия в содержании 3-ФП в образце исходной ФС и после ее грануляции значимы ($p < 0,05$)

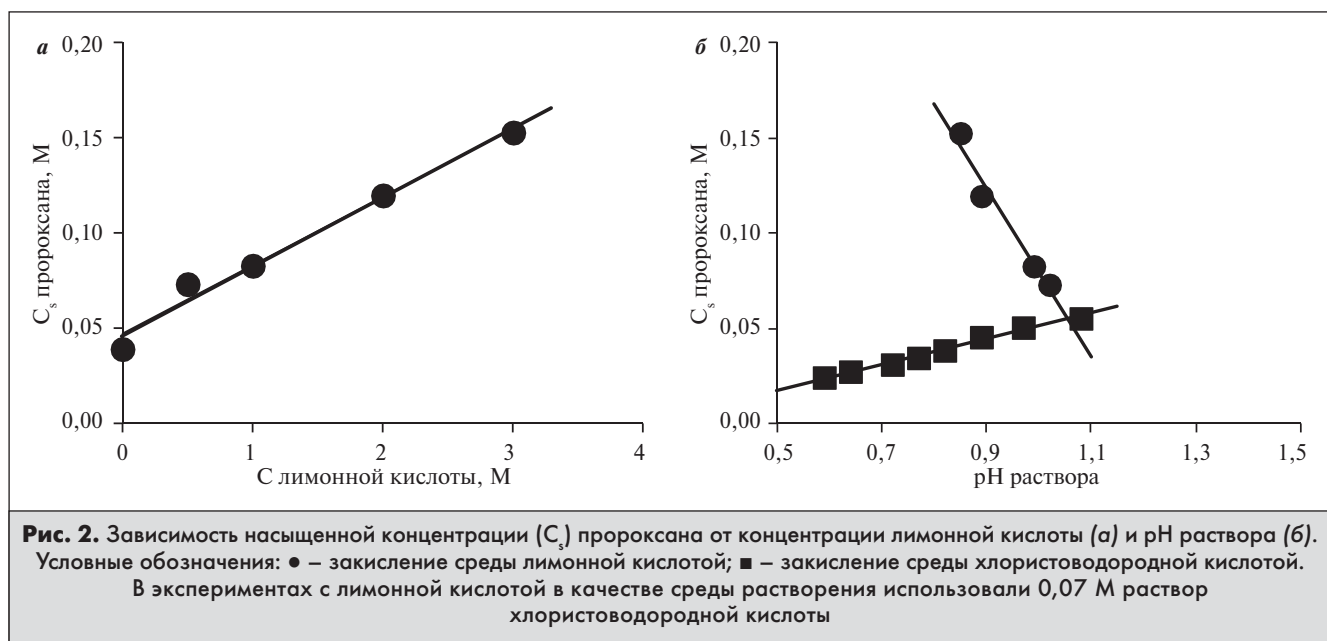


Рис. 2. Зависимость насыщенной концентрации (C_s) пророксана от концентрации лимонной кислоты (а) и рН раствора (б). Условные обозначения: ● – закисление среды лимонной кислотой; ■ – закисление среды хлористоводородной кислотой. В экспериментах с лимонной кислотой в качестве среды растворения использовали 0,07 М раствор хлористоводородной кислоты

этого комплекса в осадок в соответствии с произведением растворимости, что обеспечивает уменьшение насыщенной концентрации ФС в растворе. В целом, согласно полученным данным, в качестве гранулирующего агента для пророксана целесообразно использовать растворы лимонной кислоты, которые обеспечивают стабильность ФС при грануляции, а наличие лимонной кислоты в таблетках способствует улучшению ее растворения.

Полное высвобождение ФС пророксана из таблеток на основе составов М 1–М 3 (см. рис. 3) достигается за 6 ч, что соответствует требуемому времени высвобождения из гастроретентивных таблеток. Хотя для таблеток М 1, в составе которых гранулят ФС получен с использованием воды, интенсивность начального высвобождения ФС оказывается несколько выше, профиль высвобождения пророксана из М 1 достоверно не отличается от М 2 и М 3, содержащих гранулы пророксана, изготовленные с использованием абсолютного этилового спирта и раствора лимонной кислоты соответственно ($p > 0,05$). При этом отмечена более выраженная линейность профилей высвобождения составов М 2 и М 3 в первые часы.

Таким образом, состав М 3 обладает необходимыми кинетикой и временем полного высвобождения, а также технологическими параметрами получаемого гранулята ФС (стабильность ФС и сыпучесть), поэтому дальнейшее изучение гастроретентивных («плавающих») свойств – время всплытия и плавания – проводили для таблеток этого состава.

Согласно результатам исследования, в 50 мМ солянокислом буфере, моделирующем условия кислотности и ионного состава среды желудка (рис. 4), таблетки состава М 3 с содержанием газообразующих агентов 7,5% характеризуются длительным и

нестабильным всплыванием (более 0,5 ч) и продолжительностью плавания (менее 4 ч), существенно меньшей времени полного высвобождения ФС. Увеличение содержания газообразующих агентов в таблетках до 14,0% (состав М 4) не приводит к сокращению времени всплытия, но сопровождается уменьшением длительности плавания. Дальнейшее увеличение содержания газообразующих агентов в таблетке до 24,4% (состав М 5) способствует значительному сокращению времени всплытия до нескольких секунд ($4,2 \pm 0,1$ с). При этом время плавания таблеток этого состава уменьшается до 30 мин из-за разрыхления формирующейся матрицы интенсивно образующимся углекислым газом и, как следствие, ее неспособностью удерживать пузырьки газа.

Таким образом, увеличение газообразующих агентов в таблетке, содержащей гранулы пророксана, позволяет сократить только время всплытия. Однако несоответствие времени их плавания времени полного высвобождения ФС требует проведения специальных исследований по оптимизации технологии изготовления разрабатываемых «плавающих» таблеток пророксана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что использование влажной грануляции с применением ГПЦ как связующего и увлажнением смеси водным раствором лимонной кислоты позволяет обеспечить стабильность пророксана при грануляции и получить грануляты ФС с хорошими технологическими характеристиками. Таблетки, изготовленные из таких гранулятов, обладают оптимальной кинетикой высвобождения пророксана. Однако неудовлетворительные гастроретентивные свойства (время всплытия и плавания) требуют дальнейших исследований

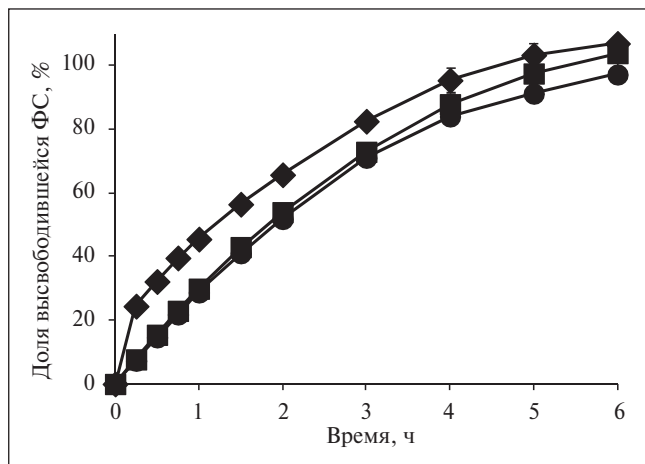


Рис. 3. Профили высвобождения пророксана из таблеток (количество измерений $n=6$). Условные обозначения: \blacklozenge – М 1; \blacksquare – М 2; \bullet – М 3

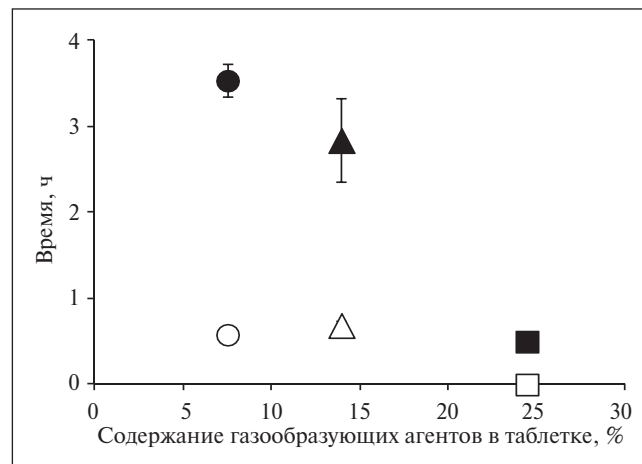


Рис. 4. Характеристики плавучести таблеток пророксана. Условные обозначения: время всплытия: \circ – М 3, \triangle – М 4, \square – М 5; время плавания \bullet – М 3, \blacktriangle – М 4, \blacksquare – М 5

ПО ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕННЫХ ТАБЛЕТОК.

* * *

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (договор № 02.G25.31.0001) в рамках реализации Постановления Правительства РФ № 218 от 09.04.2010 г.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нифонтова Г.О., Кречетов С.П., Долотова О.В., Коростылев Е.В., Ахметзянова А.Р., Краснюк И.И. Разработка состава и изучение высвобождения пророксана из таблеток пролонгированного действия. Фармация, 2016; 8; (Nifontova G.O., Krechetov S.P., Dolotova O.V., Korostylev E.V., Ahmetzjanova A.R., Krasnjuk I.I.

Development of composition and study of proroksana release tablets prolonged action. Farmatsiya, 2016; 8) (in Russian).

2. Hijrter D., Dressman J.B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. Adv. Drug Deliv. Rev., 1997; 25: 3–14.

3. Morrison R.T., Boyd R.N. Organic Chemistry. Boston: Allyn and Bacon, 1973; 1434.

4. Parikh T., Sadhu H.K., Talele T.T., Serajuddin A.T.M. Characterization of solid dispersion of itraconazole prepared by solubilization in concentrated aqueous solutions of weak organic acids and drying. Pharm. Res., 2016; 33:1456–71.

5. Shah N., Sandhu H., Duk Soon Choi, H. Chokshi, Malick A.W. Amorphous Solid Dispersions: Theory and Practice. New Jersey: Springer, 699.

Поступила 28 октября 2016 г.

TO PREPARE FLOATING EXTENDED-RELEASE PROROXANE TABLETS

G.O. Nifontova^{1,2}, S.P. Krechetov¹, MD; O.V. Dolotova¹, PhD; A.R. Akhmetzyanova³; Professor I.I. Krasnyuk², PhD

¹Center of Living Systems, Moscow Institute of Physics and Technology; 9, Institutsky Lane, Build. 7, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141701, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russian Federation;

³Farmzashchita (Pharmprotection) Research-and-Production Center, Federal Biomedical Agency of Russia; 11, Vashutinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region 141402, Russian Federation

SUMMARY

Introduction. The unsatisfactory technological characteristics of powder of the pharmaceutical substance (PS) proroxane indicate that the latter should undergo wet granulation when solid dosage forms are manufactured.

Objective: to substantiate wet granulation technology to obtain floating extended-release proroxane tablets.

Material and methods. The tablets were obtained by wet pregranulation of the PS. Proroxane and its impurities were quantified using high performance liquid chromatography. The release of proroxane from tablets was assessed from dissolution test results. The time of tablet floating lag-time and floating was determined using video recordings.

Results. The tablets manufactured using wet granular materials have required proroxane release kinetics, but have poor floatability (the long-term emergence of tablets and the time of their floating is substantially shorter than that of full PS release). The elevated levels of gas-forming agents make it possible to reduce the time of emergence, but to fail to ensure optimal floating duration.

Conclusion. Wet granulation of proroxane using an aqueous solution of citric acid improves the technological properties of a granular material and ensures PS stability.

Key words: proroxane, floating tablets, extended release, solubility, wet granulation, citric acid.