

Г. О. Нифонтова^{1, 2*}, С. П. Кречетов¹, О. В. Долотова¹, С. Р. Буюкли¹,
А. Р. Ахметзянова³, И. И. Краснюк²

ГРАНУЛЯЦИЯ ГАЗООБРАЗУЮЩИХ ИНГРЕДИЕНТОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ПЛАВУЧЕСТИ ГАСТРОРЕТЕНТИВНЫХ ТАБЛЕТОК С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ПРОРОКСАНА

¹ Физтех-школа биологической и медицинской физики МФТИ, Россия, 141700, Долгопрудный.

² ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Россия, 119991, Москва; e-mail: galya.nif@yandex.ru

³ ФГУП НПЦ “Фармзащита” ФМБА России, Россия, 141402, Химки.

Приведены результаты исследований по обоснованию технологии производства перорального лекарственного препарата неселективного α -адреноблокатора пророксана в форме плавающих таблеток с пролонгированным высвобождением на основе гидрофильной матрицы. Показано, что влажная грануляция газообразующих ингредиентов с матрицеобразователем позволяет получить таблетки с необходимыми временем всплытия, продолжительностью плавания и требуемой кинетикой высвобождения пророксана.

Ключевые слова: гидрофильная матрица; пророксан; пролонгированное высвобождение; гастроретентивные свойства; влажная грануляция.

Разработка лекарственных препаратов (ЛП) в виде таблеток с гастроретентивными свойствами является одним из способов, позволяющих повысить эффективность всасывания при пероральном применении фармацевтических субстанций (ФС), которые представляют собой органические основания [1]. Неселективный α -адреноблокатор пророксана гидрохлорид характеризуется не только пониженной растворимостью, но и нестабильностью в средах с рН, соответствующих кишечному отделу пищеварительного тракта [2]. Поэтому среда желудка является оптимальной зоной всасывания пероральных ЛП, содержащих данную ФС.

В ранее проведенных исследованиях [3] установлено, что на основе гидрофильного матрицеобразователя гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и газообразующего агента гидрокарбоната натрия прямым прессованием могут быть изготовлены плавающие таблетки с оптимальной длительностью пролонгированного высвобождения пророксана. Однако они характеризуются длительным и нестабильным всплытием, а время их плавания оказывается существенно короче времени полного высвобождения ФС, что повышает вероятность преждевременного заброса таблетки в кишечник. Целью данного исследования является разработка технологии изготовления плавающих таблеток на основе ГПМЦ с пролонгированным высвобождением пророксана и оптимальными гастроретентивными свойствами (временем всплытия и плавания).

Экспериментальная часть

ФС пророксана гидрохлорида получена от “КемикалЛайн”, Россия; ГПМЦ Venecel K100 LV, гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) Klucel EXF от Ashland, США; микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) Avicel PH 102 от FMC BioPolymer, Бельгия; этилцеллюлоза (ЭЦ), натрия гидрокарбонат, лимонная кислота, 3-фенилпирролидин (3-ФП), калия хлорид от Sigma Aldrich, США; магния стеарат Ligamed от Peter

Greven GmbH&Co, Германия; хлористоводородная кислота от AppliChem GmbH&Co, Германия и абсолютный этанол (99,8 %) от “КемикалЛайн”, Россия.

Влажную грануляцию проводили на лабораторном смесителе-грануляторе с высоким напряжением сдвига TMG Glatt (Германия). При использовании в качестве гранулирующей жидкости этанола и растворов на его основе рабочую камеру гранулятора перед началом работ заполняли газообразным азотом. Грануляты протирали через сито с диаметром отверстий 1 мм, а затем сушили при 40 °С до влажности не более 1,5 % и калибровали через сито с тем же диаметром отверстий. Составы таблеток, гранулируемых смесей и используемых гранулирующих агентов приведены в табл. 1 и 2.

Таблетуемые смеси получали перемешиванием в смесителе PM 10 DOTT. BONAPACE & CO (Италия) в течение 10 мин, после чего их опудривали стеаратом магния и таблетировали на таблеточном прессе EP-1 ERWEKA (Германия), снабженным двояковыпуклым пуансоном диаметром 8 мм с радиусом кривизны 7 мм. Усилие прессования составляло 200 – 230 кгс за исключением экспериментов по оценке влияния прочности таблеток на их плавучесть.

Для количественного определения пророксана и 3-ФП в гранулятах навеску продукта, содержащую около 0,010 г пророксана, растворяли в 10 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Раствор помещали на ультразвуковую баню DT 52, Bandelin electronic (Германия) на 5 мин, а затем полученный раствор фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Содержание исследуемой ФС и 3-ФП в пробах анализировали с помощью ВЭЖХ на хроматографе Shimadzu LC30 (Япония) 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 сме-

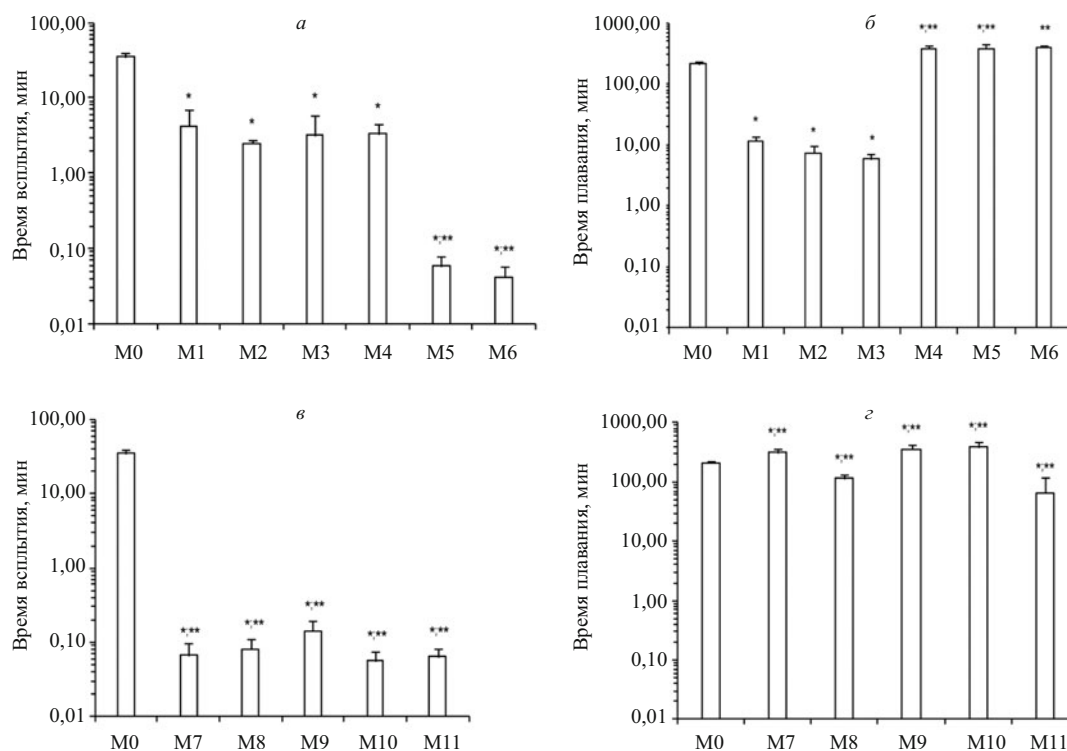


Рис. 1. Гастроретенсивные свойства таблеток пропоксана на основе гидрофильных матриц, изготовленных с помощью раздельной (а, б) и совместной (в, г) грануляции ФС и газообразующих агентов. * Отличия от M0 значимы ($p < 0,05$); ** отличия от M3 значимы ($p < 0,05$).

шиванием 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 °С, скорости элюирования 1,5 мл/мин, объеме пробы 20 мкл, детектировании при длине волны 190 нм.

Время всплытия и плавления таблеток определяли с помощью видеофиксации при $(37 \pm 0,5)$ °С в 50 мМ солянокислом буфере с pH 1,2, моделирующим среду желудка.

Набухание таблеток пропоксана в водной среде изучали с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Изображения таблеток получали с использованием настольного томографа Icon Bruker (Германия),

снабженного постоянным магнитом с индукцией поля 1 Тл. Образцы помещали в пластиковый контейнер размером 2,31 см × 2,78 см, на дне которого находились стеклянные бусины, обеспечивающие смачивание таблетки со всех сторон при ее погружении на дно контейнера. Таблетки инкубировали в 50 мМ солянокислом буфере в течение 7 ч при комнатной температуре 22 – 23 °С. Изображения получали при режиме T1-взвешенного сканирования в осевом сечении: времени эхо (TE) 8,5 мс; времени повторения импульса (TR) 300 мс; времени экспозиции (ТА) 2 мин 33 с 600 мс; разрешении изображения 256 × 256 пикселей; области обзора (FOV) 5,4/3,0 см; плоскостной разрешающей способности 0,211 × 0,117 мм; толщине среза 0,750 мм.

Таблица 1

Состав таблеток пропоксана

Ингредиент	Содержание ингредиента в таблетке, мг									
	M0	M1-M3	M4	M5	M6	M7***	M8***	M9***	M10***	M11***
Пророксан	60,0*	60,0*	60,0*	60,0*	60,0*	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
МКЦ	30,0*	30,0*	30,0*	30,0*	30,0*	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
ГПЦ	8,5*	8,5*	8,5*	8,5*	8,5*	18,4	18,4	18,4	18,4	18,4
ГПМЦ	60,0	60,0**	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	86,2	86,2	86,2
			+	+	+					
			26,2**	39,3**	52,4**					
Натрия гидрокарбонат	7,5	7,5**	7,5**	11,3**	15,0**	7,5	15,0	7,5	15,0	30,0
Лимонная кислота	5,5	5,5**	5,5**	8,3**	11,0**	5,5	11,0	5,5	11,0	22,0
Магния стеарат	1,7	1,7	2,1	2,3	2,5	1,8	2,0	2,1	2,2	2,5

* Ингредиенты, гранулируемые с ФС; ** ингредиенты, гранулируемые с газообразующими агентами; *** составы с совместной грануляцией всех ингредиентов за исключением магния стеарата.

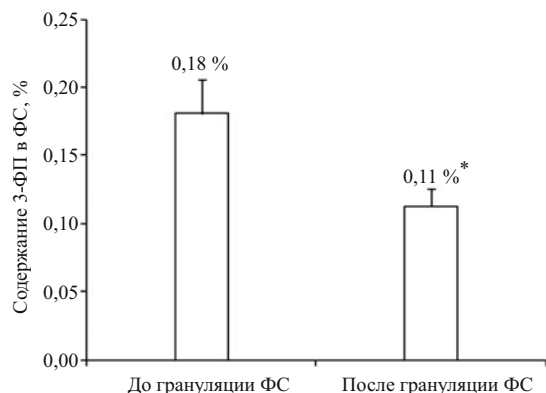


Рис. 2. Содержание 3-ФП в ФС пророксана до и после грануляции состава М7. * Отличия от образца ФС до грануляции значимы ($p < 0,05$).

Высвобождение пророксана из таблеток оценивали по результатам теста “Растворение”, проведенного с помощью on-line-системы, состоящей из тестера растворения DT 820 ERWEKA (Германия) с аппаратом типа “вращающаяся корзинка” и спектрофотометра UV-1800 Shimadzu (Япония), соединенных проточной системой и работающих под управлением программного обеспечения Disso. Net 2.9.0.0. Параметры проведения теста: объем среды растворения — 750 мл; температура — $(37 \pm 0,5)$ °С; скорость вращения корзинки — 100 об/мин; длина волны — 325 нм; среда растворения — 50 мМ солянокислый буфер с рН 1,2. Прочность таблеток измеряли на тестере прочности ERWEKA ТВН 125 (Германия).

Статистическую обработку данных проводили в программе MS Office Excel 2007. Для оценки различий средних и значимости коэффициента корреляции использовали критерии на основе *t*-статистики Стьюдента. Данные на рисунках представлены в виде средних значений и стандартных отклонений по 3 измерениям, если не оговорено другое количество измерений.

Результаты и их обсуждение

Проведенное ранее изучение свойств таблеток, полученных прессованием смесей гранулята пророксана с порошками газообразующих агентов и ГПМЦ, показало, что они характеризуются чрезмерно длительным всплыванием [2], обусловленным плохим удерживанием интенсивно образующихся пузырьков углекислого газа в формирующемся поверхностном слое геля. Это указывает на целесообразность ограничения контакта газообразующих веществ со средой растворения за счет ускоренного формирования слоя геля матрицеоб-

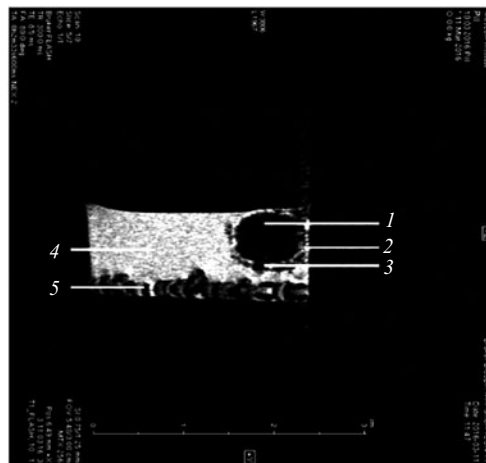


Рис. 3. Отображение структуры набухающей таблетки (состав М11) через 1 ч набухания: 1 — сухое ядро; 2 — слой сформировавшегося геля; 3 — пузырек газа; 4 — среда набухания; 5 — слой бусин.

разователя вокруг них, чему должна способствовать предварительная грануляция этих веществ с матрицеобразователем. Поскольку использование в этом случае гранулирующих жидкостей на водной основе невозможно из-за протекания реакции между увлажняемыми газообразующими агентами, то для такого способа грануляции целесообразно применение абсолютного этанола и растворов связующих на его основе.

Полученные данные показали, что таблетки, содержащие отдельно изготовленные грануляты пророксана и газообразующих агентов (составы М1 – М3), характеризуются удовлетворительным временем всплывания (рис. 1, а), которое оказывается достоверно меньше такового у образцов, изготовленных без грануляции газообразующих веществ (М0). При этом наличие связующих в гранулирующей жидкости для газообразующих агентов (составы М1 и М2) не оказывает влияния на время всплывания при сравнении с таблетками, содержащими грануляты газообразующих агентов, полученный с использованием этанола без связующих (М3). Однако достигнутое сокращение времени всплывания сопровождается неприятным уменьшением длительности плавания до значений менее 10 мин (рис. 1, б) с выраженным разрушением таблеток. Вероятно, включение всего матрицеобразователя (ГПМЦ) в гранулы с газообразующими агентами приводит к замедленному формированию целостной структуры матрицы, объединяющей гранулы с матрицеобразователем и без него, что обуславливает фраг-

Таблица 2

Используемые гранулирующие жидкости

Гранулируемые ингредиенты	Гранулирующие жидкости для состава				
	М0	М1	М2	М3-М6	М7* – М11*
ФС		0,25 М водный раствор лимонной кислоты			0,25 М раствор лимонной кислоты в этаноле
Газообразующие агенты	-	этанол + 5 % ЭЦ	этанол + 5 % ГПЦ	этанол	

* Составы гранулятов приведены в табл. 1.

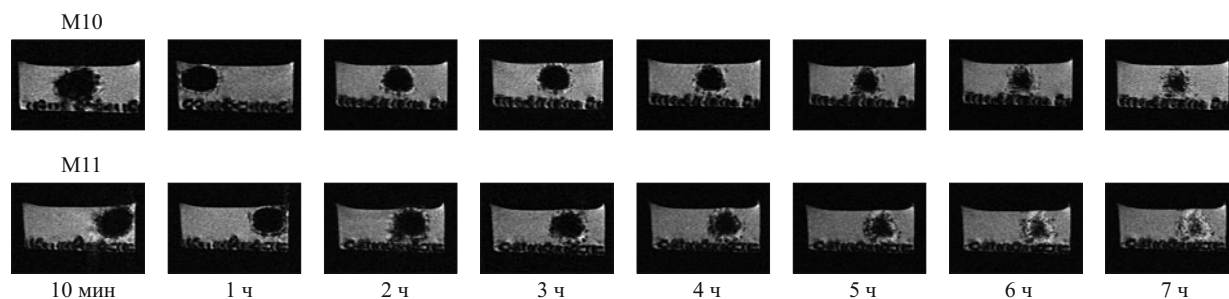


Рис. 4. МРТ-изображения таблеток пророксана на разных стадиях набухания в 50 мМ солянокислом буфере с рН 1,2.

ментацию таблетки по мере набухания гранул с газообразующими агентами.

Нахождение ГПМЦ в таблеточной массе не только в составе гранул газообразующих агентов, но и вне гранул (составы М4, М5 и М6) позволяет обеспечить сохранение целостности таблеток при набухании и их продолжительное плавание (рис. 1, а и б). Время плавания образцов М4 – М6 составляет немного более 6 ч, что соответствует требованиям к плавучести удерживаемых в желудке таблеток с пролонгированным высвобождением пророксана [2]. При этом время всплытия данных образцов не только остается на уровне такового у таблеток с полным включением матрицеобразователя в гранулы, но и становится короче при повышении содержания газообразующих агентов (М5 и М6). Таким образом, наличие в таблеточной смеси фракции ГПМЦ, набухающей вокруг всех гранул, включая не содержащие матрицеобразователя, обеспечивает образование прочной матрицы и необходимую продолжительность плавания таблеток.

Подобное упрочнение матрицы набухшей таблетки за счет матрицеобразователя, распределенного между гранулами, должно иметь место и при его наличии во всех гранулах таблеточной смеси. Поскольку такая ситуация возникает при совместной грануляции всех компонентов таблетки, сопровождающейся образованием однотипных гранул, для составов М7 – М11 проводили совместную грануляцию всех компонентов при увлажнении 0,25 М этанольным раствором лимонной кислоты, не вызывающим как реакцию между газообразующими агентами, так и разрушение пророксана (рис. 2).

Все таблетки, полученные из совместных гранулятов компонентов таблеточной смеси, характеризуются быстрым всплытием за время менее 0,5 мин (рис. 1, в). При этом не все составы с совместной грануляцией характеризуются удовлетворительным временем плавания (рис. 1, з). Так, у составов М8 и М11 с высоким содержанием газообразующих агентов время плавания слишком мало и составляет около 90 мин. Это свидетельствует о неспособности гелевой матрицы указанных таблеток к удерживанию пузырьков газа и обеспечению плавучести. Продолжительность плавания таблеток составов М7, М9 и М10 составляет около 6 ч и соответствует требованиям к разрабатываемому ЛП [4].

На получаемых МРТ-изображениях набухающих таблеток (рис. 3) видны сухое ядро и окружающая его светлая зона геля матрицеобразователя, в которую включены пузырьки газа в виде темных точек [5]. Сравнение МРТ-изображений набухающих таблеток (рис. 4) с характеристиками плавучести, отвечающим необходимым требованиям (состав М10), и таблеток, имеющих недостаточную продолжительность плавания (состав М11), подтверждает неспособность гелевой матрицы последних к удерживанию пузырьков образующегося газа. У таблеток состава М11 через 2 ч набухания на МРТ-изображениях просматривается выраженный гелевый слой с ограниченным включением пузырьков углекислого газа, в отличие от длительно плавающих таблеток состава М10, у которых из-за наличия пузырьков сформировавшийся гелевый слой выглядит темнее на всех стадиях набухания.

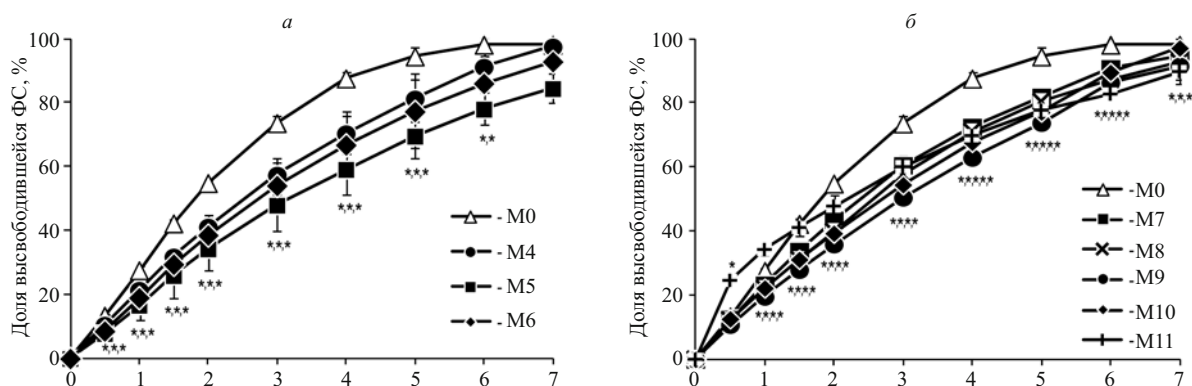


Рис. 5. Профили высвобождения пророксана из таблеток, полученных с помощью раздельной влажной грануляции ФС и газообразующих агентов (а) и их совместной влажной грануляции (б). * Отличия от таблеток состава М0 значимы ($p < 0,05$). Количество измерений $n = 6$.

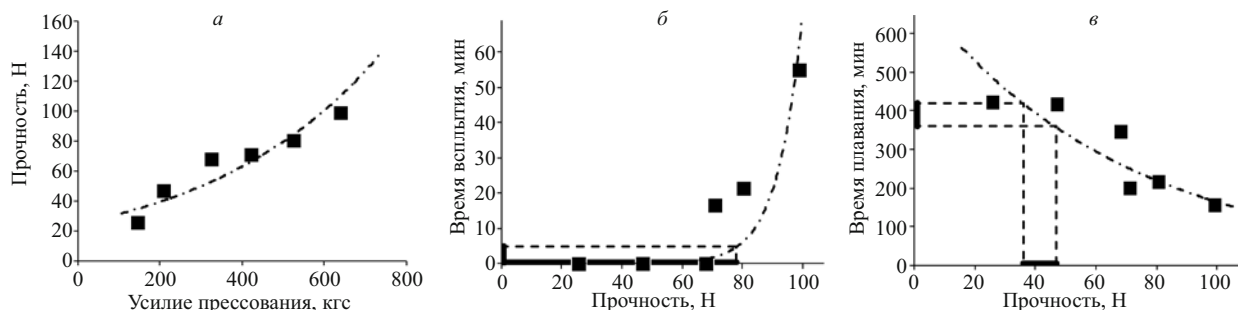


Рис. 6. Прочность таблеток состава М10 в зависимости от усилия прессования (а) и её влияние на характеристики плавучести (б, в). Утолщениями на осях выделены оптимальные значения характеристик плавучести и соответствующий им диапазон прочности таблеток. В качестве аппроксимирующей функции (---) использована экспоненциальная.

Наличие существенных различий в плавучести таблеток, полученных с использованием разных способов влажной грануляции газообразующих агентов (составы М4 – М11), характеризуется недостоверными отличиями в кинетике высвобождения

пророксана между ними (рис. 5). Таблетки практически всех составов, изготовленные указанными способами, имеют кинетику, более близкую к линейной по сравнению с таблетками прямого прессования (М0) и высвобождают более 90 % ФС за 6 – 7 ч.

По совокупности характеристик плавучести и высвобождения ФС таблетки состава М10, изготовленные с использованием совместной влажной грануляции всех ингредиентов таблеточной смеси за исключением стеарата магния, могут рассматриваться как перспективный образец перорального гастроинтентивного препарата с пролонгированным высвобождением пророксана. Для определения влияния условий прессования на гастроинтентивные свойства данных таблеток была исследована связь характеристик плавучести с их прочностью (рис. 6). Полученные данные показали, что повышение прочности приводит к увеличению времени всплытия таблеток (рис. 6, б) и сокращению продолжительности их плавания (рис. 6, в), что согласуется с литературными данными [6]. При этом прочность около 40–45 Н при усилии прессования, использовавшимся в настоящей работе, является оптимальной для таблеток состава М10 и способствует времени их всплытия меньше 1 мин и продолжительности плавания 6 – 7 ч.

Таким образом, использование влажной грануляции ФС и газообразующих агентов позволяет достичь необходимых значений времени всплытия таблеток пророксана, длительности их плавания и кинетики высвобождения ФС. Совместная грануляция всех ингредиентов таблетки является наиболее привлекательным способом улучшения технологических параметров таблетлируемой смеси для получения таблеток с оптимальными гастроинтентивными характеристиками, поскольку позволяет минимизировать количество технологических этапов, требующих оптимизации при дальнейшем масштабировании.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Garg, G. D. Gupta, *Trop. J. Pharm. Res.*, 7(3), 1055 – 1066 (2008).
2. Г. О. Нифонтова, С. П. Кречетов, О. В. Долотова и др., *Фармация*, 65(8), 28 – 32 (2016).
3. Г. О. Нифонтова, С. П. Кречетов, О. В. Долотова и др., *Фармация*, 66(1), 37 – 41 (2017).
4. J. T. Fell, *J. Anat.*, 189, 517 – 519 (1996).
5. K. P. Nott, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 74, 78 – 83 (2010).
6. P. Colombo, D. Provasi, M. G. Borazza, et al., *Acta Pharm. Technol.*, 35, 168 – 170 (1989).

Поступила 09.03.17

GRANULATION OF EFFERVESCENT INGREDIENTS FOR OPTIMIZATION OF GASTRORETENTIVE PROPERTIES OF “FLOATING” PROROXAN PROLONGED RELEASE TABLETS

G. O. Nifontova^{1,2*}, S. P. Krechetov¹, O. V. Dolotova¹, S. R. Buyukli¹, A. R. Akhmetzyanova³, and I. I. Krasnyuk²

¹ School of Biological and Medical Physics, Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, Moscow region, 141700 Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; 119991, Moscow, Russia

³ Farmzashchita Research and Production Center, Federal Medico-Biological Agency of Russian Federation, Khimki, Moscow region, 141402 Russia

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

The article is devoted to optimization of manufacturing of “floating” prolonged release matrix tablets containing nonselective α -adrenoblocker proroخان. Wet granulation of effervescent ingredients with matrix components was shown to produce tablets with required buoyancy lag-time, float time, and drug release kinetics.

Keywords: hydrophilic matrix; proroخان; prolonged release; “floating” matrix; gastroretentive properties; wet granulation.