

УДК 615.453

ВЫБОР И ОБОСНОВАНИЕ КОМПОЗИЦИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА ИЗ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

¹Трофимов С.В., ²Обидченко Ю.А., ²Меньшова О.В.

¹ООО «Ашленд Евразия», Москва, e-mail: Trofimov_sv1980@mail.ru;

²Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр)

Российского Университета Дружбы Народов, Москва

Целью данной работы является исследование влияния вспомогательных веществ и их растворимости в воде на профиль высвобождения глибенкламида из твёрдой лекарственной формы пролонгированного действия, полученной в виде таблеток с помощью метода прямого прессования. В качестве модельных веществ были взяты 3 основных фармацевтических инертных наполнителя с разной растворимостью в воде: практически нерастворимый наполнитель – целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат дигидрат, хорошо растворимый наполнитель – лактозы моногидрат [5]. В процессе работы были получены экспериментальные образцы готовой лекарственной формы, для которых было определено влияние растворимости наполнителя на профиль высвобождения активного вещества. Сравнение также было проведено при различных комбинациях пролонгирующих полимеров. В качестве хорошо растворимого наполнителя использовалась лактоза моногидрат. В качестве практически нерастворимого наполнителя использовалась смесь микрокристаллической целлюлозы с кальция гидрофосфатом дигидратом в количестве, эквивалентном содержанию лактозы моногидрата в альтернативной композиции. В качестве пролонгирующего компонента использовалась смесь эфиров целлюлозы (Гидроксиэтилцеллюлоза и Гидроксипропилметилцеллюлоза).

Ключевые слова: глибенкламид, растворимость, пролонгированное высвобождение, профиль высвобождения.

CHOICE AND JUSTIFICATION OF COMPOSITION OF EXCIPIENTS AND ITS EFFECT ON THE DISSOLUTION PROFILE OF GLIBENKLAMIDE, SUSTAINED RELEASE TABLETS

¹Trofimov S.V., ²Obidchenko Y.A., ²Menshova O.V.

¹LLC «Ashland Eurasia», Moscow, e-mail: Trofimov_sv1980@mail.ru;

²Shared Research and Education Center

of the Peoples' Friendship University of Russia (SREC PFUR), Moscow

The purpose of this investigation is evaluates an effect of excipients and its solubility in water on dissolution profile of glibenclamide, sustained release tablets prepared with direct compression technology. As model were chosen an inert pharmaceutical excipients with different solubility in water, such as: dibasic calcium phosphate dihydrate and microcrystalline cellulose, as practically insoluble in waster, lactose monohydrate as soluble in water. Within this experimental work, samples of tablets with sufficient hardness were prepared for evaluation its dissolution and determination of effect of different excipients, depending from its solubility. Lactose monohydrate was used as soluble excipients (filler) and mixture of dibasic calcium phosphate dihydrate (DCP) with microcrystalline cellulose (MCC) was used as insoluble excipient (filler). The quantity of mixture of DCP and MCC was equivalent to Lactose monohydrate in alternative formulation. As sustained release component was used mixture of cellulose ethers (Hydroxyethylcellulose (HEC) and Hydroxypropylmethylcellulose/Нypromellose (HPMC))

Keywords: Glibenclamide, solubility, sustained release, dissolution profile.

Глибенкламид (глибурид) – представитель второго поколения производных сульфонилмочевины, один из самых популярных и изученных сахароснижающих препаратов, который с 1969 г. широко используется во многих странах как надёжное и проверенное средство терапии сахарного диабета 2 – типа в случае неэффективности соответствующей диеты [2].

Глибенкламид обладает самым сильным сахароснижающим эффектом среди представленных на рынке лекарственных препаратов производных сульфонилмочевины, что в свою очередь увеличивает риск гипогликемии при приёме. Создание пролонгированной формы может стать решением данной проблемы.

Однако, в отличие от других производных сульфонилмочевины, таких как гликлазид, глимепирид, глипизид, на фармацевтическом рынке отсутствуют пролонгированные лекарственные формы глибенкламида, хотя в научных публикациях описаны исследования по получению пролонгированных трансдермальных композиций [4] и матричных таблеток пролонгированного действия [3].

Материалы и методы исследования

В процессе работы использовались материалы:

Глибенкламид производства Ultratech India Limited (Индия) предоставлен ООО «Мосхимфармпрепараты» им Н.А. Семашко.

Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ Vencel K100 LV CR), Гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ

Natrosol 250 G Pharm), коповидон (Plasdone S-630) были предоставлены компанией Ashland

Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 200) производства компании FMC Biopolymer предоставлена компанией IMCD Russia.

Кальция гидрофосфат дигидрат (Emcompress) производства компании JRS Pharma.

Лактоза моногидрат, производства компании Meggle.

Магния стеарат производства компании Nitika и кремния диоксид коллоидный (Аэросил) производ-

ства компании Wacker предоставлены компанией Химмед Синтез.

Технология матричных таблеток пролонгированного действия.

Все работы по получению готовой лекарственной формы проводились в технологической лаборатории ЦКП НОЦ РУДН.

Таблетки пролонгированного действия, содержащие в качестве активного компонента 5 мг глибенкламида (сравнительные составы приведены в таблице), приготовлены методом прямого прессования.

	50214		60214		70214		80214	
	мг	%	мг	%	мг	%	Мг	%
Глибенкламид	5	2	5	2	5	2	5	2
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 200)	105	42	130	52	-	-	-	-
Кальция гидрофосфат дигидрат (Emcompress)	50	20	50	20	-	-	-	-
Лактоза моногидрат (80 меш)	-	-	-	-	155	62	180	72
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ Benecel K100 LV CR Pharm)	25	10	25	10	25	10	25	10
Гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ Natrosol 250 G Pharm)	50	20	25	10	50	20	25	10
Коповидон (Plasdone S-630)	10	4	10	4	10	4	10	4
Кремния диоксид коллоидный (Аэросил)	2,5	1	2,5	1	2,5	1	2,5	1
Магния стеарат	2,5	1	2,5	1	2,5	1	2,5	1
Масса таблетки	250	100	250	100	250	100	250	100

В процессе приготовления таблеток было использовано следующее оборудование:

Высокоскоростной смеситель-гранулятор Bosch Mucromix.

Смеситель Egweka AR 402 с универсальной насадкой.

Сито для просеивания (0,5 мм и 0,25 мм) сырья Retsch.

Весы лабораторные, аналитические

Пресс для таблетирования Bosch XSPress

Прибор для измерения прочности Sotax HT 1

Все компоненты взвешивались, просеивались (через сито 0,5 мм – за исключением магния стеарата) и смешивались в смесителе-грануляторе.

Полученная смесь опудривалась магния стеаратом (предварительно просеянным через сито 0,25 мм)

в смесителе Egweka AR 402 и передавалась на стадию таблетирования (таблетпресс Bosch XSPress).

В процессе таблетирования таблетки контролировались на соответствие заявленному среднему весу и отклонению от него (нормы по ГФ XI) [1].

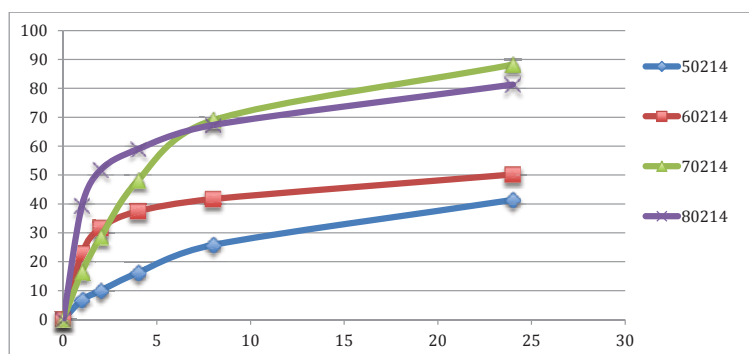
Тест «растворение».

Для определения профиля высвобождения использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Использовался прибор ВЭЖХ Agilent 1200.

Результаты и обсуждение

На рисунке приведены результаты растворения таблеток глибенкламид 5 мг пролонгированного действия.



Сравнительный профиль высвобождения глибенкламида из модельных композиций, содержащих различные фармацевтические наполнители

В качестве контрольных точек измерялось количество высвободившегося глибенкламида через 1, 2, 4, 8 и 24 часа.

Тестовые серии 50214 и 60214 содержали в качестве наполнителя Микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH200) и кальция гидрофосфат, дигидрат (Emcompress).

Тестовые серии 70214 содержит лактозы моногидрат в количестве, эквивалентном содержанию микрокристаллической целлюлозы, и кальция гидрофосфата дигидрата в серии 50614, а в серии 80214, эквивалентном серии 60214 соответственно.

Серии 50214 и 70214 содержат 10% гидроксипропилметилцеллюлозы (Benecel K100 LV CR) и 20% гидроксипропилцеллюлозы (Natrosol 250 G Pharm).

Серии 60214 и 80214 содержат 10% гидроксипропилметилцеллюлозы (Benecel K100 LV CR) и 10% гидроксипропилцеллюлозы (Natrosol 250 G Pharm).

Все остальные вспомогательные вещества использовались в эквивалентном количестве и были постоянны во всех 4 сериях.

Заключение

Анализ результатов показывает, что замена наполнителя значительно воздействует на результаты растворения при прочих идентичных показателях ГЛФ (другие вспомогательные вещества, вес таблеток), особенно в случае малорастворимых активных фармацевтических субстанций, в частности глибенкламид, и этот фактор должен учитываться в выборе вспомогательных веществ (и наполнителей в частности) при разработке состава и технологии готовой лекарственной формы.

В случае глибенкламида замена мало и нерастворимых вспомогательных наполнителей на растворимые приводит к значительному изменению профиля высвобождения и, наряду с правильным подбором полимера для пролонгации, может использоваться для коррекции профиля высвобождения.

Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР. XI издание. 2 выпуск, 1990.
2. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И., и др. Болезни органов эндокринной системы: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
3. Hindustan A.A. Development and in Vitro Evaluation of Glibenclamide Aloe barbadensis Miller leaves Mucilage Controlled Release Matrix Tablets / A. Hindustan et al // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – April-June. – Vol.2. – №.2. – P. 1018-1021.
4. Patel J.R. Formulation and Evaluation of Matrix Type Transdermal Patches of Glibenclamide / J.R Patel et al // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. – 2009. – April-June. – Vol.1. – P. 46-50.
5. Rowe R.C. Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition / R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn // Pharmaceutical press. – 2009.

References

1. Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR. XI izdanie. 2 vypusk [USSR Pharmacopoeia, 2nd edition]. 1990.
2. Dedov I.I., Balabolkin M.I., Marova E.I., i dr. Bolezni organov jendokrinnoj sistemy. Rukovodstvo dlja vrachej [The endocrine system diseases. Manuals for doctors]. Moscow, Medicine, 2000. 568p.
3. Hindustan A. A . Development and in Vitro Evaluation of Glibenclamide Aloe barbadensis Miller leaves Mucilage Controlled Release Matrix Tablets/.A. Hindustan et al // International journal of PharmTech Research. April-June 2010. Vol.2.№.2. – p. 1018-1021.
4. Patel J. R. Formulation and Evaluation of Matrix Type Transdermal Patches of Glibenclamide/ J.R Patel et al // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. April-June.2009. Vol.1. – P. 46-50.
5. Rowe R.C. Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition/ R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M. E. Quinn// Pharmaceutical press – 2009.

Рецензент:

Степанова Э.Ф., д.ф.н., профессор кафедры «Технология лекарств» Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск;

Шевченко А.М., д.ф.н., профессор кафедры «Технология лекарств» Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.