

УДК 615.453.66

ВЫБОР ПОЛИМЕРОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ МАТРИЧНОЙ ПЛАТФОРМЫ ГАСТРОРЕТЕНТИВНЫХ ТАБЛЕТОК

Макарова О.Г., Турецкова В.Ф.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России», Барнаул, e-mail: olesia552@mail.ru

Большинство запатентованных способов удерживания твердых лекарственных форм в желудке требуют создания специальных устройств или особых технологий изготовления, поэтому наиболее перспективным способом получения гастроретентивных таблеток является использование быстронабухающих вспомогательных веществ. В связи с чем была проведена сравнительная оценка вязкости и технологических свойств (сыпучесть, угол естественного откоса, насыпной объем, влажность, гигроскопичность и прессуемость) отдельных полимеров и их композиций для создания гастроретентивных таблеток. Исследования показали, что наибольшие значения вязкости растворов отмечались одновременно у растворов трех полимеров (аквасорб А380, аквасорб 500А и бланозе 7НОВ) и двух синергически взаимодействующих композиций (ПВП и Na-КМЦ (1:4) и смесь гуара с Na-КМЦ (1:1)). Результаты технологических свойств вышеприведенных полимеров и их синергически взаимодействующих композиций, а также показателя «набухание» модельных таблеток свидетельствуют о том, что только смесь гуар с Na-КМЦ в соотношении 1:1 рационально использовать в качестве основы для получения гастроретентивных таблеток.

Ключевые слова: гастроретентивные таблетки, синергический эффект, вязкость, набухание, технологические свойства, полимеры, гуар, аквасорб А380, аквасорб 500А, бланозе 7НОВ

SELECTION OF POLYMERS FOR MATRIX PLATFORM OF GASTRORETENTIVE TABLETS

Makarova O.G., Turetskova V.F.

Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: olesia552@mail.ru

Most of patented methods for solid dosage forms in the stomach requires special equipment or special technology, so the most promising way to get is to use tablets gastroretentive rapidly swelling auxiliaries. In connection with what has been a comparative evaluation of the viscosity and processing properties (flowability, angle of repose, bulk density, moisture content, hygroscopicity, compressibility) of the individual polymers and their compositions to create gastroretentive tablets. Studies have shown that the highest values of viscosity solutions in the parallel solution of three polymers (akvasorb A380 akvasorb 500A and blancoze 7HOF) and two synergies songs (PVP and Na-CMC (1:4) and a mixture of guar with Na-CMC (1:1)). The results of the technological properties of the above polymers and their synergies compositions, as well as measure of «swelling» tablet model suggests that only a mixture of guar Na-CMC 1:1 rationally used as a basis for gastroretentive tablets.

Keywords: gastroretentive tablets, synergistic effect, viscosity, swelling, technological properties, polymers, guar, akvasorb A380 akvasorb 500A, blancoze 7HOF

Использование оральных дозированных лекарственных форм (таблетки, капсулы и т.д.) во многих случаях является предпочтительным путем медикаментозного лечения. Известно, что время пребывания лекарственного средства в области оптимальной абсорбции в значительной степени определяет его биологическую доступность. Увеличение продолжительности пребывания в верхней части желудочно-кишечного тракта является одной из важнейших задач разработки гастроретентивных, то есть удерживаемых в желудке, лекарственных форм для терапии различных заболеваний [5].

В настоящее время запатентовано много способов удерживания лекарственных средств в желудке, однако большинство из них (флотационные системы; системы, прикрепляющиеся к слизистой; магнитные системы и т.д.) требуют или создания специальных устройств или особых технологий изготовления. Наиболее перспективным для реального использования можно счи-

тать способ удерживания таблетки в желудке за счет увеличения её объёма в среде желудочного сока до 15 и более мм. Основной проблемой в разработке таких таблеток является недостаточно быстрое возрастание объёма твердой лекарственной формы в желудке, что приводит к сокращению времени пребывания препарата в верхней части желудочно-кишечного тракта и, как следствие, снижению его эффективности. Данная проблема может быть решена введением в таблетку вспомогательных веществ или их синергически взаимодействующих композиций, способных при контакте с желудочным соком к быстрому набуханию и образованию плотного и прочного геля с достаточной механической прочностью и способностью регулировать высвобождение действующего вещества [4, 5].

Учитывая это, одной из важнейших характеристик гастроретентивных таблеток является показатель «набухание», то есть прирост объёма и размера таблетки в среде растворения [2, 4].

Для выбора оптимальной композиции вспомогательных веществ для формирования гастроретентивных таблеток имеет большое значение не только способность образовывать растворы с высокой вязкостью, но и наличие комплекса оптимальных технологических свойств, таких как сыпучесть и угол естественного откоса, насыпной объем, влажность, прессуемость и гигроскопичность [2, 3].

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка вязкости и технологических свойств отдельных полимеров и их композиций для создания гастроретентивных таблеток.

Материалы и методы исследования

В качестве вспомогательных веществ для образования гастроретентивной платформы были изучены полимерные соединения, разрешенные для применения в фармацевтической и пищевой промышленности: аквасорб 500А («Herenles», Франция), аквасорб А380 («Herenles», Франция), альгинат натрия (ЗАО «Вектон», ИМП), бланозе 7НОФ («Herenles», Франция), гуаровая камедь (гуар) (ГОСТ 5860–75), карбоксиметилцеллюлоза натриевая соль (Na-КМЦ) (ЗАО «Вектон», Россия, квалификация ИМП), коллидон 25 (0-BASF, Германия) и поливинилпирролидон (ПВП) (ФС 42-1194–98).

Для изучения синергического эффекта сравнивали вязкость водных 0,1% растворов полимеров и их композиций в соотношении 1:1, обеспечивающих аналогичную концентрацию раствора. Исследуемые растворы выдерживали в течение 24 ч при температуре 25 °С для равномерного гелеобразования [5].

Вязкость растворов измеряли на ротационном вискозиметре марки NDJ-1 со шпинделем № 1, скорость вращения – 60 об/мин, температура – 25 °С.

Технологические свойства изучаемых пар полимеров определяли по стандартным методикам с использованием следующей аппаратуры: вибрационное устройство марки ВП-12А (сыпучесть и угол естественного откоса), вибрационный уплотнитель порошков 545Р-АК-3 (насыпной объем), гидравлический пресс марки П-10 (прессуемость), устройство для определения прочности таблеток АК-9 (прочность на сжатие), влажность изучаемых материалов изучали по методике ГФ XI издания. Гигроскопичность оценивали путем определения влажности после выдерживания бюкса с навеской в камере с относительной влажностью воздуха 100% в течение 24 часов [2, 3].

Модельные таблетки для определения показателя «набухание» изготавливали методом прямого прессования на гидравлическом прессе марки П-10 диаметром 12 мм при давлении прессования 40 МПа. Учитывая высокие показатели прессуемости некоторых изучаемых составов увеличение давления прессования больше данного показателя мы посчитали нецелесообразным.

Определение показателя «набухание» исследуемых таблеток проводили на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости таблеток 545 Р-АК-1 («Качающаяся корзинка») в кислой среде, которая имела рН, соответствующий среде желудка.

Для проведения испытаний отбирали по 6 образцов исследуемых таблеток, помещали по одной

в каждую трубку прибора, который в свою очередь – в сосуд со средой растворения (хлористоводородной кислоты раствор 0,1 н) при температуре 37 ± 2 °С. Включали прибор и проводили определение в течение одного часа (соответствует времени пребывания в желудке). Показатель «набухание» рассматривали с двух позиций:

– отношение высоты к диаметру таблетки после контакта с жидкой средой в течение одного часа выдерживания в среде растворения, мм;

– как прирост объема таблетки S (%), который рассчитывали как отношение объема таблетки (V_1) после одного часа выдерживания в среде растворения к первоначальному объему (V_0) [2].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программ Statistica 6.1 и Microsoft Excel. Результаты технологических исследований ($P = 95\%$) обрабатывали при помощи t -критерия Стьюдента по стандартным методикам ГФ XI изд. [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Обобщенные данные исследований по определению вязкости растворов полимеров и их композиций представлены в табл. 1.

Анализ представленных в таблице данных свидетельствует о том, что синергические свойства проявляют только четыре пары полимерных соединений (№ 1, 2, 7 и 13), при этом наиболее значительное увеличение вязкости наблюдается при совместном присутствии ПВП и Na-КМЦ и гуара с Na-КМЦ. Вместе с тем растворы отдельных полимеров, таких как аквасорб А380, аквасорб 500А и бланозе 7НОФ, обладают более высокой вязкостью, несмотря на то, что в паре с другими полимерами они не обеспечивают синергического эффекта.

Учитывая тот факт, что синергический эффект гелеобразования в значительной мере зависит от соотношения компонентов, далее для пар полимеров (ПВП и Na-КМЦ и гуара и Na-КМЦ) была изучена зависимость вязкости водных растворов 0,1% от массовых соотношений полимеров (рисунок).

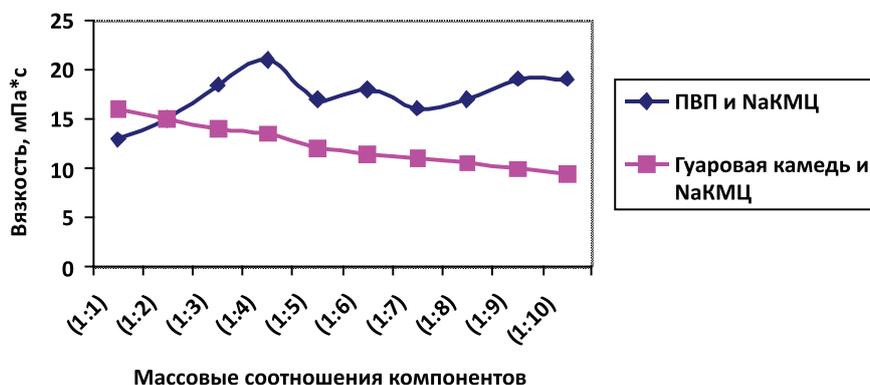
Исследования показали, что максимальное значение вязкости в первой паре полимеров проявляется при соотношении компонентов 1:4 (20,50 МПа·с). В отличие от этого максимальная вязкость во второй паре полимеров обеспечивается при соотношении 1:1 (16,00 МПа·с).

В связи с тем, что наибольшее значение вязкости растворов отмечалось одновременно у растворов трех полимеров (аквасорб А380, аквасорб 500А и бланозе 7НОФ) и двух синергически взаимодействующих композиций (ПВП и Na-КМЦ (1:4) и смесь гуара с Na-КМЦ (1:1)), представляло интерес сопоставление их технологических свойств.

Таблица 1

Сравнительная оценка вязкостей 0,1 % растворов полимеров и их композиций

Номер опыта	Наименование полимеров	Вязкость растворов, МПа·с	
		полимеров	композиций полимеров (1:1)
1	Na-КМЦ Альгинат натрия	3,00	8,50
		5,00	
2	Na-КМЦ Коллидон 25	3,00	11,00
		4,00	
3	Аквасорб 500А Коллидон 25	35,17	20,50
		4,00	
4	Аквасорб 500А Альгинат натрия	35,17	14,00
		5,00	
5	Аквасорб А380 Коллидон 25	23,17	15,00
		4,00	
6	Аквасорб А380 Альгинат натрия	23,17	9,50
		5,00	
7	Na-КМЦ ПВП	3,00	13,00
		4,00	
8	Бланозе 7НОФ Коллидон 25	28,67	17,50
		4,00	
9	Бланозе 7НОФ Альгинат натрия	28,67	11,00
		5,00	
10	Бланозе 7НОФ ПВП	28,67	16,00
		4,00	
11	Аквасорб А380 ПВП	23,17	8,50
		4,00	
12	Аквасорб 500А ПВП	35,17	24,50
		4,00	
13	Гуаровая камедь Na-КМЦ	7,00	16,00
		3,00	



Зависимость вязкости 0,1 % растворов изучаемых композиций полимеров от соотношения компонентов

Обобщённые данные по определению технологических свойств изучаемых отдельных полимерных соединений и пар полимеров представлены в табл. 2.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что все полимеры за исключением аквасорба 500А ($0,90 \pm 0,01$ г/с) обладают удовлетворительной сыпучестью. Наиболее высоким показате-

лем насыпной плотности обладает аквасорб А380 ($714,48 \pm 0,20$ кг/м³), бланозе 7НОФ ($714,44 \pm 0,17$ кг/м³) и смесь гуара с Na-КМЦ ($673,74 \pm 5,23$ кг/м³). Влажность всех исследуемых полимеров находится в пределах нормы (в соответствии со спецификациями на данные полимеры). Аквасорб А380 ($40,01 \pm 2,00$ Н) и смесь гуара с Na-КМЦ ($33,60 \pm 1,42$ Н) облада-

ют удовлетворительной прессуемостью, и смесь ПВП с Na-КМЦ (189,20 ± 1,81 Н) – бланозе 7НОФ (97,48 ± 3,62 Н) – очень «аномально» высокими показателями хорошей, а аквасорб 500А (> 196,13 Н) прессуемости.

Таблица 2

Технологические свойства отдельных полимерных соединений и синергически взаимодействующих композиций

№ п/п	Показатель	Аквасорб А380	Аквасорб 500А	Бланозе 7НОФ	ПВП и Na-КМЦ (1:4)	Гуар и Na-КМЦ (1:1)
1	Сыпучесть, г/с	3,90 ± 0,10	0,90 ± 0,01	3,27 ± 0,36	3,37 ± 0,07	2,38 ± 0,01
2	Угол естественного откоса, градусы	56,00 ± 2,48	66,00 ± 2,48	57,67 ± 1,43	51,40 ± 1,42	44,80 ± 1,62
3	Насыпная плотность, кг/м ³	714,48 ± 0,20	555,66 ± 0,10	714,44 ± 0,17	316,61 ± 3,55	673,74 ± 5,23
4	Потеря в массе при высушивании, %	7,90 ± 2,05	1,38 ± 1,76	0,53 ± 0,08	11,63 ± 0,24	8,40 ± 0,40
5	Гигроскопичность, %	9,42 ± 0,06	13,09 ± 0,09	0,94 ± 0,09	21,59 ± 0,08	22,32 ± 0,89
6	Прессуемость (прочность на сжатие), Н	40,01 ± 2,00	> 196,13	97,48 ± 3,62	189,20 ± 1,81	33,60 ± 1,42

Результаты исследования набухания модельных таблеток, полученных на основе вышеприведенных полимеров и их синергически взаимодействующих композиций в кислой среде (рН = 1–2), представлены в табл. 3.

Таблица 3

Изменение отношения высоты к диаметру и объема модельных таблеток, полученных на основе изучаемых полимеров

№ п/п	Наименование полимера	Отношение высоты к диаметру (h/d), мм		Объем таблеток, мм ³		Изменение объема (S), %
		Первонач.	ч/з 1 час	V ₀	V ₁	
1	Аквасорб А380	5,5/12,0	5,0/10,0	621,7	392,5	– 63,13
2	Аквасорб 500А	5,5/12,0	4,0/10,0	621,7	314,0	– 50,51
3	Бланозе 7НОФ	5,5/12,0	8,0/14,0	621,7	1230,9	+ 197,99
4	ПВП и Na-КМЦ (1:4)	5,6/12,0	7,8/14,0	633,0	1200,1	+ 189,59
5	Гуар и Na-КМЦ (1:1)	6,0/12,0	8,5/17,5	678,2	2043,45	+ 301,30

Примечание. Знак «–» означает уменьшение объема, «+» – увеличение объема.

Исследования показали, что при выдерживании модельных таблеток, изготовленных на основе аквасорба А380 и 500А, в кислой среде (рН = 1–2) в течение 1 часа происходит уменьшение объема таблетки примерно на 50%. Увеличение объема таблетки отмечалось при использовании бланозе 7НОФ и обеих исследуемых синергически взаимодействующих композиций полимеров, при этом необходимо отметить,

что только состав гуар и Na-КМЦ (1:1) обеспечивал достижение объема таблетки более 15 мм.

Таким образом, несмотря на худшие показатели таких технологических свойств (сыпучесть и прессуемость), только смесь гуара с Na-КМЦ (1:1) может быть использована для получения гастроретентивных таблеток. Регулирование технологических свойств данной пары полимеров возмож-

но при дальнейшем использовании метода сухой грануляции или добавлением других вспомогательных веществ.

Заклучение

Суммируя данные проведенных исследований по изучению вязкости, технологических свойств отдельных полимеров и их композиций, а также набухания модельных таблеток, полученных на их основе, можно сделать заключение, что смесь гуар с На-КМЦ в соотношении 1:1 рационально использовать в качестве основы для получения гастроретентивных таблеток.

Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР – XI изд.: Вып. 2: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – С.144.
2. Громова Л.И., Хойман Д., Сэла Й. Гастроретентивные таблетки ацикловира на основе синергически взаимодействующих полисахаридов // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – Т. 41. – № 12. – С. 34–36.
3. Ешманова С.В. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм): автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – М., 2007. – 48 с.
4. Хойман Д., Громова Л.И., Сэла Й. Гастроретентивные лекарственные формы с контролируемым высвобождением // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38. – № 11. – С. 35–38.
5. Хойман Д., Громова Л.И., Сэла Й. Исследование синергического гелеобразования композиции гуар-геллан в водных растворах // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 41. – № 5. – С. 42–45.

References

1. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR – XI izd.: Vyp. 2: Obshchie metody analiza [USSR State Pharmacopoeia (XIth Edition). General Methods of Analysis [in Russian], Vol. 2.]. Moscow, 1987.
2. Gromova L.I., Khoyma D., Sela Y. Gastroretentivnye tabletki atsiklovira na osnove sinergicheski vzaimodeystvuyushchikh polisakharidov *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2007, V. 41, no.12, pp. 34–36.
3. Eshmanova S.V. Author's Abstract of Doctoral Dissertation of Pharmaceutical Sciences (MMA, Moscow, 2007).
4. Khoyma D., Gromova L.I., Sela Y. Gastroretentivnye lekarstvennye formy s kontroliruemym vysvobozhdeniem *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2004, Vol. 38, no. 11, pp. 35–38.
5. Khoyma D., Gromova L.I., Sela Y. Issledovanie sinergicheskogo geleobrazovaniya kompozitsii guar-gellan v vodnykh rastvorakh *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2004, Vol. 41, no. 5, pp. 42–45.

Рецензенты:

Федосеева Л.М., д.фарм.н., профессор, зав. кафедры фармацевтической химии с курсом органической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Барнаул;

Карабинцева Н.О., д.фарм.н., профессор, зав. кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 29.11.2012.