

© Коллектив авторов, 2017

А. В. Сон, Н. И. Филиппова, В. А. Вайнштейн

РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРОФИЛЯ РАСТВОРЕНИЯ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК ПАРАЦЕТАМОЛА НА ОСНОВЕ КАРБОМЕРОВ

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, тел.: 8 (812) 234-57-29; e-mail: mrandreson@mail.ru; моб. тел.: 8-904-637-00-52.

Представлены результаты экспериментов по регулированию высвобождения парацетамола из матричных таблеток с использованием в качестве пролонгирующего полимера сшитой (cross-linked) полиакриловой кислоты Carbopol® Ultrez 21. Исследовано влияние ряда факторов на кинетику высвобождения парацетамола, таких как технология таблеток, вид щелочного агента, а также соотношение карбопола и щелочного агента. Установлено, что лучшей возможностью регулирования высвобождения обладают матрицы, полученные методом влажной грануляции. Соотношение карбопола и щелочного агента и их относительное количество также позволяет регулировать скорость высвобождения лекарственных веществ.

Ключевые слова: карбомер; карбопол; полиакриловая кислота; парацетамол; *N*-метилглюкозамин; лизин; матричные таблетки; профиль растворения; пролонгирующие полимеры.

Получение матричных таблеток наиболее часто используется при создании пероральных лекарственных форм с регулируемым высвобождением. Пролонгирующий эффект при высвобождении активной фармацевтической субстанции (АФС), обеспечивается введением в состав матрицы полимеров, например, производных целлюлозы, альгинатов, ксантановой камеди и др. [1]. При контакте с водой эти полимеры набухают с образованием геля, который тормозит высвобождение действующего вещества.

Карбополы (КП) — торговая марка карбомеров, представляющих собой макромолекулы полиакриловой кислоты, поперечно сшитые полиалкильными эфирами сахаров или полиспиртов [2]. КП нашли широкое применение в косметической и фармацевтической промышленности, где их используют в качестве гелеобразователей, загустителей и стабилизаторов.

Достоинствами КП являются высокая вязкость при низких концентрациях, термическая и микробиологическая устойчивость, стабильность при хранении. Однако их использование для замедления высвобождения лекарственных веществ из пероральных лекарственных форм встречается редко; потенциал такого применения изучен недостаточно.

Отличительной особенностью КП является то, что вязкость их растворов сильно зависит от pH среды. КП являются слабыми кислотами (рKa 4,8) и при диспергировании в воде образуют маловязкие суспензии. При нейтрализации суспензии карбоксильные группы ионизируются, вокруг карбоксильных групп образуются гидратные оболочки, и суспензия превращается в высоковязкий гель рис. 1.

Для нейтрализации КП используются различные щелочные агенты, в том числе аминокислоты.

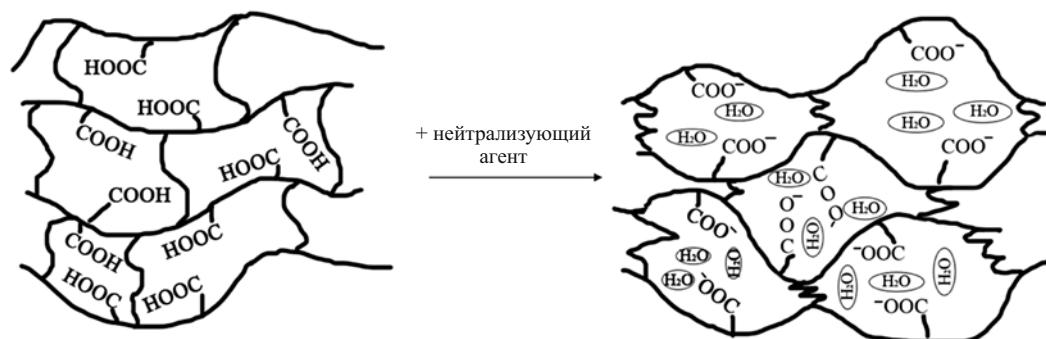


Рис. 1. Схема нейтрализации макромолекулы КП

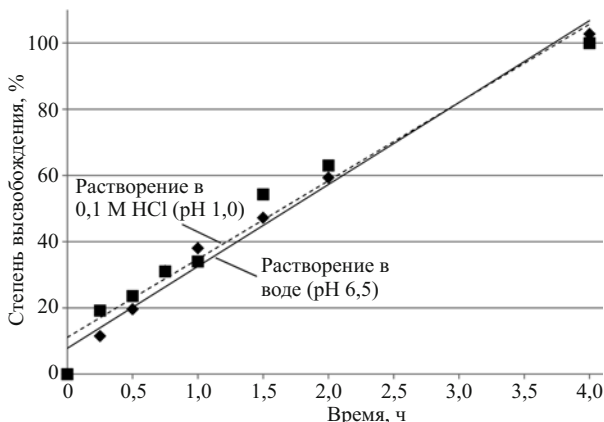


Рис. 2. Кинетика высвобождения I из таблеток, полученных влажным гранулированием (вариант 4, табл. 2).

В качестве действующего лекарственного вещества для изучения пролонгирующего действия КП выбран широко распространенный нестероидный противовоспалительный препарат парацетамол.

Парацетамол (I, ацетаминофен) в связи с наличием фенольной группы обладает определенными побочными эффектами — местно-раздражающим воздействием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), диспептическими явлениями и вероятностью развития гастрита. Возможным способом снижения раздражающего действия I на ЖКТ может оказаться замедление его высвобождения в начальный период времени [3].

Целью настоящей работы является исследование возможности регулирования высвобождения I путем создания матричных таблеток с использованием карбопола в качестве пролонгирующего полимера.

Экспериментальная часть

В опытах использовали субстанцию I (Zhengzhou Sino Chemical Co., Ltd., 99,89 %, ФС 42-0268-07) [4]. В качестве вспомогательных веществ выбраны микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ); лактозы моногидрат

Таблица 1

Параметры проведения теста “Растворение”	
Параметр	Значение
Тип аппарата	Вращающаяся корзинка
Скорость вращения мешалки, об/мин	100
Продолжительность опыта, ч	4
Температура среды для растворения, °С	37
Объем среды для растворения, мл	500
Среда для растворения	Вода очищенная или кислота хлористоводородная 0,1 М
Фильтр	Millex 0,45 мкм
Метод количественного определения	УФ спектрометрия при 243 нм

рат (молочный сахар); КП Carbopol® Ultrez 21; стеарат кальция; нейтрализующие агенты: лизин и N-метилглюкозамин (II).

Методика выполнения теста “Растворение”. Исследование кинетики высвобождения действующих веществ осуществляли согласно ОФС 1.4.2.0014.15 “Растворение для твердых дозированных лекарственных форм” [5] с параметрами, указанными в табл. 1.

Составы опытных образцов таблеток I приведены в табл. 2.

Таблетки парацетамола получали 3 способами.

1. Сухое гранулирование (табл. 2, варианты 1 – 3).

При этом способе все ингредиенты, включая КП и нейтрализующий агент, вносят в состав в сухом виде. Нейтрализация КП с образованием геля будет происходить лишь в процессе растворения готовой таблетки в водной среде.

Методика. Навески сухих порошков, кроме стеарата кальция, рассчитанные на общую массу таблеток 20 г (50 шт таблеток со средней массой 0,400 г), смешивали в ступке. Смесь брикетировали в таблетки диаметром 12 мм. Брикет протирала через сито с размером отверстий 1 мм. Сухой гранулят опудривали стеаратом кальция и прессовали таблетки диаметром

Таблица 2

Составы опытных образцов таблеток парацетамола, 200 мг

Состав образца	Способ получения таблеток										
	1. Сухая грануляция				2. Влажная грануляция с использованием воды в качестве гранулирующей жидкости					3. Влажная грануляция гелем карбопола	
№ варианта	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ингредиенты, %:											
Субстанция I	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
МКЦ	20,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Лактозы моногидрат	29,00	32,00	32,00	32,00	32,00	30,25	30,25	26,50	26,50	32,00	32,00
КП “Ультрез”	-	0,50	0,50	0,50	0,50	1,25	1,25	2,50	2,50	0,50	0,50
Лизин	-	1,50	-	1,50	-	2,50	-	5,00	-	1,50	-
Субстанция II	-	-	1,50	-	1,50	-	2,50	-	5,00	-	1,50
Стеарат кальция	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Итого	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

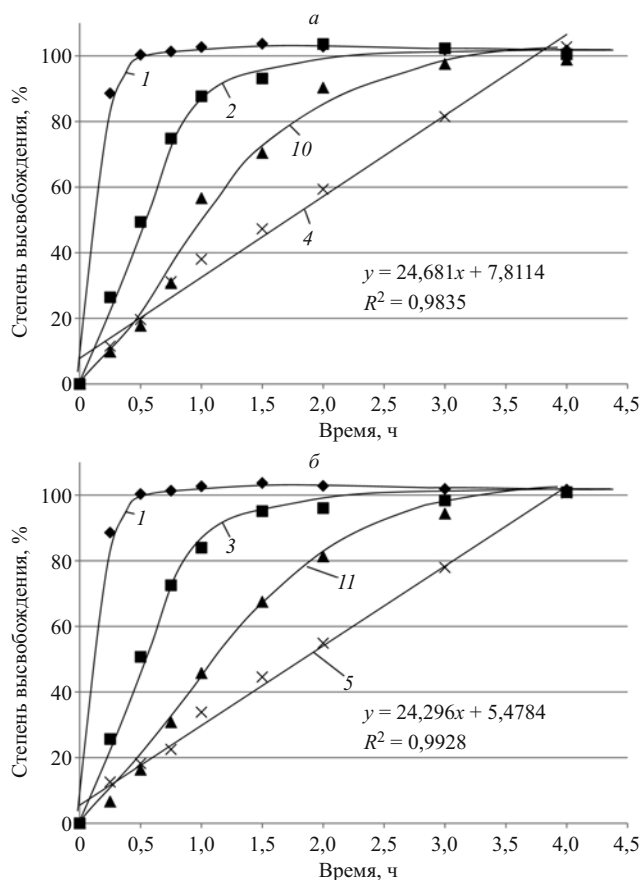


Рис. 3. Высвобождение I из таблеток в зависимости от способа введения КП. Таблетки I 200 мг; а — щелочной агент лизин; б — щелочной агент II. Состав вариантов указан в табл. 2. 1 — без КП и щелочного агента; 2 и 3 — сухое гранулирование (брикетирование); 4 и 5 — влажное гранулирование сухой смеси водой; 10 и 11 — влажное гранулирование гелем КП.

10 мм и массой 400 мг. Расчетное содержание I в таблетке 200 мг.

2. Влажное гранулирование с использованием воды в качестве увлажнителя (табл. 2, варианты 4 – 9).

При этом способе все ингредиенты, включая КП и нейтрализующий агент, вносят в состав в сухом виде. Нейтрализация КП с образованием геля происходит в процессе увлажнения смеси водой и влажного гранулирования.

Методика. Навески сухих порошков, кроме стеарата кальция, рассчитанные на общую массу таблеток 20 г, смешивали в ступке. Сухую смесь увлажняли около 10 мл воды очищенной, перемешивали до получения однородной массы. Массу протирали через сито 2 мм и высушивали в сушильном шкафу при температуре 75 °С в течение 1 ч; сухой гранулят протирали через сито с размером отверстий 1 мм. Калиброванный гранулят опудривали стеаратом кальция и прессовали таблетки диаметром 10 мм и массой 400 мг. Расчетное содержание парацетамола в таблетке 200 мг.

3. Влажное гранулирование готовым водным гелем КП (табл. 2, варианты 10 и 11).

При этом способе все ингредиенты, кроме гелеобразователей, смешиваются. Нейтрализацию КП с об-

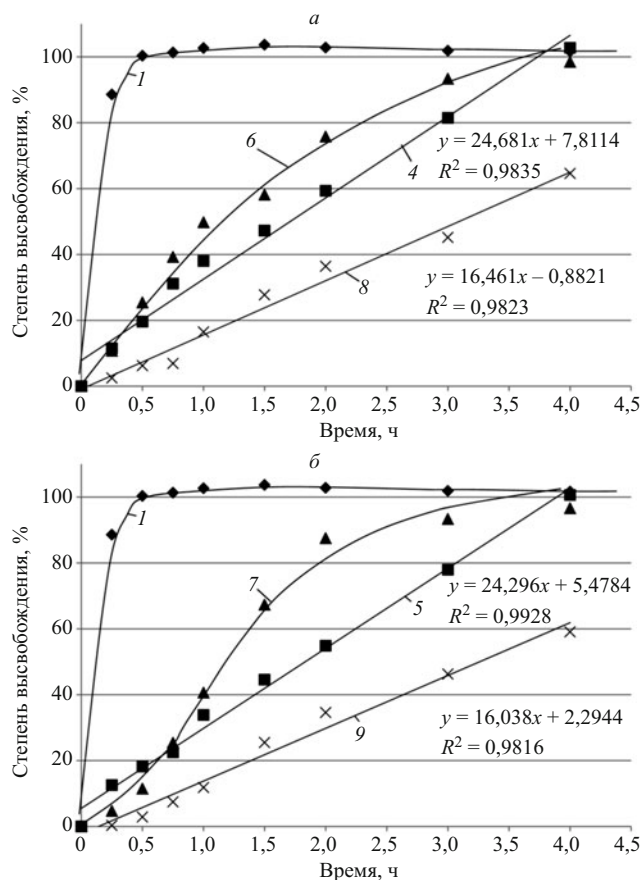


Рис. 4. Высвобождение I из таблеток в зависимости от относительного количества КП. Состав вариантов указан в табл. 2. Таблетки I 200 мг; а — щелочной агент лизин; б — щелочной агент II. 1 — без КП и щелочного агента; 4 – 0,5 % КП, 1,5 % лизина; 6 – 1,25 % КП, 2,5 % лизина; 8 – 2,5 % КП, 5,0 % лизина; 5 – 0,5 % КП, 1,5 % II; 7 – 1,25 % КП, 2,5 % II; 9 – 2,5 % КП,

разованием геля производят предварительно и увлажняют смесь водным гелем КП.

Для получения таблеток по схеме 3 предварительно готовили 2 % гели КП, нейтрализованные II и лизином, в соответствии с составами, приведёнными в табл. 3.

В стакан вместимостью 50 мл вносили 0,4 г КП, добавляли 10 – 12 мл воды и тщательно перемешивали смесь до получения однородной суспензии. Отдельно в оставшемся количестве воды растворяли 1,2 г лизина или 1,2 г II. Затем, при перемешивании, приливали раствор лизина или II к суспензии КП и перемешивали образовавшийся гель до однородности.

Навески сухих порошков, кроме КП, лизина или II и стеарата кальция, рассчитанные на общую массу таблеток 20 г, смешивали в ступке. Сухую смесь увлажняли около 10 мл геля КП, перемешивали до получения однородной массы. Массу протирали через сито 2 мм и сушили в сушильном шкафу при температуре 75 °С в течение 1 ч; сухой гранулят протирали через сито с размером отверстий 1 мм. Калиброванный гранулят опудривали стеаратом кальция и прессовали таблетки диаметром 10 мм и массой 400 мг. Расчетное содержание I в таблетке — 200 мг.

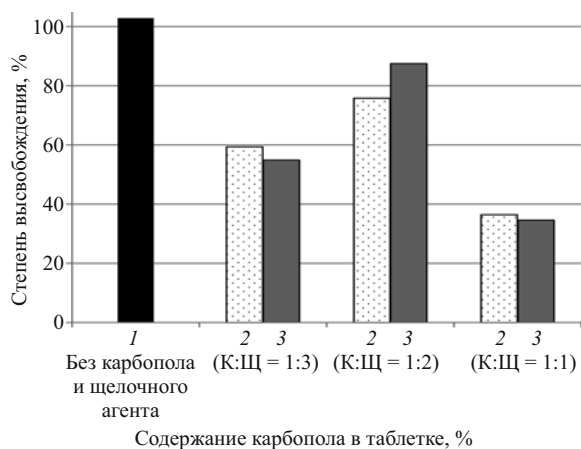


Рис. 5. Степень высвобождения I из таблеток 200 мг в течение 2 ч в зависимости от относительного содержания КП (на рисунке К = КП): 1 – % высвобождения на 2 ч без К и Щ; 2 – % высвобождения на 2 ч лизин; 3 – % высвобождения на 2 ч П.

Профиль растворения таблеток с I изучали с использованием в качестве среды для растворения воды очищенной (рН 6,5) и раствора хлористоводородной кислоты (рН 1,0) (рис. 2). Следует отметить линейный характер профиля высвобождения в течение 4 ч, идентичный при обоих значениях рН среды. Таким образом, в качестве среды для растворения для исследования кинетики высвобождения I выбрали воду очищенную.

Высвобождение I из таблеток существенно зависит от технологии их получения, т.е. от способа внесения полимера при одинаковом составе таблетки.

На рис. 3 представлена кинетика высвобождения I из вариантов с нейтрализацией лизином (рис. 3, а) и нейтрализацией П (рис. 3, б), полученных по разной технологии. Вариант 1, который не содержит КП, растворяется менее чем за 20 мин.

Таблетки, полученные методом сухого гранулирования (рис. 3, кривые 2 и 3), высвобождают около 100 % парацетамола уже через 2 ч. Сравнительно слабое удерживающее действие полимера объясняется тем, что в этом случае нейтрализация КП происходит только при контакте таблетки с водой во время ее растворения. Одновременно идет процесс распада таблетки, что в целом сокращает время задержки высвобождения I.

Таблетки, полученные методом влажного гранулирования с использованием в качестве увлажнителя

водного геля КП (вариант 10, 11), независимо от вида нейтрализующего агента, высвобождают около 80 % I через 2 ч, причем профиль растворения имеет нелинейный характер.

Технология влажного гранулирования водой имеет преимущества по сравнению с увлажнением предварительно приготовленным водным гелем, так как позволяет добиться более равномерного высвобождения при одинаковом составе. Варианты 4 и 5, полученные методом влажного гранулирования сухой смеси водой, равномерно высвобождают I в течение 4 ч. Линейный характер кинетики наиболее удобен для уверенного регулирования высвобождения активного вещества из таблетки.

Более выраженные пролонгирующие свойства матриц, полученных методом влажного гранулирования, вероятно, связаны с тем, что во время увлажнения таблетной массы происходит нейтрализация и набухание КП. В результате полученные таблетки содержат нейтрализованный КП, который при контакте с водой сразу набухает и тормозит высвобождение действующего вещества.

Технология с увлажнением готовым гелем КП является более сложной по сравнению с увлажнением водой, так как требует дополнительной стадии приготовления увлажнителя, а также ограничивает количество КП, которое можно ввести в состав в виде геля из-за его высокой вязкости. Профиль высвобождения в этом случае имеет нелинейный характер, что затрудняет предсказуемость действия препарата.

Исходя из вышесказанного, для дальнейших экспериментов выбрана технология влажного гранулирования сухой смеси компонентов с использованием воды очищенной в качестве увлажнителя.

В последующих экспериментах изучено влияние относительного количества КП в составе таблетки на характер высвобождения I (рис. 4).

Увеличение относительного содержания КП от 0,5 до 2,5 % приводит к замедлению высвобождения. При этом характеры высвобождения при использовании обоих исследованных щелочных агентов — лизина и П — достаточно близки.

Однако оказалось, что на кинетику высвобождения I влияет не только относительное содержание КП, но и соотношение КП и щелочного агента.

Варианты 4 и 5, содержащие 0,5 % КП и 1,5 % щелочного агента (Щ) (соотношение КП:Щ = 1:3), высвобождают I достоверно медленнее, чем варианты 6 и 7, содержащие 1,25 % КП (соотношение КП:Щ = 1:2), несмотря на большее содержание КП.

По-видимому, при увеличении доли щелочного агента нейтрализация КП происходит быстрее и более полно, что ускоряет создание задерживающей гелевой сетки. При содержании КП 2,5 % (варианты 8 и 9) высвобождение снова замедляется в связи с существенным избытком полимера в матрице.

На примере I установлено, что карбомеры являются удобными и эффективными ингредиентами для замедления высвобождения активных фармацевтических

Таблица 3

Составы гранулирующих водных гелей карбопола для получения таблеток по схеме 3

Ингредиенты, г	2 % гель	
	1	2
КП Ультрез 21	0,4	0,4
Лизин	1,2	-
П	-	1,2
Вода	18,4	18,4
Итого	20	20

субстанций, способных вызывать нежелательные побочные действия при воздействии высоких концентраций на слизистую оболочку ЖКТ.

Для пролонгации высвобождения до 2–4 ч достаточно введения 0,5–1,5 % КП в таблетную массу. Профиль растворения пролонгированных таблеток с КП существенно зависит от соотношения КП и нейтрализующего щелочного агента и от технологии получения: наиболее равномерное высвобождение достигается при гранулировании сухой смеси лекарственных и вспомогательных ингредиентов водой с последующим высушиванием, калибровкой, опудриванием и прессованием.

Введение КП в таблетку хорошо сочетается с использованием традиционных вспомогательных веществ: лактозы, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, стеаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn (eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK (2009).
2. [электронный ресурс]: Carbopol[®] Ultrez 21 Polymer; Technical Data Sheet; Edition: November 6, 2002. Режим доступа: <http://www.lubrizol.com/Personal-Care/Documents/Technical-Data-Sheets/TDS-297-Carbopol%C2%AE-Ultrez-21-Polymer.pdf> (дата обращения 15.08.2014).
3. [электронный ресурс]: Парацетамол, инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: <http://medi.ru/doc/x0074.htm> (дата обращения 15.08.2014).
4. ФС 42-0268-07. Парацетамол. Субстанция — порошок. Введ. 2007-10-06. Изд-во стандартов, Москва (2006).
5. *Государственная Фармакопея Российской Федерации*, 13 изд., Медицина, Москва (2015), т. 2, сс. 225–243.

Поступила 15.09.14

CONTROLLED PROFILE OF PARACETAMOL RELEASE FROM MATRIX TABLETS BASED ON CARBOMERS

A. V. Son*, N. I. Filippova, and V. A. Vainshtein

St. Petersburg State Chemico-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, 197336 Russia

* e-mail: mrandreson@mail.ru

Results of experiments on the controlled release of paracetamol (acetaminophen) from polymer matrix tablets with crosslinked polyacrylic acid Carbopol[®] Ultrez 21 are presented. The effects of several factors such as tablet technology, type of alkaline agent, and the ratio of Carbopol to alkaline agent on the drug release kinetics have been studied. It is established that the best possibility of adjusting the drug release is achieved with polymer matrices obtained by wet granulation. The ratio of Carbopol to alkaline agent and their relative amounts in composition also allow the rate of drug release to be adjusted.

Keywords: carbomers; Carbopol; polyacrylic acid; paracetamol; N-methylglucosamine; lysine; matrix tablets; dissolution profile; release-prolonging polymers.