УДК 615.45:615.012/014
В. В. МОГИЛЮК, здобувач, Л. Л. ДАВТЯН, д-р фарм. наук, проф.
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НЕРОЗЧИННИХ МАТРИКСОУТВОРЮВАЧІВ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ *IN VITRO* З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК

Ключові слова: матриксоутворювач, матричні таблетки, кінетика вивільнення, Eudragit RSPO, Kollidon SR, Precirol ATO 5, Ethocel 10

Пероральні матричні таблетки є сучасною лікарською формою, за допомогою якої можна досягати бажаної кінетики вивільнення АФІ *in vitro*, та відповідного рівня терапевтичної концентрації АФІ *in vivo*. Тому дослідження факторів, що впливають на кінетику вивільнення АФІ *in vitro* є актуальним завданням.

Матричні таблетки за властивостями матриксоутворювача умовно поділяють на розчинні та нерозчинні [1]. Вивільнення з нерозчинних матриць містить такі стадії: контакт таблетки з водним середовищем; дифузія рідини у таблетку крізь капіляри нерозчинної матриці, розчинення розчинних компонентів та їх дифузія у середовище. Основним механізмом вивільнення з нерозчинної матриці є дифузія, тому нерозчинні матричні системи не придатні для нерозчинних АФІ [2].

Розмір, довжина та звивистість дифузійних шляхів, фізико-хімічні взаємодії розчинника та розчинених компонентів зі стінками капілярів та пор нерозчинної матриці, мікров'язкість – це ті характеристики, які впливають на вивільнення АФІ з матричних таблеток. Властивості пор та капілярів нерозчинної матричної системи залежить від властивостей компонентів, їх кількісного складу та методу виробництва [2, 3, 4].

Метою цієї роботи є вивчення впливу типу нерозчинного матриксоутворювача на кінетику вивільнення модельної субстанції триметазидину дигідрохлориду (TMZ•2HCl) та дослідження поведінки матричних таблеток з огляду на збільшення об'єму та вмісту вологи. Як матриксоутворювачі було обрано нерозчинні набухаючі Eudragit RSPO, Kollidon SR та нерозчинні ненабухаючі Precirol ATO 5, Ethocel 10, що відрізняються між собою за хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями, морфологією та розміром частинок.

Матеріали та методи дослідження

Модельна субстанція – триметазидину дигідрохлорид (TMZ•2HCl; Sochinaz SA, Швейцарія). Наповнювач – лактози моногідрат (Granulac 200; Meggle AG, Німеччина). Нерозчинні мариксоутворювачі: етилцелюлоза (Ethocel Standard 10 FP; Dow Chemicals, США); полі(етилакрилат, метилметакрилат, триметиламіноетилметакрилату хлорид) 1:2:0,1 (Eudragit RS PO; Evonik AG, Німеччина); гліцерил пальмітостеарат (Precirol ATO 5, Gattefosse, Франція); фізична суміш нерозчинного полівінилацетату (ПВА; мМ 450 000) та розчинного повідону (мМ 50 000) у співвідношенні 8:2 (Kollidon SR, BASF SE, Німеччина) [5]; водна дисперсія полівінилацетату (мМ 450 000) та розчинного повідону (мМ 50 000) у співвідношенні 10:1 (Kollicoat SR 30D; BASF SE, Німеччина) [6]. Глідант – кремнію диоксид колоїдний (Aerosil 200 Ph.; Evonik AG, Німеччина). Лубрикант – стеарил фумарат натрію (Pruv; JRS Pharma, Німеччина).

Визначення розміру частинок. Визначення виконували методом розсіювання лазерного світла (Coulter LS 230, Coulter Electronic, Німеччина). Прилад фіксував про-

© В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян, 2015

екційну площу частинок та відображав її у значенні діаметра проекційної площі (діаметр частинок). У результаті одержано розподілення частинок за розмірами та диференційним об'ємом у відсотках від загального об'єму частинок зразка.

Виготовлення матричних таблеток. Використовували однакову процедуру виготовлення таблеток: змішування модельної субстанції, наповнювача та полімеру у міксері (Turbula T2F, Willy A. Bachofen AG, Швейцарія) упродовж 15 хв, просіювання одержаної суміші через сито з розміром отворів 0,7 мм, змішування з глідантом та лубрикантом, попередньо просіяними через сито з розміром отворів 0,5 мм, у тому самому міксері впродовж 5 хв (табл. 1). Для виготовлення таблеток двоопуклої форми з діаметром 8 мм з радіусом кривизни 6 мм та середньою вагою 200 мг було використано метод прямого пресування та застосовано однопозиційний ексцентриковий прес (Korsch EKO, Korsch AG, Німеччина).

Таблиця 1

Склад таблеток

Інгредієнти	Вміст інгредієнтів, %			
TMZ•2HCl	17,5	17,5	17,5	17,5
Наповнювачі				
Granulac 200	31,3	31,3	31,3	31,3
Нерозчинні полімери				
Eudragit RS PO	50,0	–	–	–
Precirol ATO-5	–	50,0	–	–
Kollidon SR	–	–	50,0	–
Ethocel St.10 FP	–	–	–	50,0
Гідант та лубрикант				
Aerosil 200	0,2	0,2	0,2	0,2
Pruv	1,0	1,0	1,0	1,0

Тест «розчинення». Проводили тест «розчинення» (ДФУ) у Apparatus II (VanKel 7000, 7010, 7025, Varian Inc., США) за таких умов: 900 мл фосфатного буфера, pH 6,8, або 0,1 Н розчину соляної кислоти, pH 1, з температурою 37 ± 0,5 °С як середовище; швидкість обертання лопаті – 100 об/хв. Зразки відбирали через фільтри 0,35 мкм та після вимірювання оптичної густини повертали до ємності. Оптичну густину вимірювали методом УФ-спектрофотометрії (UV-2101 PC, Shimadzu Scientific Instruments Inc., США) за довжини хвилі 269 нм. Концентрацію TMZ•2HCl розраховували за допомогою попередньо побудованої калібрувальної кривої (pH 1: $y = 0{,}0022\ x$, $R^2 = 0{,}9999$; pH 6,8: $y = 0{,}0022\ x + 0{,}0276$, $R^2 = 0{,}9993$). Вивільнення TMZ•2HCl за певний час розраховували у відсотках відносно загальної кількості TMZ•2HCl, яку приймали за 100%.

Визначення вмісту вологи та втрати маси після висушування. Під час проведення тесту «розчинення», через певні проміжки часу виймали таблетки та гравіметричним методом визначали їхню масу. Після висушування таблеток до постійної маси у сушильній шафі за температури 105 °С визначали масу сухого залишку таблеток. Вміст вологи визначали за різницею маси таблетки до та після сушки. Питомий вміст вологи у таблетках визначали відношенням маси вологи до сухого залишку.

Визначення зміни об'єму таблеток після тесту «розчинення». Під час тесту «розчинення», через певні проміжки часу виймали нерозчинні матриксні таблетки та вимірювали їхню висоту та діаметр за допомогою штангенциркуля та розраховували загальний об'єм та поверхневу площу таблетки.

Виготовлення плівок. Плівку з Kollidon SR із товщиною 75 мкм було виготовлено з використанням ручного гідравлічного преса Atlas 15T (Specac, Kent, Великобританія), спорядженого матрицею та пласкими пуансонами з діаметром 13 мм, під тиском 740 МПа впродовж 1 хв. Для порівняння, цей тиск у 1,5 раза більший за тиск пресування таблеток. Плівку з Kollicoat SR 30D із товщиною 61 мкм було виготовлено методом відливання: 30%-ву (m/v) водну дисперсію Kollicoat SR 30D було вміщено в ємність із пласким дном та висушено за температури 70 °С.

Результати дослідження та обговорення

Для забезпечення більш передбачуваної мікроструктури таблеток було використано метод прямого пресування. Розмір частинок матриксоутворювачів та розчинних компонентів разом зі складом таблеток у разі використання методу прямого пресування дають первинне уявлення про потенційну структуру таблеток. Так, в нашому разі близько 50% об'єму матричної таблетки займає нерозчинний матриксоутворювач, а розмір капілярів має бути не більшим за розмір частинок розчинних компонентів (табл. 2).

За здатністю до уповільнення кінетики вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток у середовищі з pH 1 та pH 6,8 досліджені матриксоутворювачі можна розташувати у послідовності: Ethocel 10 > Precirol ATO 5 ≈ Kollidon SR > Eudragit RSPO (рис. 1). Послідовність за здатністю до уповільнення кінетики вивільнення у середовищі pH 6,8 така сама, як за pH 1, але відмінність кінетики вивільнення TMZ•2HCl із матричних таблеток з різними типами матриксоутворювачів менша у середовищі з pH 6,8.

Таблиця 2

Розмір діаметра частинок (мкм) компонентів таблеток

№ з/п	Інгредієнти	Середній розмір діаметра частинок	*S. D.*	Dv_{10}*	Dv_{50}*	Dv_{90}*
1	Eudragit RS PO	126,0	103,7	28,1	99,4	258,7
2	Kollidon SR	86,6	45,1	29,1	83,1	150,0
3	Precirol ATO-5	50,0	25,5	13,5	51,3	83,0
4	Ethocel St, 10	5,8	4,7	0,9	4,9	11,7
5	TMZ•2HCl	20,9	12,5	6,1	19,2	38,4
6	Granulac 200	16,7	12,2	2,6	14,1	35,7
7	Pruv	14,9	10,2	2,7	13,2	29,6

Примітка: * – максимальний діаметр частинки, менше за який знаходиться 10, 50 та 90% об'єму частинок випробуваного зразка.

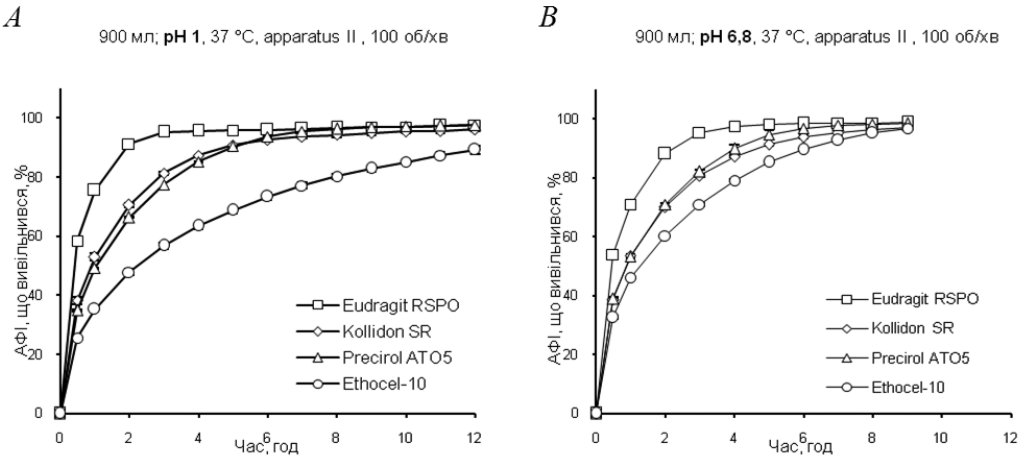


Рис. 1. **Вивільнення з нерозчинних матричних таблеток TMZ•2HCl у середовищі: *A* – pH 1; *B* – pH 6,8**

Матричні таблетки Kollidon SR та Eudragit RSPO значно набухають на противагу Ethocel 10 та Precirol ATO 5. Згідно з результатами, матричні таблетки з Kollidon SR набухають швидше і більше за Eudragit RSPO (рис. 2).

Фізико-хімічною причиною набухання полімеру є гідратація. Гідрофільні неіонні групи полімерної молекули здатні до гідратації внаслідок взаємодії та орієнтації диполів молекули води, утворення водневих зв'язків та гідратних шарів. Іони більш схильні до гідратації, що зумовлено орієнтацією дипольних молекул води в електричному полі іону [7].

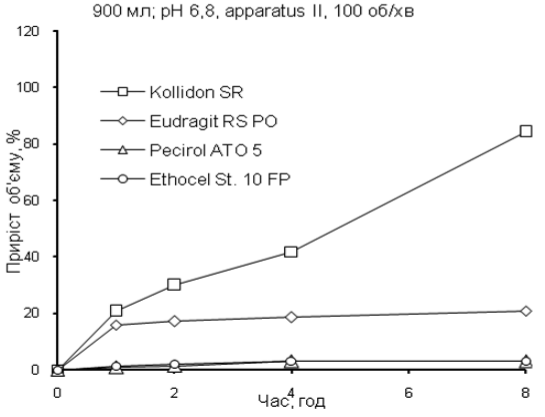


Рис. 2. **Динаміка зміни об'єму матричних таблеток із нерозчинними матриксоутворювачами**

Використані нерозчинні матриксоутворювачі мають різні властивості відносно води, що пояснюється відмінностями в їхній хімічній будові. Гідрофобність Precirol ATO 5, що являє собою гліцерид пальмітинової та стеаринової кислот [8], та етилцелюлози Ethocel 10 зі ступенем заміщення етил-радикала 48% [9], зумовлена вмістом гідрофобних аліфатичних груп. Kollidon SR та Eudragit RSPO містять гідрофільну-складову. ПВА, що входить до складу Kollidon SR, містить метилацетатні групи, Eudragit RSPO містить метилацетатні, етилацетатні групи та триметиламінохлорид-радикал (pKa 9,8), що за pH менше 7 повністю іонізований [10].

Зменшення питомого вмісту вологи у матричних таблетках під час тесту «розчинення», відповідно до їх матриксоутворювачів, розташовується у такій послідовності: Kollidon SR > Eudragit RSPO > Precirol ATO 5 > Ethocel St. 10 FP (рис. 3).

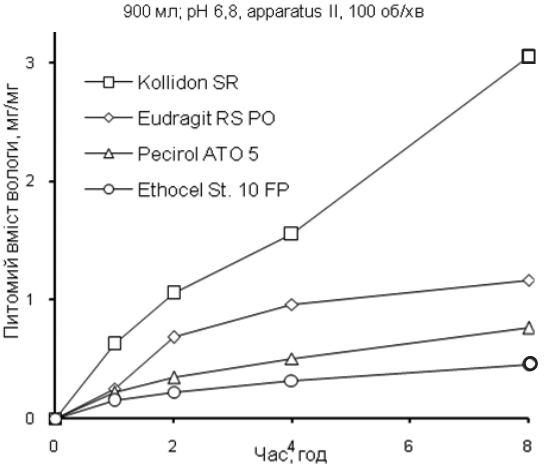


Рис. 3. **Динаміка зміни вмісту вологи у таблетках відносно сухого залишку**

Менші значення питомого вмісту вологи Precirol ATO 5 та Ethocel 10 порівняно з Kollidon SR та Eudragit RSPO пов'язані з їхньою гідрофобністю та нездатністю до набухання. Збільшення питомого вмісту вологи у таблетках Precirol ATO 5 та Ethocel 10 можна пояснити тільки поступовим розчиненням TMZ•2HCl та Granulac-200 і заводненням спорожнілих капілярів. Більші значення питомого вмісту вологи у матрицях Precirol ATO 5 порівняно з Ethocel 10 можна пояснити більш швидким вивільнення розчинних компонентів із матриць Precirol ATO 5 та їх релаксацією.

Більш швидке вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Eudragit RSPO порівняно з Kollidon SR можна пояснити більшим розміром частинок Eudragit RSPO проти Kollidon SR (126 проти 87 мкм), що формує більш відкриту систему перколяційних шляхів.

Більш швидку кінетику вивільнення TMZ•2HCl з матричних таблеток Precirol ATO 5 за Ethocel St. 10 FP можна пояснити з позиції перколяційної теорії – у 10 разів більшим розміром частинок Precirol ATO 5 та, як наслідок, більш відкритою системою матричних капілярів та пор, що полегшує дифузію розчинних компонентів.

Динаміка збільшення об'єму співпадає з динамікою збільшення питомого вмісту вологи у таблетках Kollidon SR. Слід зазначити, що при швидшій кінетиці вивільнення TMZ•2HCl матричні таблетки Eudragit RSPO відзначаються меншою дифузією води у таблетку та меншим набуханням порівняно з матричними таблетками Kollidon SR.

Частинки нерозчинного матриксоутворювача Kollidon SR отримують за допомогою розпилювальної сушки фізичної суміші нерозчинного полімеру ПВА та розчинного полімеру Kollidon K30 у співвідношенні 8:2 [5]. Для з'ясування внеску близької до сферичної форми частинок Kollidon SR у ступінь набухання, було порівняно приріст об'єму спресованої плівки Kollidon SR та відлитої плівки Kollicoat SR після експозиції у воді. Плівки Kollidon SR та Kollicoat SR подібні за хімічним складом та схожі за співвідношенням компонентів. Так, співвідношення ПВА до ПВП у плівках Kollidon SR та Kollicoat SR становить 8:2 та 10:1, відповідно. Зважаючи, що ПВП вивільняється з матриці і набухання залежить тільки від ПВА, то, з фізико-хімічної точки зору, Kollicoat SR має більшу здатність до набухання. Експериментально з'ясовано (рис. 4), що плівка Kollidon SR набухає у 2,7 раза більше та додає у масі у 3,4 раза більше, ніж плівка Kollicoat SR, незважаючи на більший вміст ПВА у Kollicoat SR.

Для з'ясування поведінки таблеток із матриксоутворювачем Kollidon SR у таблетках, одержаних методом прямого пресування, під час тесту «розчинення» було проведено мікроскопічний аналіз тонкої спресованої плівки Kollidon SR. За морфологією, матриксоутворювач Kollidon SR являє собою близькі за формою до сфер частинки з порожнистою структурою, одержані шляхом розпилювальної сушки. Формування плівки методом пресування відбулося за рахунок пластичної деформації, про що свідчить мікроскопія з деформованим контуром округлих часток Kollidon SR (рис. 5). За результатами мікроскопічного аналізу було з'ясовано, що після експозиції плівки у воді спостерігається еластичне відновлення первинної, близької до сферичної, форми частинок.

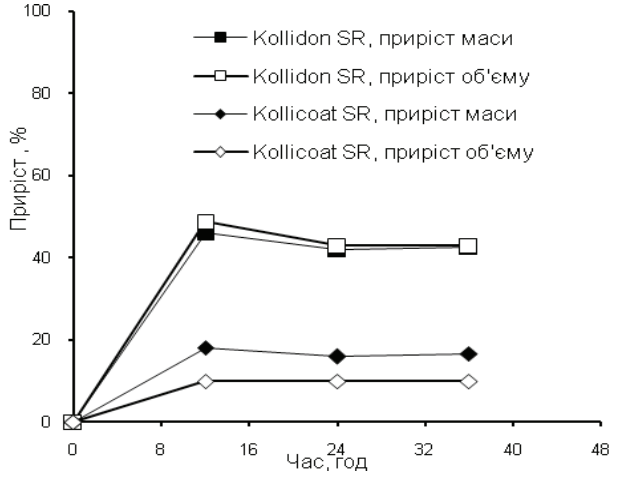


Рис. 4. **Динаміка приросту об’єму та маси плівок Kollidon SR, виготовлених методом відливання та пресування**

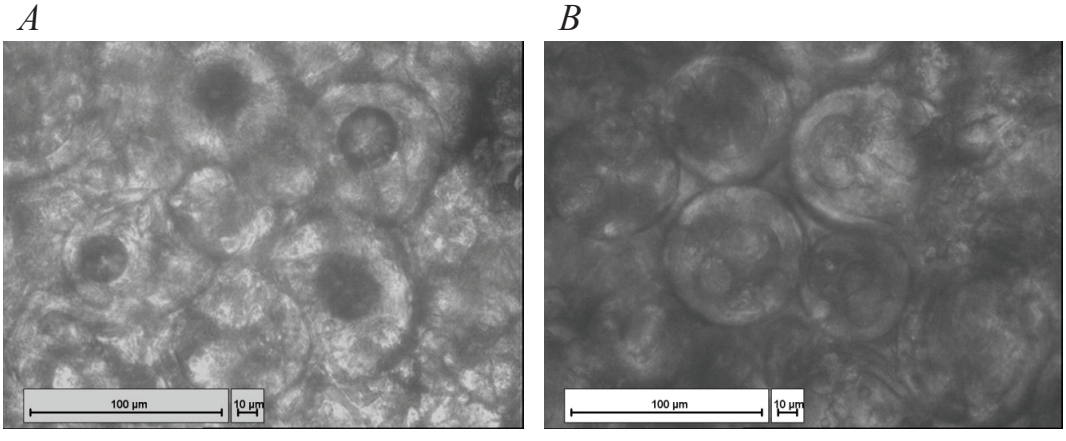


Рис. 5. **Мікроскопія плівки Kollidon SR, виготовленої методом пресування:** *A* – до експозиції у воді; *B* – після експозиції у воді

Таким чином, набухання гідратованої матричної системи Kollidon SR можна пояснити не тільки хімічною будовою полімеру, а й пружним відновленням сферичної форми та збільшенням розміру окремих частинок під час гідратації.

Висновки

1. Встановлено, що за здатністю до уповільнення кінетики вивільнення TMZ•2HCl із матричних таблеток у середовищі з pH 1 та 6,8 досліджені матриксоутворювачі можна розташувати в однаковій послідовності: Ethocel 10 > Precirol ATO 5 > Kollidon SR > Eudragit RSPO.

2. Встановлено, що матричні таблетки Kollidon SR та Eudragit RSPO значно набухають на противагу Ethocel 10 та Precirol ATO 5, що узгоджується з їхньою хімічною будовою.

3. Зменшення питомого вмісту вологи у матричних таблетках під час тесту «розчинення», відповідно до їх матриксоутворювачів, можна розташувати у послідовності: Kollidon SR > Eudragit RSPO > Precirol ATO 5 > Ethocel St. 10 FP.

4. Встановлено, що на відміну від плівки Kollicoat SR набухання матричної системи Kollidon SR відбувається за рахунок пружного відновлення сферичної форми та збільшенням розміру частинок Kollidon SR під час гідратації ПВА.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Aulton M. E.* Pharmaceutics: the science of dosage form design. 2-nd Ed. – Edinburgh, UK: Churchill & Livingston, 2002. – P. 297–302.

2. *Li X., Jasti B. R.* Design of Controlled Release Drug Delivery Systems. – New York, USA: Mc-Graw-Hill, 2006. – P. 115–120.

3. *Bawa R., Siegel R. A., Marasca B. et. al.* An explanation for the controlled release of macromolecules from polymers // J. Controlled Release. – 1985. – V. 1. – P. 259–267.

4. *Frenning G.* Modelling drug release from inert matrix systems: From moving-boundary to continuous-field descriptions // Int. J. Pharmaceutics. – 2011. – V. 418. – P. 88–99.

5. *Bühler V.* Kollidon – Plyvinilpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry. 9-th Ed. – Ludwigshafen: BASF SE Pharma Ingredients and Services, 2008. – P. 17–134.

6. *Bühler V.* Kollicoat grades – Functional polymers for the pharmaceutical industry – Ludwigshafen: BASF SE Pharma Ingredients and Services, 2007. – P. 101–110.

7. *Пасынский А. Г.* Гидратация / Большая медицинская энциклопедия: В 30-ти томах, изд. 3 [АМН СССР] / Гл. ред. *Б. В. Петровский*. – М.: Сов. энциклопедия, 1977. – Т. 5. – XVI. – С. 365–366.

8. *Hamdani J., Moes A. J., Amighi K.* Physical and thermal characterization of Precirol & Compritol as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled release matrix pellets // Int J. Pharm. – 2003. – V. 260. – P. 47–57.

9. Ethocel – Ethylcellulose Polymers Technical Handbook – USA: Dow Cellulosics, 2005. – P. 1–27.

10. *Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E.* Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6-th Ed. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2009. – P. 525–533.

Надійшла до редакції 20. 04. 2015.

В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, г. Киев

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕРАСТВОРИМЫХ МАТРИЦЕОБРАЗОВАТЕЛЕЙ НА КИНЕТИКУ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА *IN VITRO* ИЗ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК

Ключевые слова: матрицеобразователь, матричные таблетки, кинетика высвобождения, Eudragit RSPO, Kollidon SR, Precirol ATO 5, Ethocel 10

А Н Н О Т А Ц И Я

Пероральные матричные таблетки являются современной лекарственной формой, при помощи которой можно достичь желаемой кинетики высвобождения АФИ *in vitro*, и соответствующего уровня терапевтической концентрации АФИ *in vivo*. Поэтому изучение факторов, влияющих на кинетику высвобождения АФИ *in vitro* является актуальным заданием.

Целью работы было изучение влияния нерастворимых матрицеобразователей с различной молекулярной структурой и физико-химическими свойствами на кинетику высвобождения АФИ *in vitro*.

Объект исследования – матричные таблетки с матрицеобразователями Eudragit RSPO, Kollidon SR, Precirol ATO 5, Ethocel 10 и триметазидина дигидрохлоридом (TMZ•2HCl) в качестве модельной субстанции.

Для определения размера частиц использован метод рассеивания лазерного света, для изготовления таблеток – метод прямого прессования, для определения кинетики высвобождения АФИ *in vitro* – тест «растворение»; высушивание таблеток при 105 °С до постоянной массы, гравиметрическое измерение массы таблетки использованы для определения потери в массе после высушивания, измерения диаметра и высоты таблеток штангенциркулем – для определения объема. Для исследования поведения таблеток с матрицеобразователем Kollidon SR были изготовлены пленки на основе поливинилацетата: пленка Kollicoat SR 30D изготовлена методом отливания из раствора с последующей сушкой при 70 °С, пленка Kollidon SR – методом прессования с использованием ручного гидравлического пресса.

Исследования показали, что по способности замедлять кинетику высвобождения TMZ•2HCl из матричных таблеток в среде с pH 1 и pH 6,8 исследуемые матрицеобразователи можно расположить в одинаковой последовательности: Ethocel 10 > Precirol ATO 5 > Kollidon SR > Eudragit RSPO. Установлено, что матричные таблетки с Kollidon SR и Eudragit RSPO значительно набухают по сравнению с Ethocel 10 и Precirol ATO 5, что согласуется с их химическим строением. Уменьшение удельного содержания влаги в матричных таблетках во время теста «растворение», в соответствии с их матрицеобразователями, можно расположить в последовательности: Kollidon SR > Eudragit RSPO > Precirol ATO 5 > Ethocel St. 10 FP. Установлено, что в отличии от пленки Kollicoat SR, набухание матричной системы Kollidon SR происходит за счет упругого восстановления сферической формы и увеличения размера частичек Kollidon SR во время гидратации поливинилацетата.

V. V. Mohylyuk, L. L. Davtian
Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv

EFFECT OF INSOLUBLE MATRIXFORMERS ON TRIMETAZIDINE DIHYDROCHLORIDE *IN VITRO* RELEASE FROM MATRIX TABLETS

Key words: matrix former, matrix tablets, drug release, Eudragit RSPO, Kollidon SR, Precirol ATO 5, Ethocel 10

A B S T R A C T

Oral matrix tablet is a modern dosage form using which could be achieved desirable *in vitro* dissolution profile of API and correspondent *in vivo* API concentration level. Therefore, the study of factors that affect *in vitro* dissolution profile of API is the actual task.

The aim of this work was study of insoluble matrix formers with different molecular structure and physico-chemical properties effect on *in vitro* dissolution profile of API.

The object of this study were the matrix tablets with Eudragit RSPO, Kollidon SR, Precirol ATO 5, Ethocel 10 matrix formers and trimetazidine dihydrochloride (TMZ•2HCl) as model substance.

Laser light scattering method for particles size measurement and direct compression method for tablets preparation, Dissolution method for determination of TMZ•2HCl *in vitro* release kinetic, tablets drying to constant weight at 105 °C and gravimetric weighting for lost of dry determination, diameter and height measurement using caliper for tablet's volume determination, there used. Polyvinyl acetate films were prepared for Kollidon SR matrix former behavior investigation: the film from Kollicoat SR 30D was prepared using film casting method and followed by drying at 70 °C, the film from Kollidon SR only was prepared using hydraulic hand press.

The study showed that the ability of matrix formers to slow down of TMZ•2HCl release from matrix tablets in pH 1 and pH 6.8 medium is arranged in the same sequence: Ethocel 10 > Precirol ATO 5 > Kollidon SR > Eudragit RSPO. Was established that the matrix tablets with Kollidon SR and Eudragit RSPO are swell considerably in comparison with Ethocel 10 and Precirol ATO 5 which is consistent with their chemical structure. The specific moisture content decreasing of matrix tablets during the "dissolution" test in accordance with their matrix formers is arranged in the follow sequence: Kollidon SR > Eudragit RSPO > Precirol ATO 5 > Ethocel St. 10 FP. In contrast to Kollicoat SR film swelling was found that Kollidon SR matrix system swelling occurs due to the Kollidon SR particles elastic recovery of spherical shape and size increasing during polyvinyl acetate hydration.

Електронна адреса для листування з авторами: Valentyn.Mohylyuk@gmail.com