

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВМІСТУ ГІДРОКСИПРОПІЛМЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ НА ВИВІЛЬНЕННЯ ІНДАПАМІДУ З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК

©Т.О. Ткач, Д.І. Дмитрієвський

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: в статті наведено результати дослідження з підбору оптимальної кількості гідроксипропілметилцелюлози у складі таблеток індапаміду пролонгованої дії. Було встановлено залежність швидкості переходу діючої субстанції у середовище розчинення від кількості введеного до складу таблетки пролонгуючого полімеру.

Ключові слова: індапамід, пролонговане вивільнення, гідроксипропілметилцелюлоза.

Вступ. В останні роки в терапії артеріальної гіпертензії (АГ) широко використовують діуретики, в основному тіазидові та тіазидоподібні, серед яких на особливу увагу заслуговує індапамід [3, 8, 17, 18]. Його пролонговані форми забезпечують уповільнене вивільнення діючої речовини та її рівномірне надходження у кров протягом 24 годин [1]. Серед зареєстрованих в Україні пролонгованих форм індапаміду немає жодного вітчизняного препарату [13]. Це ускладнює процес лікування, оскільки імпорتنі засоби за вартістю малодоступні для широких верств населення, які страждають від АГ. Тому розробка вітчизняного препарату індапаміду пролонгованої дії, що зможе конкурувати з закордонними аналогами, значно знизить витрати громадян при лікуванні АГ та збільшить комплаєнс пацієнтів, є актуальним завданням.

Для створення пролонгованих препаратів використовуються різноманітні технологічні прийоми. Найбільш розповсюдженим та простим способом пролонгації є одержання гідрофільних матриць на основі гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), в яких допоміжні речовини утворюють сітчасту структуру (матрицю), в якій рівномірно розподілена лікарська речовина. ГПМЦ має відмінні фармако-технологічні показники, що дозволяє одержувати таблетки як прямим пресуванням, так і з використанням грануляції [7].

Враховуючи переваги ГПМЦ для виготовлення матричних форм з модифікованим вивільненням та можливість використання простих технологічних методів одержання готових таблеток, метою наших досліджень став підбір оптимальної кількості ГПМЦ, яку необхідно ввести до складу матричних таблеток індапаміду для забезпечення пролонгованого вивільнення діючої речовини з лікарської форми.

Методи дослідження. Для визначення оптимальної кількості матрицеутворювача, яку необхідно ввести до складу таблеток, нами було

використано одержані у попередніх дослідженнях таблетки індапаміду з вмістом діючої субстанції 0,0015г у одній таблетці. Як допоміжні речовини до складу таблеток входять лактози моногідрат, магію стеарат, водний розчин ПВП. Модифікатором вивільнення індапаміду обрано гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) виробництва японської фірми «Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.» під торговою назвою Metolose 90 SH-4000SR, яка спеціально розроблена для використання з метою пролонгації вивільнення активних речовин. Для дослідження залежності вивільнення індапаміду з пролонгованих матричних таблеток було використано попередньо одержані 5 видів таблеток, які різнилися відсотковим вмістом ГПМЦ та містили 10, 20, 30, 40 та 50 % даного пролонгуючого компонента.

Тест «Розчинення» проводили відповідно до вимог ДФУ, Доповнення 2, використовуючи прилад з кошиком. Середовище розчинення – фосфатний буферний розчин з рН 6,8; об'єм середовища розчинення – 500 мл; швидкість обертання кошика – 100 об./хв. Відбирали пробу у кількості 24 таблеток. Випробування проводили у 3 етапи (якщо необхідно). На першому етапі випробовували 6 таблеток. Через 1,5, 3, 9 та 12 годин із центру посудини для розчинення відбирали 10 мл рідини, яку фільтрували з одержанням випробовуваного розчину.

Кількість індапаміду, що перейшов у розчин, визначали методом рідинної хроматографії згідно з вимогами ДФУ, I вид., 2.2.29. Випробований розчин і розчин порівняння А поперемінно хроматографували на рідинному хроматографі з УФ-детектором, одержуючи не менше 6 хроматограм для кожного з розчинів, у таких умовах: колонка Кромасил С18 розміром 150×2,0 мм, з розміром часток 5 мкм (або аналогічна, що відповідає вимогам тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»), рухома фаза – льодяна оцтова кислота Р-ацетонітрил

P-метанол P-розчин едетату натрію (0,1:17,5:17,5:65) дегазована; швидкість рухомої фази – 0,25 мл/хв; детектування за довжини хвилі 240 нм; температура термостата колонки - 40 °С. Кількість індапаміду, що перейшов у середовище розчинення з кожної окремої з 6 таблеток, мав бути не менше 10 % через 3 год, не менше 45 % через 9 год і не менше 70 % через 12 год від вмісту у таблетці.

Результати й обговорення. Попередні дослідження із підбору технології одержання таблеток індапаміду продемонстрували, що оптимальним методом їх одержання є таблетування з використанням вологої грануляції зі зволоженням водним розчином ПВП [6].

При визначенні марки матрицеутворювального компонента ми враховували те, що швидкість вивільнення діючої речовини з матриці залежить від декількох параметрів. Перш за все, від типу полімера та його молекулярної маси. Досліджен-

нями підтверджено, що при її збільшенні зменшується швидкість вивільнення субстанції з носія [9, 14]. Водночас при однаковій молекулярній масі серед усіх різновидів похідних ГПМЦ при порівнянні впливу замінників на швидкість вивільнення субстанції з матриці найсповільнювальний та плавний профіль демонструє продукт типу 2208. Рідше використовують при виробництві пролонгованих форм тип 2910 [15, 16]. Тому нами для досягнення пролонгації вивільнення індапаміду було обрано Metolose 90 SH-4000SR, яка належить до типу заміщення 2208.

Оскільки швидкість вивільнення діючої речовини також залежить від кількості полімера [12, 14], нами при підборі оптимального співвідношення пролонгатор/наповнювач було виготовлено 5 складів таблеток, які різнилися вмістом матрицеутворювача. Відсоткові та кількісні співвідношення компонентів у досліджених складах наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Склад таблеток індапаміду, одержаних з використанням методу вологої грануляції

№	Склад	Компоненти для одержання таблеток				
		Індапамід	Лактози моногідрат	ПВП	ГПМЦ	Магнію стеарат
1	%	1	83	5	10	1
	г	0,0015	0,124	0,0080	0,015	0,0015
2	%	1	73	5	20	1
	г	0,0015	0,109	0,0080	0,03	0,0015
3	%	1	63	5	30	1
	г	0,0015	0,0940	0,0080	0,045	0,0015
4	%	1	53	5	40	1
	г	0,0015	0,0795	0,0080	0,060	0,0015
5	%	1	43	5	50	1
	г	0,0015	0,064	0,0080	0,075	0,0015

Найбільш важливим якісним показником при виборі оптимального вмісту пролонгуючого компонента у складі таблеток є тест «Розчинення». Він є одним з найважливіших параметрів дослідження твердої лікарської форми як на етапі розробки лікарського препарату, так і в процесі контролю якості та постреєстраційних змін. Тест дозволяє продемонструвати біоеквівалентність вихідного та генеричного препаратів та вирішити питання про необхідність проведення визначення біодоступності та біоеквівалентності генериків в умовах *in vivo* [4, 5, 10, 11].

Зазвичай розчинення при дослідженні дозованих форм з пролонгованим вивільненням передбачає наявність 3 або більше точок контролю. Перша точка призначена запобігти непе-

редбаченому швидкому вивільненню діючої речовини. Друга точка визначає профіль розчинення, а кінцева –призначена для контролю майже повного вивільнення, що звичайно розуміють як вивільнення більше 80 % кількості діючої речовини [2].

Спочатку нами було обрано 3 точки контролю – 3, 9 та 12 год. Критерії швидкості вивільнення індапаміду з таблеток наведено у таблиці 2. Але також додатково відбиралися проби через 1,5 години, щоб передбачити «скинення дози».

Результати дослідження кінетики вивільнення індапаміду з одержаних таблеток наведено на рисунку 1. Найінтенсивніше перехід субстанції у розчин відбувається з таблеток з найменшою кількістю ГПМЦ. В цьому випадку таб-

Таблиця 2. Вимоги до показника «Розчинність» таблеток індапаміду пролонгованої дії

Час розчинення, год	Кількість індапаміду, що перейшов у розчин, %
3	від 10 до 35, але не менше 10
9	від 45 до 85, але не менше 45
12	не менше 70

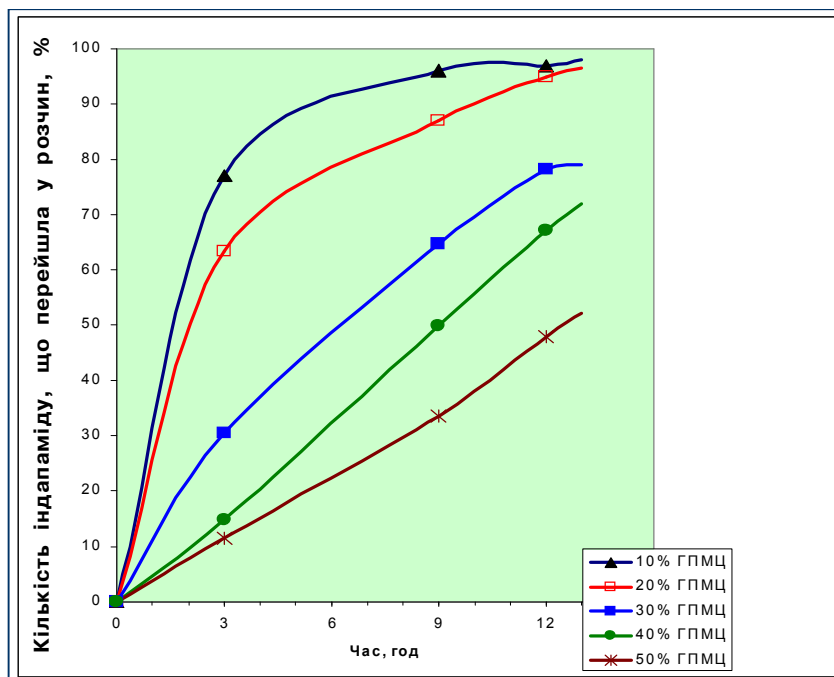


Рис. 1. Залежність швидкості вивільнення індапаміду з матричних таблеток від кількості введеної ГПМЦ.

летки швидко збільшувалися у розмірі – було чітко видно утворення поверхневого гелевого шару і вже через 3 год на дні кошика залишався лише гелевий слід. При цьому через 1,5 години вивільнилось 76,59 % індапаміду, а через 3 – 93,35 %. Тобто, відбувся демпінг дози – занадто швидке вивільнення субстанції, що свідчить про те, що концентрації ГПМЦ 10 % від загальної маси таблеток недостатньо для забезпечення необхідного пролонгованого ефекту. Натомість нам вдалося досягти пролонгації вивільнення діючої субстанції при збільшенні вмісту ГПМЦ. Згідно з даними експерименту, проілюстрованими на рисунку 1, простежується чітка тенденція до сповільнення швидкості переходу субстанції у середовище при збільшенні кількості ГПМЦ у складі матричних таблеток. Так, аналізуючи вивільнення індапаміду із таблеток до середовища розчинення, видно, що введення до їх складу 50 % полімера значно затримує процес розчинення і через 12 год у розчин переходить лише 52 % діючої субстанції. А це не відповідає заявленим

критеріям до останньої точки контролю (табл. 2). Згідно з одержаними даними, вимогам до кількості індапаміду, що перейшов у середовище, відповідають склади № 3 та 4.

Якщо враховувати результат, одержаний через 12 год, то оптимальною є серія таблеток № 3 з вмістом полімера 30 %. Через 3 год вивільнилось 34 % індапаміду, через 9 – 59 % та через 12 – 77 %. Це дає нам можливість використати саме зразок № 3 з вмістом ГПМЦ 30 % для подальших досліджень.

Висновки. В ході дослідження впливу кількості введеної до складу таблеток гідроксипропілметилцелюлози на вивільнення діючої субстанції було доведено, що зі збільшенням вмісту пролонгатора швидкість переходу індапаміду у середовище розчинення сповільнюється. В результаті експерименту із підбору оптимальної кількості матрицеутворювача у складі таблеток було виявлено, що найбільш плавний профіль розчинення продемонстрував склад з 30 % вмістом полімера, який і було обрано для подальших досліджень.

Література

1. Артериальная гипертензия. Письма. Медицинское издание Фармацевтической Группы Сервье. – М., 2001. – 8 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид.-Доп.2. – Харків: РІПЕГ, 2008. – 620 с.
3. Затеишиков Д.А. Сюрпризы исследования ALLIHAT // Фарматека. – 2003. – № 3. – С. 18-20.

4. Левин М.Г., Герасимчук Т.Н. Тест «Розчинення» в комплексі проблем створення і реєстрації твердих оральних генеричних препаратів // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 8. – С. 49-65.
5. Соловьев А.И. Исследования биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств в условиях *in vitro* // Вісник фармакології та фармації. – 2006. –

№ 8. – С. 49-65.

6. Ткач Т.О., Дмитрієвський Д.І. Обґрунтування технології одержання матричних таблеток індапаміду пролонгованої дії // Запорізький медичний журнал. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 59-63.

7. Ткач Т.О., Дмитрієвський Д.І. Перспектива розвитку вітчизняного виробництва препаратів пролонгованої дії//Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Вип. 22, Т. 2. – С. 178-187.

8. Ушкалова Е.А. Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии // Фарматека. – 2002. – № 2/3. – С. 37-45.

9. Cheong L.W.S., Heng P.W.S., Wong L.F. Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system // Pharm. Res. – 1992. – Vol. 9, № 11. – P. 1510-1514.

10. Guidance for Industry. - SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. - U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), September 1997. –<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

11. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. - US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration,

Center for Drug Evaluation and Research, August 1997.

12. Harland R.S., Gazzaniga, A., Sangalli, M.E et al..Drug/polymer matrix swelling and dissolution // Pharm. Res. – 1988, № 5. – P. 488-494.

13. <http://www.compendium.com.ua>

14. Ju R.T.C., Nixon P.R., Patel M.V. Drug release from hydrophilic matrices. New scaling laws for predicting polymer and drug release based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer // Pharm. Sci. – 1995. – № 84 – P. 1455-1463.

15. Lee P. Diffusional release of solute from a polymeric matrix—approximate analytical solutions // J. Membr. Sci. – 1980. – № 7. – P. 255-275.

16. Mitchell K., Ford J.L., Armstrong, D.J. et al. The influence of additives on the cloud point, disintegration and dissolution of hydroxypropyl methylcellulose gels and matrix tablets // Int. J. Pharm.. – 1990. – № 66. – P. 233-242.

17. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 3255-3264.

18. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. et al. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 677-684.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГИДРОКСИПРОПИЛМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ИНДАПАМИДА ИЗ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК

Т.А. Ткач, Д.И. Дмитриевский

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье приведены результаты исследований по подбору оптимального количества гидроксипропилметилцеллюлозы в составе таблеток индапамида пролонгированного действия. Была установлена зависимость скорости перехода действующей субстанции в среду растворения от количества введенного в состав таблетки пролонгирующего компонента.

Ключевые слова: индапамид, пролонгированное высвобождение, гидроксипропилметилцеллюлоза.

RESEARCH OF INFLUENCE OF CONTENTS HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE ON RELEASE OF INDAPAMIDE FROM MATRIX TABLETS

T.A. Tkach, D.I. Dmitrievsky

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: in article results of researches on selection of optimum quantity of hydroxypropylmethylcellulose in structure of sustained – release tablets of Indapamide are resulted. Dependence of rate release substance to medium dissolution from amount of a prolonging component has been established.

Key words: Indapamide, prolonged liberation, hydroxypropylmethylcellulose.