

ВПЛИВ РОЗМІРУ ТАБЛЕТОК НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ IN VITRO ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ ТА КОФЕЇНУ З МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК З РІЗНИМИ МАТРИКСОУТВОРЮВАЧАМИ

Ключові слова: матриксуотворювач, матричні таблетки, кінетика вивільнення

Пероральні матричні таблетки з пролонгованим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) є популярною лікарською формою, за допомогою якої можна досягти 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.

Під час розроблення матричних таблеток з уповільненим вивільненням розробники часто мають справу з необхідністю зміни розмірів матричної таблетки: у разі зміни розміру пресуючого інструмента, збільшення або зменшення таблетки для пропорційної зміни дози. Тому важливо передбачити, як ці зміни вплинуть на кінетику вивільнення АФІ.

Для передбачення вивільнення АФІ з монолітної матричної системи у формі плівки Хігучі (Higuchi) винайшов математичне рівняння [1]:

$$\frac{M_t}{S} = \sqrt{D(2C_0 - C_s)C_s t}, \quad (1)$$

яке можна спростити до:

$$\frac{M_t}{M_0} = K\sqrt{t}, \quad (2)$$

де M_t – кумулятивна кількість АФІ, що вивільнилася за час t ;

M_0 – початкова кількість АФІ, що знаходилась у сухій таблетці;

S – поверхнева площа матриці;

D – коефіцієнт ефективної дифузії АФІ;

C_0 – початкова концентрація АФІ у матриці;

C_s – розчинність АФІ у полімері матриці;

K – константа системи.

Лapidус та Лорді (Lapidus та Lordi) модифікували константу системи (K) у рівнянні Хігучі, інтегрувавши у неї об'єм матриці (V) та її поверхневу площу (S), для застосування рівняння до гідрофільних матричних таблеток [2]:

$$\frac{M_t}{M_0} = 2 \frac{S}{V} \sqrt{\frac{Dt}{\pi}}. \quad (3)$$

Перевагою цього рівняння є можливість оцінювання впливу співвідношення поверхневої площі до об'єму матричної таблетки (S/V) на вивільнення з неї АФІ.

Є кілька праць, де вивчався вплив початкового співвідношення S/V на вивільнення АФІ з матричних таблеток, утворених гідрофільним розчинним набухаючим полімером [3–5].

Метою цієї роботи є дослідження впливу початкового співвідношення S/V на *in vitro* вивільнення АФІ з матричних таблеток нерозчинного набухаючого Kollidon SR, розчинного набухаючого Methocel К 4М матрикоутворювачів у разі збільшення діаметру двоопуклої таблетки зі збільшенням її висоти та маси. Триметазидину дигідрохлорид є легко розчинною (340 мг/мл), а кофеїн – помірно розчинною субстанцією (20 мг/мл) відповідно до використаного середовища розчинення, що було критерієм для вибору їх як модельних субстанцій (рис. 1).

Матеріали та методи дослідження

Досліджувались АФІ – триметазидину дигідрохлорид (TMZ·2HCl, Sochinaz SA, Швейцарія); кофеїн безводний (BASF SE, Ludwigshafen, Німеччина). Наповнювач – лактози моногідрат (Granulac-200; Meggle AG, Німеччина). Полімери – фізична суміш нерозчинного полівінілацетату (ПВА, мМ 450 000) та розчинного повідону (ПВП, мМ 50 000) у співвідношенні 8:2 (Kollidon SR, BASF SE, Німеччина); гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ тип 2208 за USP, Methocel K4M CR, Cologson, Англія), ступінь заміщення на $-CH_3$ -радикал становить 19–24 %, та на $-CH_2CH(OH)CH_3$ -радикал – 7–12%. Глідант – кремнію диоксид колоїдний (Aerosil 200 Ph., Evonik AG, Німеччина). Лубрикант – стеарил фумарат натрію (Pruv, JRS Pharma, Німеччина).

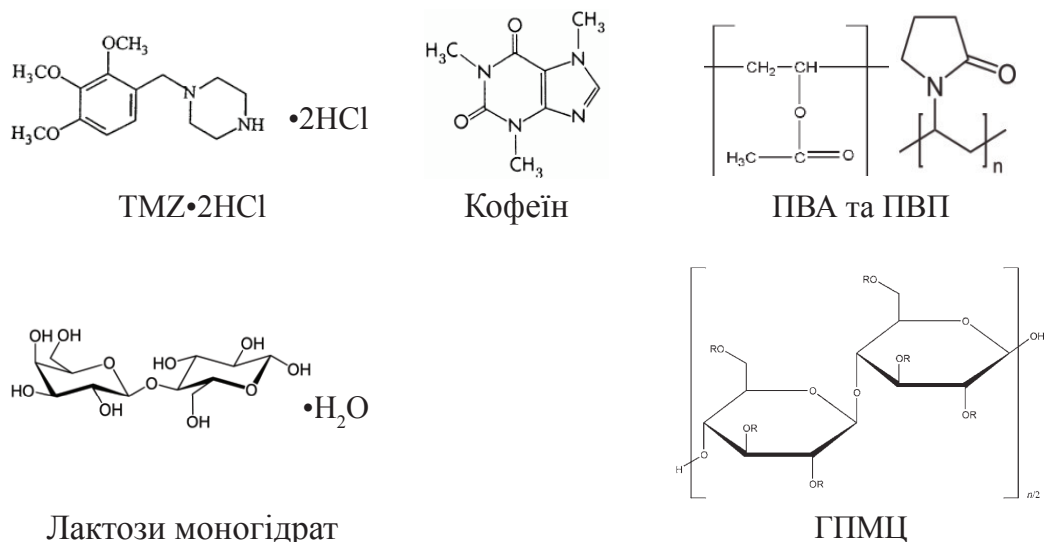


Рис. 1. Структурні формули компонентів матричних таблеток

Виготовлення таблеток. Використовували однакову процедуру виготовлення таблеток – змішування TMZ·2HCl та Granulac-200 (17,5 та 31,3%) або кофеїну (48,8%) з полімером (50,0%) у міксері (Turbula T2F, Willy A. Bachofen AG, Швейцарія) упродовж 15 хв, просіювання одержаної суміші через сито з розміром отворів 0,5 мм; змішування з глідантом (0,2%) та лубрикантом (1,0%), попередньо просіяними через сито з розміром отворів 0,5 мм, у міксері протягом 5 хв. Для

виготовлення двоопуклих таблеток з діаметром (D) 8, 9 та 10 мм, радіусом кривизни $0,75 D$ та відповідною масою 200, 300 та 400 мг було використано метод прямого пресування та застосовано однопозиційний ексцентриковий прес (Korsch EK0, Korsch AG, Німеччина).

Тест «Розчинення». Виконували тест «Розчинення» (ДФУ) у Apparatus II (VanKel 7000, 7010, 7025, Varian Inc., США) за таких умов: 900 мл фосфатного буферу рН 6,8 з температурою $37 \pm 0,5$ °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 $TMZ \cdot 2HCl$ та кофеїну розраховували за допомогою попередньо побудованих калібрувальних кривих. Вивільнення АФІ за певний час розраховували у відсотках по відношенню до загальної кількості АФІ, яку приймали за 100%.

Результати дослідження та обговорення

Матриксуотворювачі Kollidon SR, Methocel K4M мають різні фізико-хімічні властивості. Так, Kollidon SR є нерозчинним набухаючим, а Methocel K4M – розчинним набухаючим матриксуотворювачем. Упродовж тесту «Розчинення» спостерігалось збільшення розміру таблеток, утворених набухаючими матриксуотворювачами Kollidon SR та Methocel K4M.

Збільшення початкового діаметра таблетки від 8 до 9 та 10 мм та одночасного збільшення маси таблетки від 200 до 300 та 400 мг призвело до зменшення співвідношення S/V : $1,1 < 1,2 < 1,3$ мм²/мм³ відповідно до діаметра таблеток (таблиця).

Т а б л и ц я

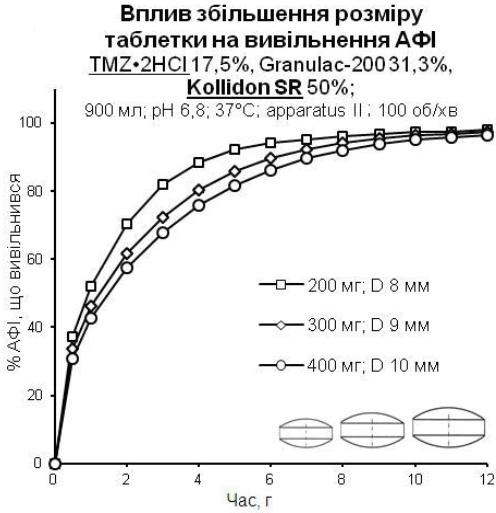
Вплив збільшення розміру таблеток на S/V та вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів з матричних таблеток

Матриксуотворювач	Діаметр, мм	Маса таблетки, мг	TMZ·2HCl		Кофеїн	
			S/V , мм ² /мм ³	$M_{f=2}$, %/г	S/V , мм ² /мм ³	$M_{f=2}$, %/г
Kollidon SR	8	200	0,94	18,1	0,93	23,0
	9	300	0,84	15,5	0,82	20,4
	10	400	0,74	14,8	0,74	18,6
Methocel K4M	8	200	0,94	38,8	0,93	49,7
	9	300	0,83	34,6	0,82	43,7
	10	400	0,74	33,5	0,75	40,8

Зменшення співвідношення S/V для таблеток з матриксуотворювачами Kollidon SR та Methocel K4M призвело до уповільнення кінетики вивільнення TMZ·2HCl (рис. 2, А, 3, А) та кофеїну (рис. 2, В, 3, В) незалежно від розчинності та здатності до набухання використаних полімерів.

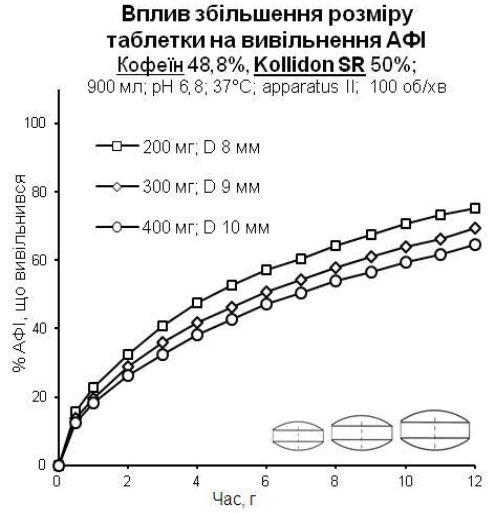
TMZ·2HCl

A

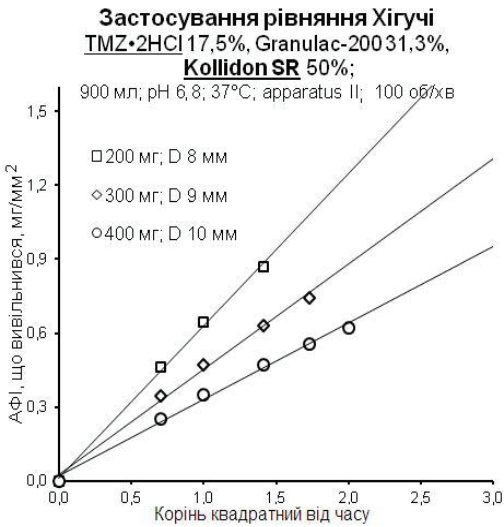


Кофеїн

B



C



D

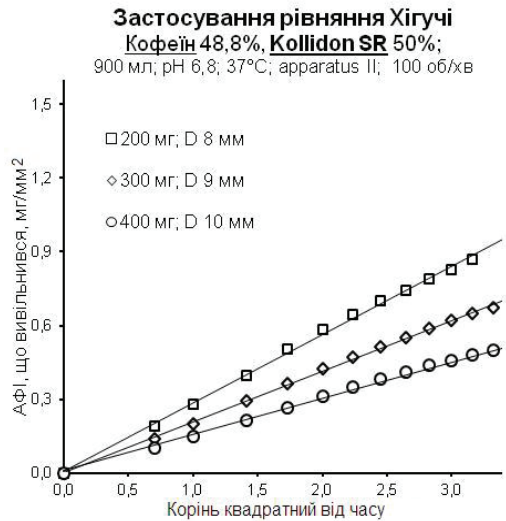


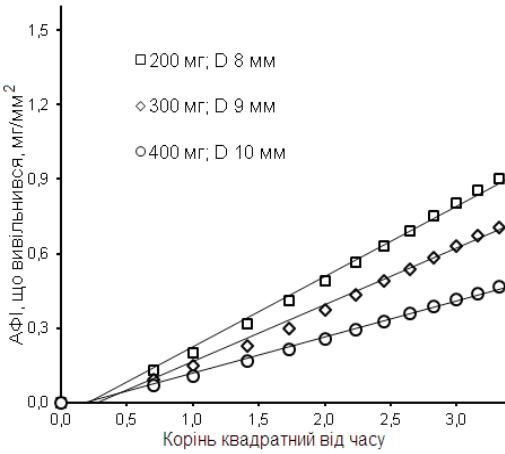
Рис. 2. Кінетика вивільнення з матричних таблеток Kollidon SR: A – TMZ·2HCl, B – кофеїну; та застосування рівняння Хігучі до вивільнення: C – TMZ·2HCl, D – кофеїну

A

Застосування рівняння Хігучі

Кофеїн 48,8%, Methocel K4M 50%;

900 мл; pH 6,8; 37°C; apparatus II; 100 об/хв

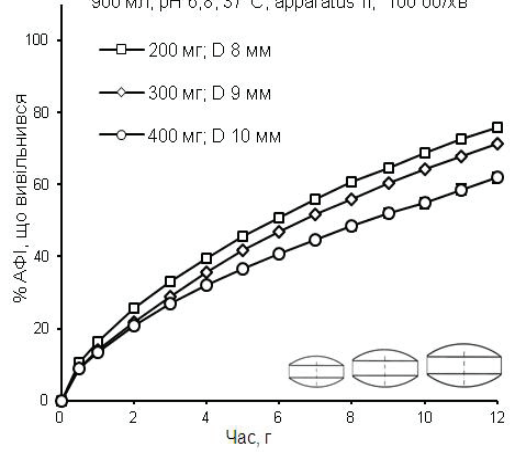


B

**Вплив збільшення розміру
таблетки на вивільнення АФІ**

Кофеїн 48,8%, Methocel K4M 50%;

900 мл; pH 6,8; 37°C; apparatus II; 100 об/хв



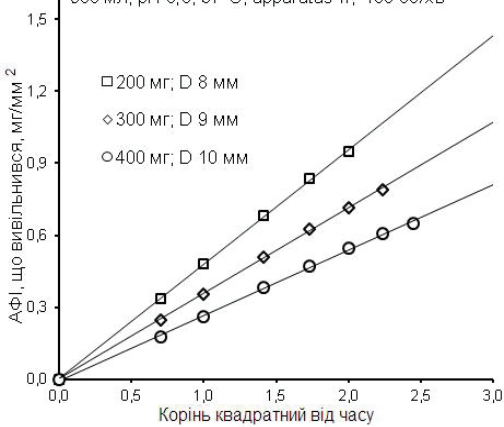
C

Застосування рівняння Хігучі

TMZ·2HCl 17,5%, Granulac-200 31,3%,

Methocel K4M 50%;

900 мл; pH 6,8; 37°C; apparatus II; 100 об/хв



D

**Вплив збільшення розміру
таблетки на вивільнення АФІ**

TMZ·2HCl 17,5%, Granulac-200 31,3%,

Methocel K4M 50%;

900 мл; pH 6,8; 37°C; apparatus II; 100 об/хв

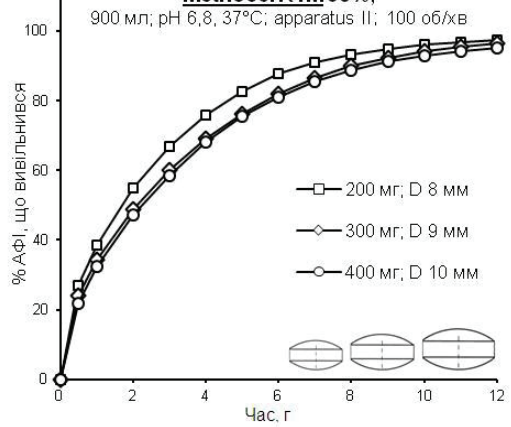


Рис. 3. Кінетика вивільнення з матричних таблеток Methocel K4M: A – TMZ·2HCl, B – кофеїну; та застосування рівняння Хігучі до вивільнення: C – TMZ·2HCl, D – кофеїну

Пряма залежність співвідношення M/S від $\sqrt{t}\sqrt{t}$ відповідно до рівняння (2) свідчить про дифузійний характер вивільнення TMZ·2HCl (рис. 2, C, 3, C) та кофеїну (рис. 2, D, 3, D).

Залежність $(M/S)\sqrt{t}\sqrt{t}$ від S/V , отримана після застосування рівняння Лапідуса та Лорді до вивільнення TMZ·2HCl та кофеїну (рис. 4) з матричних таблеток Ethocel-10, Kollidon SR, Methocel K4M, свідчить, що дифузійне вивільнення TMZ·2HCl та кофеїну знаходиться у близькій до лінійної залежності від початкового співвідношення S/V , згідно з рівнянням Лапідуса та Лорді.

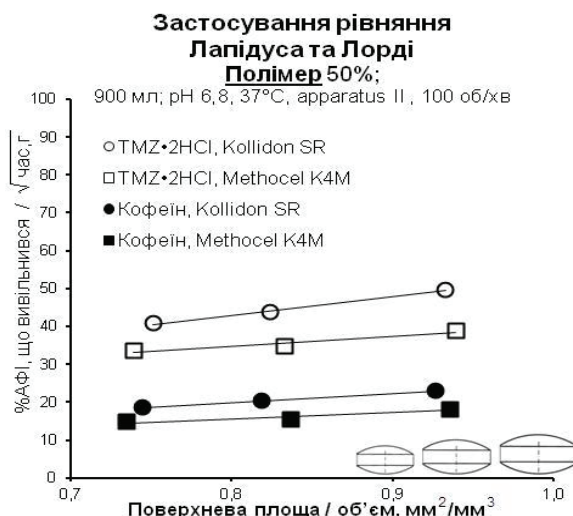


Рис. 4. Застосування рівняння Лапідуса та Лорді до вивільнення з матричних таблеток TMZ·2HCl та кофеїну

Таким чином, зміна розміру матричних таблеток суттєво впливає на кінетику вивільнення АФІ *in vitro* та може використовуватись як важіль впливу для отримання бажаної *in vitro* та, як наслідок, *in vivo* кінетики вивільнення АФІ.

В и с н о в к и

1. З'ясовано, що збільшення розміру таблетки супроводжується зменшенням співвідношення поверхневої площі до об'єму таблеток (S/V).

2. На підставі експериментальних даних доведено, що незалежно від розчинності матриксоутворювачів Kollidon SR та Methocel K4M та розчинності АФІ, дифузійне вивільнення TMZ·2HCl та кофеїну зменшується зі зменшенням початкового співвідношення S/V та знаходиться у близькій до лінійної залежності від початкового співвідношення S/V , згідно з рівнянням Лапідуса та Лорді.

Результати дослідження є підставою для подальшого вивчення впливу типу матриксоутворювачів на вивільнення АФІ із таблеток.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Siepmann J., Peppas N. A.* Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse // *Inter. J. Pharmaceutics.* – 2011. – V. 481, N 1. – P. 6–12.

2. *Lapidus H., Lordi N. G.* Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrices // *J. Pharm. Sci.* – 1968. – V. 57, N 8. – P. 1292–1301.

3. *Raju P. N. et al.* Effect of tablet surface area and surface area/volume on drug release from lamivudine extend release matrix tablets // *Inter. J. Pharmac. Sci. Nanotechnol.* – 2010. – V. 3, N 1. – P. 872–876.

4. *Reynolds T. D., Mitchell S. A., Balwinski K. M.* Investigation of the Effect of Tablet Surface Area/Volume on Drug Release from Hydroxypropylmethylcellulose Controlled-Release Matrix Tablets // *Drug Dev. Industr. Pharmacy.* – 2002. – V. 28, N 4. – P. 457–466.

5. The Lubrizol Corporation. Drug Release from Carbomer Tablets As A Function of Tablet Surface Area-To-Volume Ratio. Technical Data Sheet – 781. 2011 p.

Надійшла до редакції 02. 10. 2013.

В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, Киев

ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА ТАБЛЕТОК НА КИНЕТИКУ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ *IN VITRO* ТРИМЕТАЗИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА И КОФЕИНА ИЗ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК С РАЗЛИЧНЫМИ МАТРИЦЕОБРАЗОВАТЕЛЯМИ

Ключевые слова: матрицеобразователь, матричные таблетки, кинетика
высвобождения

А Н Н О Т А Ц И Я

Пероральные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением активного фармацевтического ингредиента являются популярной лекарственной формой, при помощи которой можно достигать желаемой кинетики высвобождения активного фармацевтического ингредиента *in vitro* и соответствующего уровня терапевтической концентрации *in vivo*. Поэтому, исследование факторов, которые влияют на кинетику высвобождения активного фармацевтического ингредиента *in vivo*, является актуальной задачей и явилось целью исследования.

Было исследовано влияние увеличения размера таблетки с увеличением ее массы на кинетику высвобождения *in vitro* триметазидина дигидрохлорида и кофеина из матричных таблеток, полученных методом прямого прессования.

Выяснено, что увеличение размера таблеток сопровождается уменьшением соотношения поверхностной площади таблетки к ее объему (S/V).

На основании экспериментальных данных доказано, что независимо от растворимости матрицеобразователей Kollidon SR и Methocel K4M и растворимости активного фармацевтического ингредиента, диффузионное высвобождение TMZ·2HCl и кофеина уменьшается с уменьшением начального соотношения S/V и находится в близкой к линейной зависимости от начального соотношения S/V , в соответствии с уравнением Липидуса и Лорди.

V. V. Mohylyuk, L. L. Davtian

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

EFFECT OF TABLET SIZE ON TRIMETAZIDINE DIHYDROCHLORIDE AND CAFFEINE *IN VITRO* RELEASE FROM MATRIX TABLETS WITH DIFFERENT MATRIX FORMERS

Key words: matrix former, matrix tablets, drug release

A B S T R A C T

Oral matrix tablet with extended release of active pharmaceutical ingredient (API) is popular dosage forms that allow to achieve desirable *in vitro* drug release and correspondent level of therapeutic concentration *in vivo*. That's why, the research of factors that can to influence on *in vitro* drug release is an actual task.

Effect of tablet size increasing with simultaneous tablet mass increasing on in vitro release of trimetazidine dihydrochloride and caffeine from matrix tablets obtained by direct compression method was discovered.

It was found that initial tablet surface area to volume ratio (S/V) was decreasing with increasing of tablet size.

It was proved that diffusion release of TMZ·2HCl and caffeine decreased with decreasing of initial tablet S/V and was close to linear dependence on initial tablet S/V according to Lapidus and Lordi equation independently of matrix former and API solubility.

Results of this experiment are the basis of further investigation of matrix type effect on API release from matrix tablets.

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