

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.014.21:615.272.4

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АЦЕТОСУКЦИНАТ ГІДРОКСИПРОПІЛМЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ ПРИ СТВОРЕННІ ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

© О. В. Тригубчак

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: досліджено вплив трьох зразків ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози на властивості мас для таблетування і фармако-технологічні показники кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози, Shin-Etsu AQOAT, кишково-розчинні таблетки, метод прямого пресування, кислота ацетилсаліцилова.

Вступ. Для створення кишково-розчинних таблеток використовують метод плівкового покриття [1]. При цьому виникає необхідність проведення стадій приготування плівкоутворювального розчину і нанесення оболонки.

З метою створення кишково-розчинного покриття використовують плівкоутворювальні матеріали, які наносять на таблетки із середовища органічних або водних розчинів [8]. При виготовленні кишково-розчинних таблеток з використанням полімерів, які наносять із середовища органічних розчинників, виникає необхідність їх вловлювання і регенерації. При використанні водних розчинів Eudragit є обмеження температури висушування таблеток, що покриваються.

Для отримання кишково-розчинних таблеток шляхом введення полімерних матеріалів у таблетну масу використовують метод вологої грануляції. При цьому малорозчинні в шлунковому соку лікарські речовини звожують розчином полімеру, що має кишково-розчинні властивості. Цей метод має обмеження у фармацевтичній технології, оскільки може бути використаний тільки для лікарських засобів зі специфічними властивостями, крім цього, волога грануляція не завжди бажане явище у виробництві таблеток.

Для скорочення технологічних стадій виробництва таблеток вивчено можливість отримання кишково-розчинних таблеток методом прямого пресування шляхом введення спеціальних полімерних матеріалів у таблетну масу. З метою надання таблеткам стійкості в шлунковому соку та забезпечення розпаданя в кишковому соку використовували ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози. Продукт запропоновано японською фірмою Shin-Etsu Chemical Co., випускається під торговою назвою Shin –

Etsu AQOAT і рекомендується для кишково-розчинного водного покриття та водного пролонгованого покриття. Це дрібний (з середнім розміром частин приблизно 5–10 нм) білий або жовтувато-білий порошок чи пелети без запаху або має слабкий ацетатнокислий аромат, без смаку. Порошок має постійну вологість близько 5,8 % при температурі 25 °C і відносній вологості 67 %. Злегка гігроскопічний.

Комерційно доступні декілька зразків ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози, що відрізняються рН середовищем, в якому розпадається полімер (низьке – L, середнє – M і високе – H) і переважним розміром частинок (дрібний порошок – F або вільнотекучі гранули – G). Сорти F ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози розчинні у водній дисперсії, а для сортів G застосовується органічний розчин. Сорт AS-L – розчинний при нижчих значеннях рН ($\geq 5,5$) і зазвичай використовується у твердих лікарських формах, які розпадаються у верхньому відділі кишечника; сорт AS-M – розчинний при нейтральному рН ($\geq 6,0$) і використовується для покриття; сорт AS-H розчинний при підвищеному значенні рН ($\geq 6,5$) та застосовується при виготовленні пролонгованих препаратів [7, 8].

Об'єкт дослідження – кислота ацетилсаліцилова, що має здатність до прямого пресування, а також вимагає кишково-розчинної лікарської форми.

Методи дослідження. Кишково-розчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової виготовляли методом прямого пресування. Технологію здійснювали за всіма правилами змішування без додаткового подрібнення. До суміші маси для таблетування вводили додатковий інгредієнт ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози (А). Для дослідження використовували

ли три зразки Shin – Etsu AQOAT: a_1 – Shin-Etsu AS-MF, a_2 – Shin-Etsu AS-LF, a_3 – Shin-Etsu AS-HF. У групу ковзних речовин включили тальк (b_1), аеросил (b_2), крохмаль картопляний (b_3). Групу змащувальних речовин склали кальцію стеарат (c_1), магнію стеарат (c_2), кислота стеаринова (c_3). Також досліджували різні зразки мікрокристалічної целюлози d_1 – МКЦ 101, d_2 – МКЦ 102, d_3 – МКЦ НД 90, d_4 – МКЦ 15). Серед них також d_5 – Ludipress, d_6 – Arbocel P 290, d_7 – Arbocel P 300, d_8 – Prosolv SMCC 90 і d_9 – лактоза. У групі розпушувальних речовин вивчали модифіковані крохмалі типів P 0100 (e_1), P 3500 (e_2), P 5000 (e_3), 1000 (e_4), натрію кроскармелозу (e_5), речовини на основі полівінілпіролідону: Polyplasdon XL-10 (e_6), Kollidon 90 (e_7), Kollidon CL(e_8), Kollidon 17 PF(e_9).

При складанні рецептури кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової як план експерименту використали п'ятифакторний план на основі латинського кубу другого порядку [5]. Дизайн дослідження наведено в таблиці 1. Для визначення здатності одержаного порошку до пресування досліджували його фармако-технологічні показники: y_1 – насипну густину маси для таблетування в градуйованому циліндрі ($V = 100$ мл) [4 (2.9.34)], y_2 – густину після усадки [4 (2.9.34)]. Схильність порошку до пресування характеризується ступенем здатності до стискання порошку (y_3) і визначається за допомогою показника здатності до стискання та коефіцієнта Гауснера (y_4) [4 (2.9.34, 2.9.36)]. Важливість міжчасткових взаємодій, що визначають плинність порошку, також можна оцінити за значенням швидкості течії через насадку (y_5) [4 (2.9.36)].

Отримані маси для таблетування пресували на таблетній машині ударного типу марки Engler TRK 12 з використанням двояковипуклих пуансонів діаметром 7 мм, середня маса таблеток 0,14 г. Усі серії таблеток, отриманих методом прямого пресування, досліджували двічі за оцінкою процесу пресування (y_6), зовнішнім виглядом (y_7), однорідністю маси для одиниці дозованого лікарського засобу (y_8) [2 (2.9.5)]. Механічну міцність досліджуваних таблеток визначали за показниками стійкості до роздавлювання (y_9) [3 (2.9.8)] та стираності таблеток без оболонки (y_{10}) [1 (2.9.7)]. Особливу увагу приділяли розпаданню кишково-розчинних таблеток в фосфатному буферному розчині 6,8 після їх стійкості 120 хв у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (y_{11}) [3 (2.9.1)]. Розчинення запропонованих таблеток проводили згідно з вимогами ДФУ (2.9.3) [3]. При цьому використовували кошик, що обертається зі швидкістю 100 об./хв, з лопаттю – 75 об./хв. Темпе-

ратура середовищ розчинення (0,1 М розчину кислоти хлористоводневої і фосфатного буферного розчину рН 6,8) становила ($37 \pm 0,5$) °С. Пробі відбирали через 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120 хвилин. Кількісний вміст кислоти ацетилсаліцилової у середовищі розчинення визначали спектрофотометрично.

Якість таблеток кислоти ацетилсаліцилової в процесі зберігання контролюється за допомогою кількісного визначення вмісту вільної кислоти саліцилової (y_{12}). Отримані таблетки, що зберігали впродовж 2 років при температурі (20 ± 5) °С в щільно закупореній тарі, випробовували спектрофотометрично на основі вимірювання оптичної густини комплексу кислоти саліцилової з іонами феруму (III).

Результати випробувань мас для таблетування і таблеток кислоти ацетилсаліцилової наведено в таблиці 1.

За результатами експериментальних даних будували ранжовані ряди переваг і робили висновки про вплив досліджуваних зразків Shin – Etsu AQOAT на основні фармако-технологічні показники.

Результати й обговорення. Поведінка суміші порошоків під час пресування визначається міжчастковими взаємодіями, що впливають на насипні властивості порошку, визначається порівнянням насипної густини і густини після усадки даної маси для таблетування. Отримані результати визначення насипної густини досліджуваної маси для таблетування піддавали статистичній обробці. $F_{\text{експ.}}$ експериментальних даних було більшим $F_{\text{табл.}}$ при $p = 0,05$. Це дозволило зробити висновок, що введення до складу порошку Shin-Etsu AS-LF забезпечує насипну густину 0,6103 г/мл. При додаванні Shin-Etsu AS-HF цей показник склав 0,6047 г/мл, а Shin-Etsu AS-MF – 0,6033 г/мл. Отже, найкращі результати насипної густини характерні масі для таблетування з Shin-Etsu AS-LF.

За впливом на густину після усадки ентеросолюбільні ефіри целюлози можна проранжувати у наступній послідовності: Shin-Etsu MF > Shin-Etsu LF > Shin-Etsu HF. Найкращі показники густини після усадки (0,2324 г/мл) демонструє маса для таблетування з Shin-Etsu AS-MF. Shin-Etsu AS-LF забезпечує цей показник на рівні 0,2160 г/мл. Їм дещо поступається Shin-Etsu AS-HF, що характеризується значенням густини після усадки 0,2146 г/мл.

Досліджувані маси для таблетування за впливом на показник стискання можна ранжувати таким чином: Shin-Etsu AS-LF > Shin-Etsu AS-HF > Shin-Etsu AS-MF, оскільки забезпечували середнє значення показника стискання 8,14 %; 7,62 %; 7,54 % відповідно. Коефіцієнт Гауснера

Таблиця 1. План експерименту та результати досліджень мас для таблетування і таблеток кислоти ацетилсаліцилової кислоти

Примітки: Y_1 – насипна густина, г/мл; Y_2 – густина після усадки, г/мл; Y_3 – показник стисливості, %; Y_4 – коефіцієнт Гауснера; Y_5 – швидкість течії через насадку, 100 г/с; Y_6 – пресування, бали; Y_7 – зовнішній вигляд, бали; Y_8 – однорідність маси, %; Y_9 – стійкість до роздавлювання, Н; Y_{10} – стираність, %; Y_{11} – розпадання, хв; Y_{12} – кількість вільної кислоти саліцилової, %.

для суміші порошків з Shin-Etsu AS-LF рівній 1,0894. Shin-Etsu AS-MF характеризується значенням коефіцієнта Гауснера 1,0818, а Shin-Etsu AS-HF – 1,0831. Отже, Shin-Etsu AS-LF має найкращий ступінь стискання за рахунок взаємодії між частинками.

Серед ентросолюбільних ефірів целюлози найкращі показники швидкості течії порошкової маси забезпечує додавання в масу для таблетування Shin-Etsu AS-MF (57,11 г/с). Shin-Etsu AS-LF має значні переваги за впливом на цей показник над Shin-Etsu AS-HF, оскільки забезпечує середнє статистичне значення плинності 55,94 г/с проти 54,03 г/с. Проте усі досліджувані маси для таблетування спостерігалися дуже хорошою (відмінною) плинністю за класифікацією Карра [7].

Оскільки запропоновані таблетки повинні бути стійкими в кислому середовищі та розпадатися в шлунковому соку, то їх розчинення прямо пропорційно залежить від прикладеної сили тиску в процесі таблетування. Усі серії досліджуваних таблеток пресувалися добре, не підлипали до прес-інструменту, таблетування оцінювали за 5-бальною шкалою. Маси для таблетування, до складу яких введено Shin-Etsu AS-MF, пресувалися відмінно і отримали 5 балів. Результати статистичної обробки даних пресування таблеток показали, що Shin-Etsu AS-HF забезпечує процес таблетування на 4,94 бала. Shin-Etsu AS-LF дозволяє пресувати таблетки на 4,89 бала. Ранжований ряд переваг ентросолюбільних ефірів целюлози для процесу таблетування має такий вигляд: Shin-Etsu AS-MF > Shin-Etsu AS-HF > Shin-Etsu AS-LF.

Спресовані таблетки оцінювали за зовнішнім виглядом за 5-бальною шкалою. При цьому експерти виставляли оцінку «5» у випадку рівної, блискучої, гладкої поверхні з обох боків, без вкраплень і без пошкоджених країв. Оцінку «4» – при появі вкраплень на поверхні, коли поверхня гладка, блискуча тільки з одного боку. Оцінку «3» – при нерівності країв поверхні, при появі незначних вкраплень, коли поверхня виявлялася шорсткою і неблискучою. Результати дисперсійного аналізу даних за оцінкою зовнішнього вигляду таблеток показали, що на цей показник суттєво впливали ентросолюбільні ефіри целюлози, тому було проведено їх порівняння за допомогою критерію Дункана [5]. Отримані результати дозволили стверджувати, що найкращий зовнішній вигляд мали таблетки, до складу яких входили Shin-Etsu AS-MF, їх оцінено на 4,22 бала. Дещо нижчі оцінки зовнішнього вигляду (3,78 бала) отримали таблетки, що вміщували Shin-Etsu AS-LF. За впливом на цей показник їм поступається Shin-Etsu AS-HF зі значенням 3,5 бала.

У результаті досліджень встановлено, що досліджувані допоміжні речовини проявляють статистичну значущість на показник однорідності маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Домінуючий вплив на однорідність маси таблеток кислоти ацетилсаліцилової має Shin-Etsu AS-HF, оскільки забезпечує відносно стандартне відхилення 4,349 %. Ентросолюбільні ефіри целюлози марки Shin-Etsu AS-LF мають кращі показники однорідності маси (4,484 %) порівняно з Shin-Etsu AS-MF, що характеризується однорідністю маси 4,989 %.

Найбільшу стійкість до роздавлювання (82,78 Н) мають таблетки, до складу яких входять ентросолюбільні ефіри целюлози типу AS-MF. Їм дещо поступаються таблетки з Shin-Etsu AS-LF і забезпечують середню стійкість таблеток до роздавлювання на рівні 79,94 Н. Найнижчі показники стійкості до роздавлювання 79,22 Н відмічено при додаванні в масу для таблетування Shin-Etsu AS-HF.

Вивчені сорти Shin-Etsu AQOAT впливають на стиранисть таблеток таким чином: AS-MF > AS-HF > AS-LF. Найменший показник стиранисті 0,584 % одержали у таблетках, що вміщували Shin-Etsu AS-MF. При додаванні у таблетну масу Shin-Etsu AS-HF спостерігаються дещо вищі результати стиранисті 0,765 %. Найбільше стираються таблетки з Shin-Etsu AS-LF (1,053 %).

Резистентність таблеток до впливу кислотних чинників травного соку шлунка забезпечувалася за рахунок фізико-хімічних властивостей ацетосулцинат гідроксилметилцелюлози і сили зчеплення мікрочастинок інгредієнтів у масі таблетного засобу. Остання корегується відповідно до фізичних закономірностей механічної взаємодії поверхонь інгредієнтів таблетної маси. При порівнянні впливу вивчених ентросолюбільних ефірів целюлози на розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової можна побудувати ранжований ряд переваг: AS-LF > AS-MF > AS-HF. Тобто, найшвидше у фосфатному буферному розчині 6,8 розпадаються таблетки, що містять Shin-Etsu AS-LF, середній час розпадання становив 10,17 хв. Таблетки, до складу яких вводили Shin-Etsu AS-MF, розпадалися впродовж 12,06 хвилини. Суттєво погіршує розпадання (16,44 хв) таблеток використання Shin-Etsu AS-HF.

Методом спектрофотометричного аналізу визначено вміст специфічної домішки в кількості 0,7933 % у таблетках, до складу яких входило Shin-Etsu AS-MF. Shin-Etsu AS-HF дозволяло визначити середнє значення вільної кислоти саліцилової на рівні 0,8394 %. Досліджувані таблетки, що містили Shin-Etsu AS-LF, демонстрували значення цього показника на рівні 1,0089 %.

За допомогою функції бажаності для подальших досліджень було відібрано Shin-Etsu AS-MF. Динаміку вивільнення кислоти ацетилсаліци-

лової із запропонованих таблеток, до складу яких введено Shin-Etsu AS-MF, зображено графічно на рисунку 1.

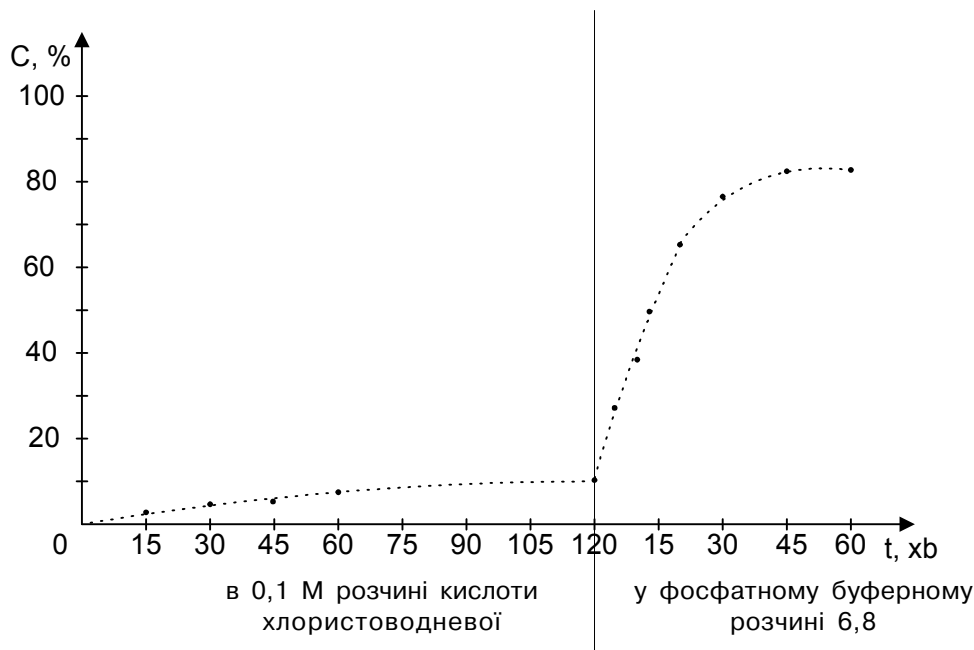


Рис. 1. Динаміка вивільнення кислоти ацетилсаліцилової із запропонованих таблеток кислоти ацетилсаліцилової з Shin-Etsu AS-MF.

Для забезпечення необхідного терапевтичного ефекту 75–115 % лікарських речовин повинні вивільнятися з лікарської форми впродовж 45 хвилин [1]. При визначенні вивільнення кислоти ацетилсаліцилової із досліджуваних таблеток з Shin-Etsu AS-MF встановлено, що у зазначений час вивільняється $(82,65 \pm 2)$ % даної речовини. Отже, при використанні Shin-Etsu AQOAT можна отримати кишково-розчинні таблетки методом прямого пресування. Дія ацетосукцинату гідроксиметилцелюлози спрямована на оптимізацію процесу виготовлення таблеток шляхом підвищення технологічності способу й покращення фармакотерапевтичних властивостей таблеток при досягненні кислоторезистентності готової лікарської форми.

Висновки. 1. Вперше запропоновано отримувати кишково-розчинні таблетки методом прямого пресування шляхом введення полімерного матеріалу (ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлозу) в масу для таблетування.

2. Проведені дослідження дозволили встановити вплив трьох сортів Shin-Etsu AQOAT на насипну густину, густину після усадки, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера, кут природного укусу, швидкість течії через насадку. Досліджувані маси для таблетування спостерігалися дуже хорошою (відмінною) плинністю за класифікацією Карра.

3. Досліджено вплив трьох сортів Shin-Etsu AQOAT на процес таблетування, зовнішній вигляд, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання у фосфатному буферному розчині 6,8 після їх стійкості 120 хвилин у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та вміст вільної кислоти саліцилової.

4. Визначено розчинення таблеток, до складу яких введено Shin-Etsu AS-MF. З лікарської форми впродовж 45 хвилин вивільняється не менше 82,65 % кислоти ацетилсаліцилової.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Доповнення 1. – Харків: РІПЕГ, 2004. – 494 с.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприєм-

мство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-ше вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.

5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]; за ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

6. Carr R. L. Evaluating flow properties of solids /

R. L. Carr // Chem. Eng. – 1965. – Vol. 72. – P. 163–168.

7. Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate. Shin-Etsu ACOAT. For Aqueous Enteric Coating and Aqueous Sustained-release Coating. Cellulose & Pharmaceutical Excipients Department / Asahi-Tokai Building. 6-1. Ohtemachi 2-chome, Chioda-ku, Tokyo, Japan.

8. McGinity J. W. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Third Edition / W. James, McGinity, A. Linda Felton. – Informa Healthcare USA, Inc. 52 Vanderbilt Avenue New York, NY 10017, 2008. – 488 p.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АЦЕТОСУКЦИНАТ ГИДРОКСИПРОПИЛМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ ПРИ СОЗДАНИИ ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

О. В. Тригубчак

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: исследовано влияние трех образцов ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы на свойства масс для таблетирования и фармако-технологические показатели кишечнорастворимых таблеток ацетилсалициловой кислоты, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, Shin-Etsu ACOAT, кишечнорастворимые таблетки, метод прямого прессования, ацетилсалициловая кислота.

THE STUDY OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING PROPERTIES FOR CREATION ATSETOSUKTSYNAT HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE TABLETS BY DIRECT COMPRESSION

O. V. Tryhubchak

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the influence of three samples of atsetosuktsynat hydroxypropylmethylcellulose on mass properties for tableting and pharmaco-technological indicators of enteric-soluble acetylsalicylic acid tablets obtained by direct compression was studied.

Key words: atsetosuktsynat hydroxypropylmethylcellulose, Shin-Etsu ACOAT, gastro-soluble tablets by direct compression, acetylsalicylic acid.