

Сравнительное изучение растворимости матричных таблеток, содержащих METOLOSE® SR, с использованием различных методов производства

Dr. Helene Wall, HARKE Pharma GmbH, Mülheim an der Ruhr, Germany;
Dr. Dominika Czernik-Schulz, SE Tylose GmbH, Wiesbaden, Germany

Вступление

Гидрофильные матричные таблетки приобрели популярность в 60-е годы прошлого столетия. С течением времени рецептуры с замедленным высвобождением были усовершенствованы. Обычно в состав таких рецептур входят активный ингредиент и растворимый в воде вязкий полимер. Гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), также известную как гипромеллоза, часто используют в качестве матричного полимера вследствие ее неионной природы. Полимер является водорастворимым, химически и рН-стабильным в диапазоне рН 3,0-11,0, а также устойчивым к воздействию ферментов [1].

Спрос на матричные таблетки возникает в основном при хронических заболеваниях, при которых необходимо постоянное медикаментозное лечение для поддержания определенного уровня препарата в плазме крови в течение длительного времени, особенно ночью. Матричные таблетки с замедленным высвобождением позволяют минимизировать количество необходимых для приема таблеток, что способствует четкому соблюдению предписаний врачей пациентами.

При разработке матричных таблеток необходимо учесть следующие параметры:

1. Растворимость АФИ.
2. Вязкость, количество и заменимость ГПМЦ.
3. Наличие других вспомогательных веществ [2].

Существует два возможных механизма высвобождения АФИ в

процессе растворения матричной таблетки. Показатели высвобождения высокорастворимых в воде АФИ определяются диффузией через слой геля. Слаборастворимые АФИ высвобождаются благодаря эрозии матричной таблетки.

Качество, постоянство от партии к партии и заменимость, а также размер частиц ГПМЦ 2208 являются наиболее важными качественными показателями ГПМЦ для матричной таблетки. Влияние вязкости ГПМЦ – более важный параметр для слаборастворимых АФИ, чем для высокорастворимых, а увеличение количества ГПМЦ в рецептуре приводит к снижению коэффициента растворения. Поэтому высокая вязкость METOLOSE® 90SH-SR с контролируемым размером частиц признан одним из наилучших вариантов для рецептуры с замедленным высвобождением.

Использование других вспомогательных веществ в рецептуре матричных таблеток может повлиять на профиль растворимости. Такие растворимые наполнители, как лактоза, увеличивают скорость растворения, в то время как нерастворимые наполнители

Авторы:



Dr. Helene Wall,
 HARKE Pharma GmbH,
 Mülheim an der Ruhr, Germany



Dr. Dominika Czernik-Schulz,
 SE Tylose GmbH, Wiesbaden,
 Germany

Таблица 1.
 Два исследуемых состава для оценки
 четырех различных методов приготовления

Вещество	Состав № 1	Состав № 2
Теofilлин	100 мг	100 мг
METOLOSE® 90SH-4000SR	20 мг (10%)	40 мг (20%)
Лактоза (Pharmatose 200M)	80 мг	60 мг
Магния стеарат	1 мг (0,5 в/в %)	1 мг (0,5 в/в %)
Итого	201 мг/таблетка	201 мг/таблетка

тели (например, микрокристаллическая целлюлоза) снижают профиль растворимости.

Существует несколько способов изготовления матричных таблеток: прямое прессование, влажная грануляция и сухая грануляция.

Цель данного исследования – оценить эффективность различных методов приготовления в отношении устойчивости и влияния различного содержания ГПМЦ 2208 (METOLOSE® SR) на параметры растворения препаратов замедленного высвобождения с использованием в качестве АФИ теofilлина, растворимость которого составляет 12 г/л.

Методы

Имеется четыре различные категории вязкости METOLOSE® SR. В данном исследовании использовали METOLOSE® 90SH – 4000SR. В целях изучения влияния содержания ГПМЦ на профиль высвобождения были изготовлены два состава: с 10% METOLOSE® SR и 20% METOLOSE® SR.

Точное содержание выбранных формул приведено в табл. 1.

Методы изготовления таблеток с обоими составами:

- 1. Прямое прессование (DC) – все компоненты смешаны до гомогенного состояния.
- 2. Грануляция в псевдооживленном слое (FL) – в качестве растворителя использована вода:

- оборудование – Flowcoater FL-LABO (Freund Corp.) с распылением сверху;
 - объем загрузки – 300 г;
 - объем гранулирующей жидкости – 200 г;
 - скорость распыления – 5 г/мин;
 - температура на входе – 70 °С, температура на выходе – 30 – 40 °С;
 - объем потока воздуха – 0,3 м³/мин.
3. Грануляция с высоким усилием сдвига (GM) – в качестве растворителя использован 80% этанол:

- оборудование – Granumeist GM-Multi, 5 л (Freund Corp.);
 - объем загрузки – 300 г;
 - объем гранулирующей жидкости – 180 г;
 - скорость мешалки – 450 об/мин, скорость чоппера – 3000 об/мин.
4. Роликовое компактирование (RC) – сухой метод грануляции:
- оборудование – роликовый компактер TF-Mini (Freund Corp.);
 - объем загрузки – 300 г;
 - усилие роликов – 5 Мпа;
 - скорость подачи – 5 об/мин;

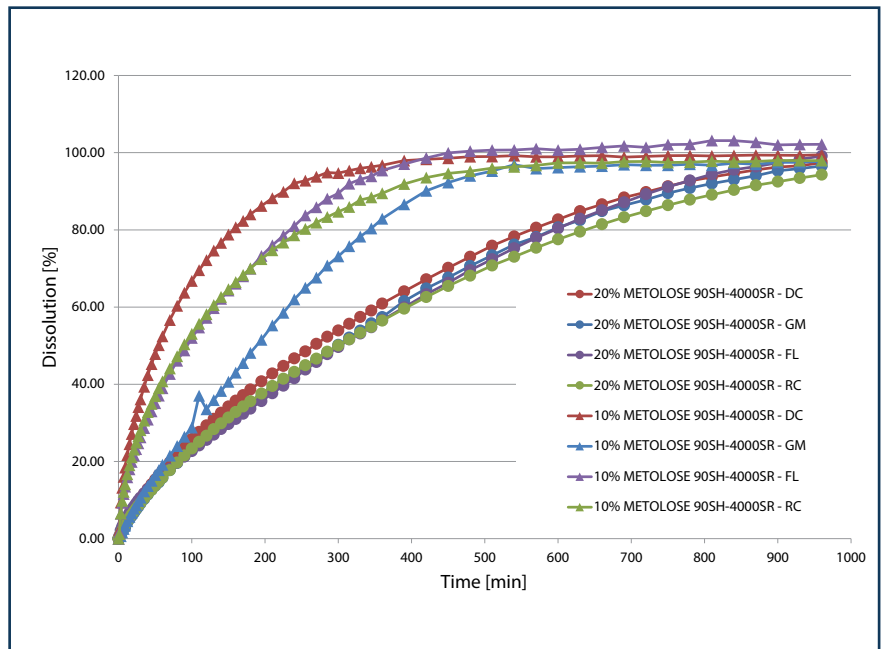


Рисунок 1. Профиль растворимости приготовленных с помощью разных методов таблеток с различным содержанием METOLOSE® 90SH-4000SR

Таблица 2. Свойства порошков восьми смесей, приготовленных с использованием четырех методов для каждого из двух составов теofilлина, включая 10% или 20% METOLOSE®, в том числе прочность спрессованных таблеток теofilлина с различным количеством METOLOSE® SR

Показатель	METOLOSE® SR 10%				METOLOSE® SR 20%			
	DC	FL	GM	RC	DC	FL	GM	RC
Насыпная плотность, г/мл	0,48	0,37	0,49	0,65	0,38	0,28	0,42	0,55
Плотность после утряски, г/мл	0,67	0,55	0,54	0,81	0,36	0,38	0,54	0,69
Индекс Карра, %	28,8	33,5	10,0	19,8	44,5	34,8	23,3	20,6
Угол естественного откоса, °	55,8	44,9	48,9	46,4	50,1	40,7	48,9	51,7
Прочность таблетки, Н	120	117	118	98	166	268	126	105

- гранулят измельчен и просеян через сито размером 16 меш (диаметр отверстия – 1 мм).

Прессование приготовленной смеси порошка или гранулята выполнено на однопуансонном таблеточном прессе после добавления и смешивания с магния стеаратом (0,5% в/в) для каждого состава. При этом усилие прессования составило 10 кН.

Тесты на растворимость выполнены в лопастной мешалке согласно USP в 900 л очищенной воды со скоростью 50 об/мин в течение 16 ч.

Результаты и обсуждение

Свойства смесей порошков или гранулятов, включая твердость спрессованных таблеток, приведены в табл. 2.

Приведенные в табл. 2 результаты показывают, что прочность таблетки снижается при повышении насыпной плотности смеси порошка, особенно для состава с 20% METOLOSE® SR. В целом, более высокая прочность таблетки достигается при использовании 20% METOLOSE® SR при каждом методе гранулирования благодаря его хорошей компактируемости.

Свойства растворения каждой таблетки, приготовленной по упомянутым выше методам, с различным содержанием METOLOSE® 90SH-4000SR определены при условиях, описанных ниже (рисунок 1).

График, приведенный на рисунке 1, показывает, что при использовании в рецептуре 10% METOLOSE® SR свойства раство-

римости изменяются в зависимости от метода приготовления. Применение гранулятора GM приводит к низкому высвобождению АФИ.

При использовании 20% METOLOSE® SR профиль растворимости не зависит от метода приготовления. В рецептуре с 20% METOLOSE® SR отмечено образование прочного слоя геля, благодаря чему АФИ высвобождается с регулярным постоянством.

Таким образом, установлено, что использование 20% ГПМЦ с высокой вязкостью способствует получению рецептуры, имеющей постоянные устойчивые свойства.

Вывод

Цель данного исследования – подробно изучить зависимость между содержанием ГПМЦ высокой вязкости и различными методами приготовления таблеток, а также определить их влияние на свойства растворимости АФИ. В качестве модели лекарственного препарата выбран теофиллин. Установлено, что при использовании 10% ГПМЦ свойства высвобождения зависят от метода приготовления. Это свидетельствует о том, что использование только 10% METOLOSE® SR не обеспечивает образование геля в матричной таблетке.

Важно, что при повышении дозы METOLOSE® SR до 20% упомянутое явление не влияет на свойства растворимости АФИ – кривые растворимости таблеток, приготовленных по четырем вы-

шеописанным методам, дублируют друг друга. Рекомендуемой дозой METOLOSE® SR для получения устойчивой рецептуры геля является 20%.

При составлении рецептуры матричных таблеток количество используемой ГПМЦ имеет решающее значение для достижения желаемого профиля высвобождения и не зависит от метода подготовки. Также 20% ГПМЦ в рецептуре рекомендована для исключения зависимости свойств растворимости от методов приготовления. ■



Контактная информация:

HARKE GROUP

Xantener Strasse 1
45479 Muelheim an der Ruhr
Тел.: +49 (0) 208 3069 2000
Факс: +49 (0) 208 3069 2300

Dr. Helene Wall,

Технический специалист по продажам,
drhw@harke.com
+49 208 3069 2740

Dr. Dominika Czernik-Schulz,

Технический специалист по продажам –
dominika.czernik-schulz@setylose.com
+49 611 962 83 71



Список использованных источников:

1. Timmins P. et al. (eds.), Ford J.L. *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*, AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series 16, Chapter 2, p. 17.
2. Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., *Sustained Release Formulations with Tylopur® SR and Metolose® SR*, 2019.
2. Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., *Cellulose & Pharmaceutical Excipients, SR-012*.