



УДК 615.453.6: 615.011: 615.014.2: 615.071

**ВЛИЯНИЕ ГРАНУЛИРУЮЩИХ СОСТАВОВ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ
4-(3-ОКСО-3-ЭТОКСИПРОПАНАМИДО) БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ ИЗ ТАБЛЕТОК**
**THE INFLUENCE OF COMPOSITION OF GRANULATING AGENTS ON
4-(3-ETHOXY-3-OXOPROPRANAMIDO) BENZOIC ACID RELEASE FROM THE TABLETS**

А.А. Теслев, В.А. Вайнштейн
A.A. Teslev, V.A. Vainshtein

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора. Попова, 14
Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
197376, Russian Federation, Saint-Petersburg, Professora Popova str. 14

e-mail: andrew.teslev@pharminnotech.com

Резюме. Изучено влияние водорастворимых полимеров (ПВП, сополимера винилпирролидона с винулацетатом (6:4), ГПМЦ низкой вязкости, ГПЦ) на размер и форму кристаллов субстанции 4-(3-оксо-3-этоксипропанамидо) бензойной кислоты в твёрдых дисперсных системах, полученных методом удаления растворителя.

Установлено, что улучшения высвобождения малорастворимой 4-(3-оксо-3-этоксипропанамидо) бензойной кислоты из таблеток можно добиться введением в их состав субстанции в сочетании с Plasdone™ К-29/32 и Kollidon® VA-64.

Производные целлюлозы (Methocel™ Е6 Premium LV и Klucel Nutra™ W) в той же концентрации, что и Plasdone™ К-29/32 и Kollidon® VA-64 замедляли высвобождение действующего вещества из таблеток.

Summary. The influence of water soluble polymers (PVP, copolymer of vinylpyrrolidone and vinyl acetate (6:4), low viscosity HPMC, HPC) for the size and shape of crystals of 4-(3-ethoxy-3-oxopropanamido) benzoic acid substance in solid dispersion systems has been studied. Solid dispersions were prepared by solvent release.

The combination of poorly soluble 4-(3-ethoxy-3-oxopropanamido) benzoic acid substance with Plasdone™ К-29/32 and Kollidon® VA-64 makes it possible to improve the release of the substance from tablets.

The cellulose derivatives (Methocel™ Е6 Premium LV and Klucel Nutra™ W) at the same concentrations as Plasdone™ К-29/32 and Kollidon® VA-64 prolong active substance release from the tablets.

Ключевые слова: твёрдые дисперсные системы, размер и форма кристаллов, винилпирролидон, производные целлюлозы, таблетки, тест «Растворение», высвобождение

Key words: solid dispersions, size and shape of crystals, vinylpyrrolidone, cellulose derivatives, tablets, test "Dissolution", drug release.

Введение

Известно, что биологическая доступность малорастворимых лекарственных веществ (ЛВ) в значительной степени зависит от размера их частиц. Замечено, что, как правило, уменьшение размера частиц приводит к увеличению скорости их растворения и абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

С этой целью нашёл применение метод введения ЛВ в состав твёрдых дисперсных систем (ТДС) с полимерами. Важную роль в этом случае играет выбор полимера: так, водорастворимый носитель достаточно быстро высвобождает ЛВ из ТДС, а малорастворимый – замедляет этот процесс [Теслев, 2014].

Роль полимера в этом случае заключается в изменении кристаллической структуры ЛВ в твёрдой дисперсии, сохранении гомогенности структуры, образующейся при удалении общего растворителя. Возможным является образование молекулярных комплексов, сольubilизация ЛВ при растворении твёрдой дисперсии и образование коллоидных растворов ЛВ при растворении твёрдой дисперсии [Краснюк, 2010; Chaud, 2013; Теслев, 2014].

Растворы полимеров способны увеличивать площадь поверхности кристаллов действующего вещества и тем самым улучшать биофармацевтические характеристики таблеток на его основе [Краснюк, 2010; Теслев, 2014].



При совместном растворении полимера и ЛВ достигается их максимально возможный контакт друг с другом, и создаются благоприятные возможности для образования их молекулярных комплексов [Теслев, 2014].

Представляло интерес изучить возможность применения водорастворимых полимеров (ПВП, производных целлюлозы и т.п.) для улучшения высвобождения малорастворимой субстанции 4-(3-оксо-3-этоксипропанамидо) бензойной кислоты из таблеток с ТДС на её основе.

Целью экспериментов являлось исследование возможности образования ТДС с малорастворимой субстанцией 4-(3-оксо-3-этоксипропанамидо) бензойной кислоты для изучения её физико-химических свойств и определения возможности улучшения биофармацевтических свойств таблеток на её основе.

Экспериментальная часть

В экспериментах использовали следующие марки полимеров: ПВП – Plasdone™ K-29/32 (фирма ASHLAND), сополимер винилпирролидона с винулацетатом (6:4) – Kollidon® VA-64 (фирма BASF), ГПМЦ – Methocel™ E6 Premium LV (фирма Dow Wolff Cellulosics), ГПЦ – Klucel Nutra™ W (фирма ASHLAND).

Для изучения влияния природы полимера на размер и форму кристаллов субстанции получали растворы в соответствии с табл. 1.

Таблица 1

Схема получения образцов
The samples design

Ингредиент	№ варианта				
	А	Б	В	Г	Д
Субстанция, г	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Plasdone™ K-29/32, г	-	2.0	-	-	-
Kollidon® VA-64, г	-	-	2.0	-	-
Methocel™ E6 Premium LV, г	-	-	-	2.0	-
Klucel Nutra™ W, г	-	-	-	-	2.0
Спирт этиловый, мл	25.0	25.0	25.0	12.5	12.5
Метилен хлористый, мл	-	-	-	12.5	12.5

Полученные прозрачные растворы наносили на обезжиренные спиртом предметные стёкла для получения полимерных плёнок с субстанцией. Плёнки сушили естественным путём при комнатной температуре. Во всех случаях получали плёнки меньшей и большей толщины (путём нанесения одно- и двукратного количества раствора соответственно).

Микроскопировали полученные образцы и плёнки из полимеров без субстанции.

Диапазон размеров частиц субстанции и средний размер кристаллов в каждом из образцов представлены на рис. 1.

Было установлено, что в условиях эксперимента твёрдые растворы из полимеров и субстанции 4-(3-оксо-3-этоксипропанамидо) бензойной кислоты не образовывались.

При использовании всех четырёх полимеров ЛВ в виде кристаллов внедрялось в гидрофильный носитель.

В случае получения плёнок с большей толщиной размер частиц субстанции увеличивался по сравнению с плёнками меньшей толщины вследствие возрастания времени естественной сушки плёнки, из-за чего увеличивалось время, необходимое для роста частиц.

В образцах с субстанцией без полимера по мере высыхания растворителя наблюдалось увеличение размера кристаллов от 100 до 700 мкм.

В присутствии производных целлюлозы форма кристаллов оставалась такой же, как и при кристаллизации субстанции без полимера (ромбовидные пластины). Однако в присутствии производных целлюлозы размер кристаллов был заметно больше, чем без полимера (см. рис.1, А, Г и Д).

В то же время в плёнках с Plasdone™ K-29/32 и Kollidon® VA-64 размеры кристаллов не превышали 160 мкм, причём форма и правильность кристаллической структуры существенно отличалась от кристаллов с производными целлюлозы (см. рис.1, Б и В).

По-видимому, это связано с тем, что происходила некоторая координация ЛВ с полимерами [Краснюк, 2010; Теслев, 2014].

Кроме того, полимеры на основе винилпирролидона влияли и на форму кристаллов, тогда как в присутствии производных целлюлозы (ГПМЦ низкой вязкости, ГПЦ) форма кристаллов оставалась неизменной.

Таким образом, вид полимера влиял на размер и форму кристаллов субстанции в ТДС. Уменьшение размеров кристаллов может способствовать улучшению биологической доступности [Краснюк, 2010].

Микрофотографии образцов представлены на рис.1.

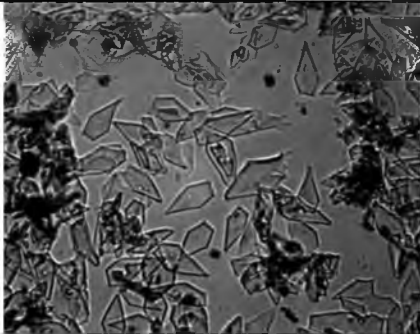
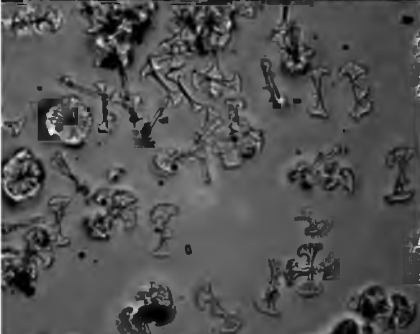
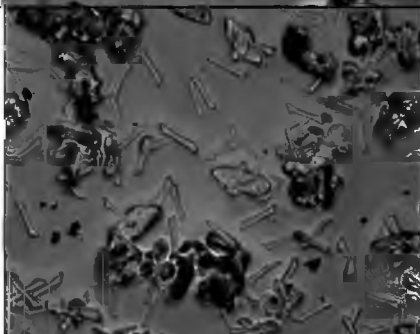

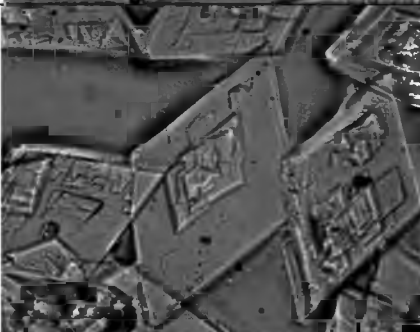
Вариант	Образец	Диапазон размеров частиц субстанции, средний размер кристаллов	Микрофотография образца (ув. ×400)
А	Субстанция без полимера	100–700 мкм, 110×50 мкм	
Б	Субстанция с Plasdone™ К-29/32	110–160 мкм, 140×10 мкм	
В	Субстанция с Kollidon® VA-64	100–150 мкм, 110×10 мкм	
Г	Субстанция с Methocel™ Е6 Premium LV	300–500 мкм, 500×380 мкм	
Д	Субстанция с Klucel Nutra™ W	250–600 мкм, 590×420 мкм	

Рис. 1. Размеры частиц субстанции и микрофотографии образцов
The particle sizes of the substance and microphotographs of the samples



Представляло интерес изучить высвобождение действующего вещества из таблеток с ТДС на основе исследуемых полимеров.

Для определения влияния способа внесения субстанции на её высвобождение, таблетки на основе ТДС получали двумя способами:

1) готовили раствор ЛВ и полимера (1:1) в спирте этиловом 95% или смеси спирта этилового 95% и метилена хлористого (1:1) при перемешивании и нагревании. Проводили влажное гранулирование смеси лактозы, МКЦ и натрия гидрокарбоната приготовленным раствором (см. табл. 2, варианты 0, 1, 2, 3).

2) готовили раствор полимера в спирте этиловом 95% или смеси спирта этилового 95% и метилена хлористого (1:1) при перемешивании и нагревании. Проводили влажное гранулирование смеси ЛВ, лактозы, МКЦ и натрия гидрокарбоната приготовленным раствором (см. табл. 2, варианты 4, 5, 6).

Полученные после удаления растворителей высушенные грануляты опудривали смесью крахмала картофельного подсушенного, кросповидона (Polyplasdone™ XL-10, ISP) и кальция стеарата. Прессовали таблетки массой 0.50 г.

Составы таблеток с ТДС приведены в табл. 2.

Таблица 2

Составы таблеток с ТДС
Tablet formulations with solid disperse systems

Ингредиент	Масса на 1 таблетку, г						
	0 (контроль)	1	2	3	4	5	6
Субстанция	0.150	0.150	0.150	0.150	0.150	0.150	0.150
Лактозы моногидрат	0.125	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
МКЦ-101	0.100	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
Натрия гидрокарбонат	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100
Plasdone™ K-29/32	-	-	-	-	0.150	-	-
Kollidon® VA-64	-	0.150	-	-	-	-	0.150
Methocel™ E6 Premium LV	-	-	0.150	-	-	-	-
Klucel Nutra™ W	-	-	-	0.150	-	0.150	-
Кальция стеарат	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
Polyplasdone™ XL-10	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Крахмал картофельный	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
Спирт этиловый, мл	4.0	4.0	2.5	2.5	4.0	2.5	4.0
Метилен хлористый, мл	-	-	2.5	2.5	-	2.5	-
Способ внесения субстанции	В сухой смеси для гранулирования				В гранулирующем растворе		
Масса таблетки, г	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500

Были получены двояковыпуклые таблетки диаметром 11 мм, белого цвета, с мраморной поверхностью, не прилипающие к пресс-инструменту.

Прочность на поперечное сжатие полученных таблеток составила 6.5–7.5 кг, прочность на истирание – 99.6%, время распадаемости – 10–11 мин.

Для определения высвобождения ЛВ из полученных таблеток проводили тест "Растворение" (среда растворения – вода очищенная, объём среды – 500 мл, аппарат – "Лопастная мешалка", скорость вращения – 50 об/мин, температура среды – 37.0±0.1°C, отбор проб через 15 мин через фильтрующие насадки MILLEX® HA 0.45 мкм).

Способ количественного определения ЛВ – спектрофотометрический ($\lambda_{max}=262.3\pm 1$ нм).

Усреднённые профили высвобождения таблеток (варианты 0–6) представлены на рис. 2.

Степень высвобождения ЛВ из таблеток без полимера составляла 60.5% через 60 мин. Т.е. перекристаллизация субстанции из спирта этилового существенным образом не изменяла растворимости и скорости высвобождения ЛВ из лекарственной формы.

Plasdone™ K-29/32 и Kollidon® VA-64 увеличивали высвобождение ЛВ на 15–20% по сравнению с субстанцией без полимера.

Производные целлюлозы (Methocel™ E6 Premium LV и Klucel Nutra™ W) в той же концентрации, что и Plasdone™ K-29/32 и Kollidon® VA-64 замедляли высвобождение действующего вещества из таблеток.

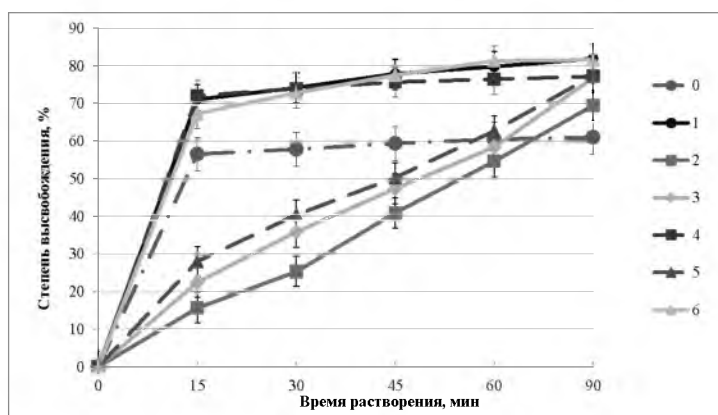


Рис. 2. Усреднённые профили высвобождения таблеток без полимера и с ТДС на основе полимеров (см. табл. 2)
The averaged release profiles of the tablets without a polymer and solid dispersed polymer-based systems (vide Tab. 2)

Plasdone™ K-29/32 и Kollidon® VA-64 быстрее растворяются в воде, чем ГПМЦ и ГПЦ, вязкость образующихся растворов меньше, и кристаллы субстанции в твёрдых дисперсиях на их основе имеют меньший размер (см. рис. 1). Вероятно, улучшению высвобождения также способствует возможное образование межмолекулярных комплексов полимер – ЛВ (в т.ч. за счёт водородных связей) [Теслев, 2014].

Выводы

Таким образом, вид полимера влияет на размер и форму кристаллов субстанции 4-(3-оксо-3-этоксипропанамида) бензойной кислоты в ТДС. В их присутствии образуются кристаллы меньшего размера и неправильной формы по сравнению с производными целлюлозы или в отсутствие полимера.

По-видимому, улучшение высвобождения малорастворимой 4-(3-оксо-3-этоксипропанамида) бензойной кислоты из таблеток может быть достигнуто введением в их состав субстанции в сочетании с Plasdone™ K-29/32 и Kollidon® VA-64.

Твёрдые дисперсии в этом случае можно получить методом удаления растворителя. Образование твёрдой дисперсии происходит в процессе гранулирования смеси и может быть включено в технологический процесс [Теслев, 2014].

Литература

Краснюк И.И. 2010. Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твёрдых дисперсий. Автореф. дисс. ... д. фарм. н. Москва, 48 с.

Теслев А.А. 2014. К вопросу применения твёрдых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств. Фармацевтические технологии и упаковка, 2: 32-35.

Chaud M.V. 2013. Development and evaluation of Praziquantel Solid Dispersions in Sodium Starch Glycolate. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 12 (2): 163-168.

Literature

Krasnyuk I.I. 2010. Povyshenie biodostupnosti lekarstvennykh form s primeneniem tverdykh dispersiy [Increasing the bioavailability of dosage forms with using of solid dispersions]. Abstract. dis. ... doct. pharm. sciences. Moscow, 48. (in Russian)

Teslev A.A. 2014. To the issue of application of solid dispersion systems to improve biopharmaceutical characteristics of drugs. Farmatsevticheskie tekhnologii i upakovka [Pharmaceutical technologies and packaging]. 2: 32-35. (in Russian)

Chaud M.V. 2013. Development and evaluation of Praziquantel Solid Dispersions in Sodium Starch Glycolate. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 12 (2): 163-168.