

УДК 615.014

РЕГУЛИРОВАНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИБУПРОФЕНА ИЗ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ КАРБОПОЛА

Н.И. Филиппова^{1*}, В.А. Вайнштейн¹, А.В. Сон¹, С.А. Минина¹

Резюме. Исследованы профили высвобождения ибупрофена из таблеток в средах, имитирующих изменение pH в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В качестве полимера-продолгатора использовали карбопол Ультрез-21. Составы с тремя различными нейтрализующими агентами (L-лизин, N-метилглюкозамин, гидрокарбонат натрия) в различных соотношениях карбопол : нейтрализующий агент прессовали в таблетки с использованием метода влажной грануляции. В составах с гидрокарбонатом натрия наблюдалось наиболее быстрое высвобождение ибупрофена по сравнению с составами, в которых в качестве нейтрализующего агента использовались аминокислоты L-лизин и N-метилглюкозамин. На скорость и степень высвобождения ибупрофена из таблеток существенно влияют количество и скорость нейтрализации карбопола. Скорость набухания карбопола возрастает с увеличением содержания нейтрализующего агента в составе таблеток.

Ключевые слова: матричные таблетки, замедленное высвобождение, ибупрофен, карбопол, L-лизин, N-метилглюкозамин.

REGULATION OF IBUPROFEN RELEASE RATE FROM MATRIX TABLETS

N.I. Filippova^{1*}, V.A. Vainshtein¹, A.V. Son¹, S.A. Minina¹

Abstract. Release profiles were investigated from tablets of ibuprofen in media simulating the conditions of the gastrointestinal tract. Carbopol Ultrez 21 was used as prolongator polymer. The formulations with three different neutralizing agents [L-lysine, N-methylglucosamine (MGA), sodium hydrocarbonate] in several carbopol : neutralizer ratios were tableted with using the wet granulation method. Faster release of ibuprofen has been observed in formulations with sodium hydrocarbonate, than in formulations with amine containing L-lysine and MGA. Both the amount and neutralization rate of carbopol influence significantly on rate and extent of ibuprofen release from tablets. Carbopol swelling rate grows up with increasing of neutralizer content in tablet.

Keywords: matrix tablets, sustained-release, ibuprofen, carbopol, L-lysine, MGA.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

1 – Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14-A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: natalia.philippova@pharminnotech.com

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой группу лекарственных средств, широко применяемых в клинической практике, причем многие из них отпускаются без рецепта.

Ибупрофен относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов. Механизм действия и профиль безопасности ибупрофена хорошо изучены, его эффективность клинически доказана. Обезболивающий механизм действия ибупрофена заключается в замедлении синтеза простагландинов – индукторов воспаления. После приема препарата изменяется восприимчивость болевых рецепторов. Ибупрофен является достаточно сильным безрецептурным анальгетиком. Главное его преимущество состоит в способности ослаблять боли воспалительного характера дозами в 200–400 мг [1].

Клинические достоинства НПВП во многом уменьшает серьезный риск развития специфических осложнений. Известной проблемой является так называемая НПВП-гастропатия, специ-

фическая патология верхних отделов ЖКТ, возникающая вследствие локального влияния НПВП на слизистую оболочку, что сопровождается развитием гастрита, эрозий и язв.

Повреждение чаще локализуется в желудке. Клинические симптомы некоторых побочных эффектов при применении НПВП почти у 60% больных, особенно пожилых, отсутствуют, поэтому для установления диагноза во многих случаях требуется проведение специальных обследований. Отсутствие клинической симптоматики в таких случаях связывают с анальгезирующим действием препаратов. Поэтому пациенты при длительном приеме НПВП не отмечают нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и являются группой повышенного риска развития серьезных осложнений, например НПВП-гастродуоденопатии (кровотечение, тяжелая анемия) [2].

Для улучшения переносимости НПВП может быть использован метод снижения местнораздражающего действия на оболочку желудка за счёт регулирования высвобождения действующих веществ в начальный период времени [3, 4].

Таблица 1.

Опытные составы таблеток ибупрофена 200 мг;
масса 1 таблетки 400 мг

№ варианта	Ибупрофен, мг	Карбопол Ультрез-21, мг	L-лизин, мг	N-метилглюкозамин, мг	Натрия гидрокарбонат, мг	МКЦ, мг	Лактозы моногидрат, мг	Стеарат кальция, мг
IB-0	200,00	–	–	–	–	39,20	156,80	4,00
Нейтрализующий агент – N-метилглюкозамин								
MGA-1	200,00	2,00	–	20,00	–	58,00	116,00	4,00
MGA-1	200,00	5,00	–	28,00	–	54,32	108,68	4,00
Нейтрализующий агент – L-лизин								
Lys-3	200,00	2,00	6,00	–	–	60,00	128,00	4,00
Lys-4	200,00	5,00	10,00	–	–	60,00	121,00	4,00
Lys-5	200,00	2,00	20,00	–	–	58,00	116,00	4,00
Lys-6	200,00	2,00	28,00	–	–	33,20	132,80	4,00
Lys-7	200,00	2,00	40,00	–	–	30,80	123,20	4,00
Lys-8	200,00	4,00	20,00	–	–	34,40	137,60	4,00
Lys-9	200,00	8,00	20,00	–	–	33,60	134,40	4,00
Lys-10	200,00	20,00	20,00	–	–	31,20	124,80	4,00
Lys-11	200,00	40,00	20,00	–	–	27,20	108,80	4,00
Нейтрализующий агент – гидрокарбонат натрия								
HCNa-12	200,00	4,00	–	–	20,00	57,20	114,80	4,00
HCNa-13	200,00	10,00	–	–	28,00	52,80	105,20	4,00
HCNa-14	200,00	20,00	–	–	40,00	45,20	90,80	4,00

Снижение и регулирование скорости высвобождения НПВП в начальный период времени уменьшает концентрацию действующего вещества на слизистой оболочке желудка, что позволяет снизить раздражающее действие [5, 6].

Одним из наиболее эффективных способов регулирования кинетики высвобождения является создание матричных таблеток, в которых скоростью и степенью высвобождения можно управлять, вводя в состав различные полимеры: производные целлюлозы, крахмала, аминотакриловые полимеры, композиционные полимерные носители и другие [7].

Целесообразным является достижение равномерного высвобождения в течение первых 2–4 ч. В таком случае можно сочетать сравнительно быстрое наступление обезболивающего эффекта и устранение высоких локальных концентраций на слизистой. Замедление высвобождения обычно достигается путем применения матричных таблеток на основе набухающих полимеров [8, 9]. При этом карбомеры в таком аспекте применения изучены недостаточно, поэтому целью работы было выбрано изучение влияния карбомерных матриц, полученных различными способами, на равномерность высвобождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы, использованные при изготовлении опытных образцов таблеток

Ибупрофен (CAS № 15687-27-1, Sinoway Industrial Co., Ltd., Китай); микрокристаллическая целлюлоза (MICROCEL® MC-101) (CAS № 9004-34-6, Blanver Farmoquimica Ltda, Бразилия); лактозы моногидрат (CAS № 10039-26-6, Meelunie B.V., Нидерланды); Carbopol® Ultrez 21, полимер (CAS № 110-82-7, Lubrizol Advanced Materials, США); стеарат кальция (х.ч., ООО «Реактив», Россия); L-лизин (CAS № 56-87-1, Xiamen Fine Chemical Import Co., Ltd, Китай); N-метилглюкозамин (CAS № 42852-95-9, Xiamen Fine Chemical Import Co., Ltd, Китай); гидрокарбонат натрия (х.ч., ЗАО «Вектон», Россия); натрий фосфорнокислый 2-замещенный 12-водный (ч., ЗАО «Вектон», Россия); калий фосфорнокислый 1-замещенный (х.ч., ЗАО «Вектон», Россия); гидроксид натрия (х.ч., Chemapol, Lachema n.p. Brno, Чехия).

Составы и методы, использованные при изготовлении опытных образцов таблеток

Разработаны составы матричных таблеток ибупрофена с использованием карбопола Ультрез-21 в качестве полимера-пролонгатора и L-лизина, N-метилглюкозамина (МГА) и гидрокарбоната натрия в качестве нейтрализующих агентов. Составы таких вариантов приведены в таблице 1.

Получение таблеток методом влажного гранулирования

Все ингредиенты просеивали через сито с размером отверстий 0,5 мм. Компоненты взвешивали в соответствии с таблицей 1, помещали в ступку и перемешивали. К каждой композиции добавляли воду и тщательно перемешивали до получения однородной влажной массы. Затем массу протирали через сито с диаметром отверстий 1,5 мм и сушили (60 °С, 10 мин), снова протирали (диаметр отверстий сита – 1,5 мм). Полученные гранулы сушили в сушильном шкафу ШС-80-01-СПУ (ОАО «Смоленское СКТБ СПУ», Россия) при 60 °С до постоянной массы. Потеря в массе при высушивании составляла не более 3,0%. Сухие гранулы протирали через сито с диаметром отверстий 1 мм. Полученные гранулы опудривали стеаратом кальция. Таблетки прессовали на однопуансонной таблеточной машине (Single punch tablet press, KORSCH XP 1, Германия), диаметр таблетки – 11 мм, средняя масса – 400 мг.

Оценка параметров таблеток

Определяли показатели качества таблеток: среднюю массу, прочность на излом, истираемость, растворение.

Отклонение от средней массы

Определение проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII (Т. 2, ОФС 1.4.2.0009.15, С. 209–211).

$$\Delta m_i = \frac{m_{\text{ср}} - m_i}{m_{\text{ср}}} \cdot 100, \%$$

Прочность на излом

Прочность на излом определяли с помощью тестера твердости таблеток Erweka TBH 125 (Frankfurt, Германия). Прочность на излом определяли с использованием шести таблеток для каждого варианта. Все таблетки имеют одинаковые геометрические параметры, поэтому прочность определяли на основе 6 измерений (ГФ XIII, Т. 2, ОФС 1.4.2.0011.15, С. 215–216).

Истираемость

Определение проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII (Т. 2, ОФС 1.4.2.0004.15, С. 175–176).

$$P = 100 - \frac{m_n - m_k}{m_n} \cdot 100, \%$$

Тест «Растворение»**Определение оптической плотности стандартного раствора ибупрофена****Приготовление фосфатного буфера (pH=7,2)**

13,61 г калия дигидрата ортофосфата и 2,78 г натрия гидроксида точно взвешивали, растворяли в 2 л воды при перемешивании. При необходимости доводили pH до $7,2 \pm 0,05$ с помощью 85%-й фосфорной кислоты или натрия гидроксида.

Приготовление растворов ибупрофена в фосфатном буфере, воде и 0,01 М HCl

Около 100 мг (точная навеска) стандартного образца субстанции ибупрофена помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в фосфатном буфере (pH 7,2), получали раствор с концентрацией ибупрофена 0,1%.

Для определения длины волны и оптической плотности в воде, 0,01 М HCl и фосфатном буфере (pH=7,2) по 1 мл 0,1% раствора ибупрофена в фосфатном буфере вносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки соответствующим растворителем. Получали растворы ибупрофена в воде, 0,01 М HCl и фосфатном буфере (pH=7,2) с концентрацией 0,001% (0,01 мг/мл).

Определение оптической плотности растворов ибупрофена

Снимали УФ-спектры растворов ибупрофена в кварцевых кюветах (10 мм) на УФ-спектрофотометре CF-2000 (ЗАО «ОКБ Спектр», Россия) (рисунок 2). На-

блюдается выраженный максимум поглощения в фосфатном буфере с pH 7,2 при 222 ± 2 нм; эта длина волны и выбрана в качестве аналитической. В воде и в растворе соляной кислоты наблюдается незначительное поглощение, так как отсутствует ионизация молекулы ибупрофена.

Тест «Растворение» выполняли на тестере растворения Erweka DT 728 (Frankfurt, Германия) по методу USP II при 60 оборотах в минуту в течение 4 ч.

Растворение в фосфатном буфере (pH=7,2)

Каждую таблетку, содержащую 200 мг ибупрофена, помещали в стакан, содержащий 500 мл фосфатного буфера (pH=7,2) при температуре $37,0 \pm 0,1$ °C.

Пробы объемом 0,25 мл фильтровали через фильтр (Millex, США) с диаметром пор 0,45 мкм через определенные временные интервалы (15; 30; 45; 60; 90; 120; 150; 180; 240 минут). 0,25 мл пробы доводили до 10 мл фосфатным буфером с pH 7,2. Оптическую плотность каждого образца измеряли при длине волны 222 нм. Процент высвобождения ибупрофена в каждой пробе рассчитывали по формуле:

$$\%_{\text{высвобождения}} = \frac{D_{\text{иссл}}}{D_0} \cdot 100, \%$$

где $D_{\text{иссл}}$ – оптическая плотность испытуемой пробы; D_0 – оптическая плотность 0,001% раствора ибупрофена в фосфатном буфере (pH 7,2).

Тест «Растворение» в среде, моделирующей условия ЖКТ

Тест заключается в том, что таблетки растворяют на приборе в течение 1 часа в среде с pH 1,7 (0,01 М HCl), затем, не извлекая таблетки, доводят pH среды до 7,2 прибавлением двузамещенного фосфата натрия и продолжают испытание. При измерениях концентраций учитывают увеличение объема среды растворения, внося соответствующую поправку в объем пробы. Концентрация HCl 0,01 М выбрана для того, чтобы можно было довести pH от 1,7 до 7,2 без существенного увеличения объема среды растворения. pH 1,7 достаточно адекватно отражает кислотность среды желудка.

Определение количества и формы Na_2HPO_4 , необходимого для достижения pH 7,2.

Приготовление 10% раствора Na_2HPO_4 .

10,00 г Na_2HPO_4 помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 70–80 мл горячей воды ($t=80-90$ °C); затем доводили объем водой очищенной до метки.

Определение pH проводили потенциометрически в соответствии с требованиями ГФ XIII (Т. 1, ОФС 1.2.1.19.0002.15, С. 611–612) с использованием pH-метра милливольтметра «Аквилон» pH-410 (Россия).

20 мл 0,01 М НСl помещали в стакан вместимостью 50 мл. При постоянном перемешивании на магнитной мешалке порциями вносили соответственно порошок или раствор Na_2HPO_4 , отмечая величину рН. После установления постоянного значения рН (7,2) фиксировали объём или навеску фосфата, израсходованного для его достижения (рисунок 1).

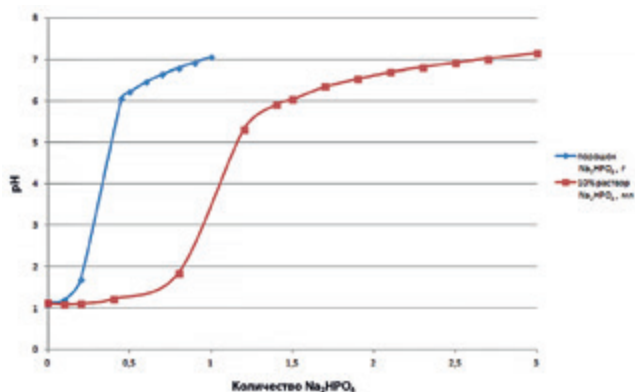


Рисунок 1. Кривые титрования 0,01 М раствора НСl раствором и порошком Na_2HPO_4

Растворение порошка Na_2HPO_4 при добавлении к 0,01 М НСl происходит в течение некоторого времени, тогда как при внесении 10% раствора Na_2HPO_4 установление равновесия происходит практически мгновенно. Поэтому, несмотря на необходимость внесения большего объема, в качестве титранта целесообразно использовать раствор, а не порошок Na_2HPO_4 . Таким образом, было установлено, что для доведения рН до 7,2 необходимо внести 75 мл 10% раствора Na_2HPO_4 на 500 мл 0,01 М НСl.

Проведение теста «Растворение» в среде с изменением рН (моделирующей условия ЖКТ)

Каждую таблетку, содержащую 200 мг ибупрофена, помещали в 500 мл 0,01 М НСl (рН=1,7).

Каждую таблетку, содержащую 200 мг ибупрофена, помещали в стакан, содержащий 500 мл 0,01 М НСl (рН=1,7) при температуре $37,0 \pm 0,1$ °С. Отбор проб объемом 0,25 мл с фильтрацией через фильтр (Millex, США) с диаметром пор 0,45 мкм проводили через временные интервалы 15; 30; 45; 60 мин. 0,25 мл пробы доводили до 10 мл фосфатным буфером с рН 7,2. оптическую плотность каждого образца измеряли при длине волны 222 нм.

Затем в среду растворения прибавляли по 75 мл 10% раствора Na_2HPO_4 , доводя рН до 7,2. Объем среды в стакане увеличивался до 575 мл. Далее продолжали отбор проб объемом 0,287 мл с фильтрацией через временные интервалы 90; 120; 150; 180; 240 минут. Каждую пробу доводили до 10 мл фосфатным буфером с рН 7,2 и измеряли оптическую плотность каждого образца при длине волны 222 нм.

Процент высвобождения ибупрофена в каждой пробе рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ высвобождения} = \frac{D_{\text{иссл}}}{D_0} \cdot 100, \%,$$

где $D_{\text{иссл}}$ – оптическая плотность испытуемой пробы; D_0 – оптическая плотность 0,001% раствора ибупрофена в фосфатном буфере с рН 7,2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

УФ-спектры растворов ибупрофена в воде, 0,01 М НСl и в фосфатном буфере с рН 7,2 показывают, что выраженный максимум поглощения наблюдается при рН 7,2 (рисунок 2). Это связано с формированием хромофора за счет частичной ионизации молекулы ибупрофена в слабощелочной среде. В слабокислой среде ионизация не происходит и, соответственно, отсутствует специфическое поглощение в УФ-области. Поэтому в качестве растворителя для количественного определения ибупрофена спектрофотометрическим методом выбран буферный раствор с рН 7,2.

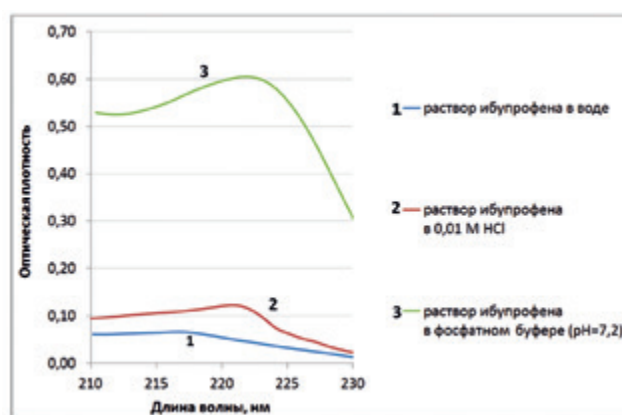


Рисунок 2. УФ-спектры раствора ибупрофена (0,01 мг/мл) в воде, 0,01 М НСl и фосфатном буфере (рН=7,2)

Таблетка при попадании в организм человека сначала поступает в желудок (рН=1÷2) и затем, спустя примерно час, в кишечник с рН=7÷8. В связи с этим представляло интерес изучение характера высвобождения ибупрофена в условиях, имитирующих изменение рН в процессе продвижения таблетки в организме. Были проведены предварительные эксперименты по выбору щелочного агента для доведения рН до слабощелочной реакции. Из сравнения гидрокарбоната натрия, карбоната натрия, порошка фосфата натрия двузамещенного и 10% водного раствора фосфата натрия был выбран последний, так как в этом случае реакция нейтрализации происходит практически мгновенно и не наблюдается выделения углекислого газа.

Изучение характера растворения субстанции ибупрофена в разных средах на приборе «Растворение»

Представляло интерес изучение характера растворения субстанции ибупрофена в выбранных средах для получения информации о влиянии ингредиентов на скорость и степень высвобождения ибупрофена из лекарственной композиции.

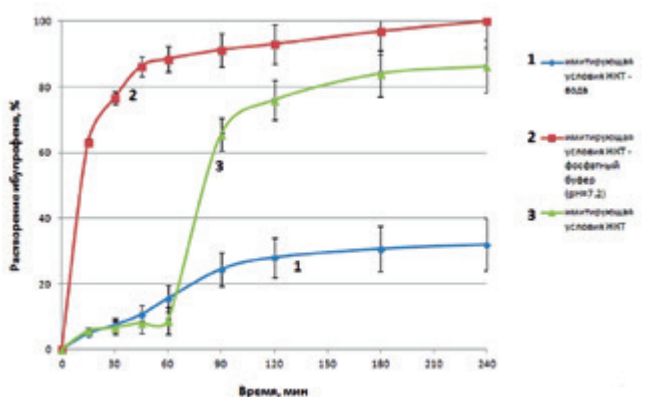


Рисунок 3. Профили растворения субстанции ибупрофена в различных средах

На графике (рисунок 3) представлены кривые растворения субстанции ибупрофена в различных средах. Заметно, что растворение ибупрофена в воде не достигает даже 40% за 4 ч (рисунок 3). В фосфатном буфере (pH=7,2) ибупрофен растворяется в течение 15–30 мин и уже через 1 ч степень растворения достигает 90%. При использовании среды, моделирующей условия ЖКТ, наблюдается S-образный профиль растворения, причём в среде 0,01 М HCl субстанция практически не растворяется, а при изменении pH среды до 7,2 степень растворения резко возрастает до 70–80% и достигает 85–90% через 4 ч.

Изучение растворения в зависимости от соотношения карбопола и нейтрализующего агента

Для проведения экспериментов был выбран полиакрилатный гелеобразователь карбопол Ультрез-21. Карбополы являются слабыми кислотами и при добавлении веществ основного характера загустевают и превращаются в гель. В качестве нейтрализующих агентов исследовали: L-лизин, МГА и гидрокарбонат натрия.

Соотношение карбопол : нейтрализующий агент выбрано 1:2 и 1:3 (таблица 1, вар. Lys-3, Lys-4, Lys-5, Lys-6, MGA-1, MGA-2).

Установлены экспериментальные зависимости скорости и степени высвобождения ибупрофена в зависимости от соотношения карбопола и нейтрализующего

агента. Результаты эксперимента представлены на рисунке 4.

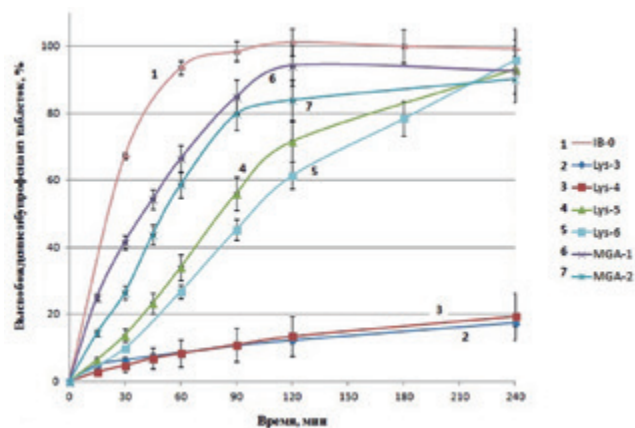


Рисунок 4. Кинетика высвобождения ибупрофена из таблеток с карбополом, полученных в соответствии с составами Lys-3, Lys-4, Lys-5, Lys-6, MGA-1, MGA-2 (таблица 1). Варианты Lys-3, Lys-4: среда растворения – вода, остальные варианты: среда растворения – фосфатный буфер (pH=7.2)

Низкая степень высвобождения в вариантах Lys-3 и Lys-4 связана с отсутствием ионизации ибупрофена в воде. Профили высвобождения в фосфатном буфере (pH=7,2) (рисунок 4, вар. Lys-5, Lys-6, MGA-1, MGA-2) отражают зависимость степени высвобождения от типа нейтрализующего агента и количества карбопола. В составах с лизином (рисунок 4, вар. Lys-5, Lys-6) скорость высвобождения ниже, чем в составах с МГА (рисунок 4, вар. MGA-1, MGA-2), что связано, по-видимому, с большей щёлочностью L-лизина и, соответственно, большей скоростью набухания карбопола в вариантах Lys-5 и Lys-6 (с лизином). Введение в состав карбопола и L-лизина в качестве нейтрализующего агента обеспечивает пролонгацию высвобождения в течение 4 ч.

Таким образом, содержание нейтрализующего агента в пределах 5–7% не оказывает существенного влияния на профиль растворения. Содержание 5,0% L-лизина в составе матрицы является достаточным для обеспечения равномерного высвобождения ибупрофена из матриц с содержанием карбопола 0,5%, в течение 4 часов.

Влияние относительного содержания карбопола на кинетику высвобождения ибупрофена

Было исследовано влияние относительного содержания карбопола на кинетику высвобождения ибупрофена. Для этого был получен ряд вариантов Lys-5, Lys-7, Lys-8, Lys-9, Lys-10 (табл. 1), в которых варьировалось содержание карбопола от 0,5 % до 10,0 %, при неизменном содержании L-лизина 5% (п. 2.4). На гистограмме (рисунок 5) приведена степень высвобождения исследованных вариантов таблеток ибупрофена 200 мг через 3 часа после начала растворения.

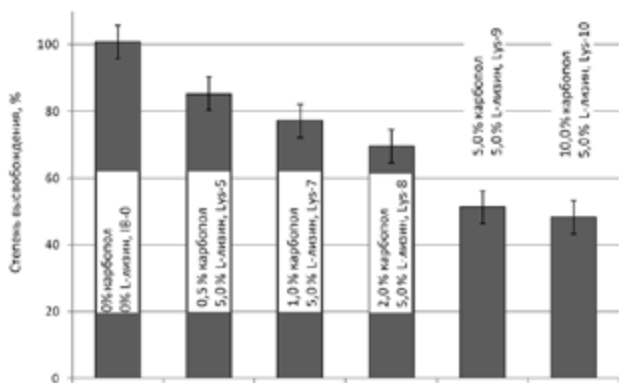


Рисунок 5. Степень высвобождения ибупрофена из таблеток ибупрофена 200 мг через 3 часа. Влияние относительного содержания карбопола на кинетику высвобождения ибупрофена. Содержание L-лизина 5,0 %

При увеличении содержания карбопола в таблетке до 10% (рисунок 5) увеличиваются степень набухания и пролонгирующие свойства матрицы: вариант Lys-5, содержащий 0,5% карбопола, через 3 часа высвобождает более 80%, в то время как вариант Lys-10, содержащий 10% карбопола, через 3 часа высвобождает около 50%.

Влияние гидрокарбоната натрия в составе таблетки на профиль высвобождения ибупрофена

Гидрокарбонат натрия способствует как ионизации ибупрофена, так и набуханию карбопола. Были изготовлены составы с введением NaHCO₃ в различных соотношениях с карбополом (вар. HCNa-11, HCNa-12, HCNa-13, таблица 1).

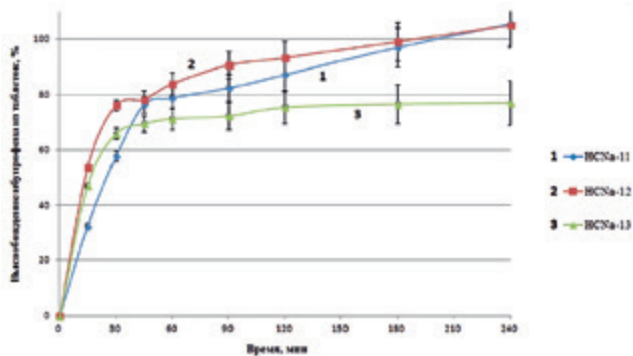


Рисунок 6. Профили высвобождения ибупрофена из таблеток, полученных методом влажного гранулирования, в соответствии с составами HCNa-11, HCNa-12, HCNa-13 в фосфатном буфере (pH=7,2)

В составах с гидрокарбонатом натрия наблюдается более быстрое высвобождение ибупрофена (до 80% за 60 мин), чем в составах с аминоксодержащими лизином и МГА (рисунок 6). По-видимому, ионизация и растворение ибупрофена под действием гидрокарбоната натрия происходит значительно быстрее, чем

нейтрализация и набухание карбопола. При этом соотношение соды и карбопола практически не влияет на высвобождение ибупрофена. Таким образом, составы карбопола с гидрокарбонатом натрия не обеспечивают задержания высвобождения ибупрофена.

Влияние среды растворения на высвобождение ибупрофена из таблеток

Для определения влияния характера среды растворения на высвобождение ибупрофена из таблеток были выбраны варианты Lys-5, MGA-1, MGA-2 и HCNa-11, HCNa-12, HCNa-13. Составы таких вариантов приведены в таблице 1.

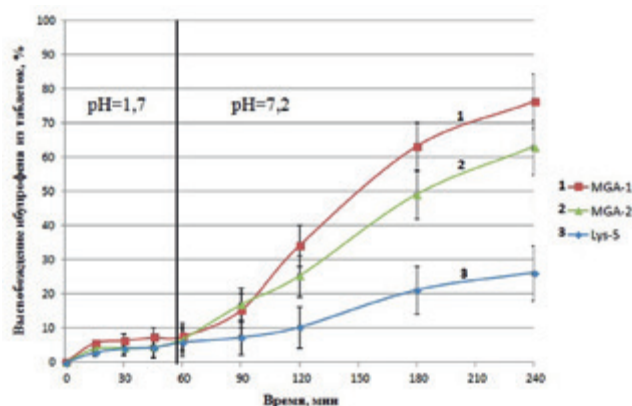


Рисунок 7. Профиль высвобождения ибупрофена из таблеток в среде растворения, моделирующей условия ЖКТ. Таблетки содержат L-лизин (вар. Lys-5) и МГА (вар. MGA-1, MGA-2)

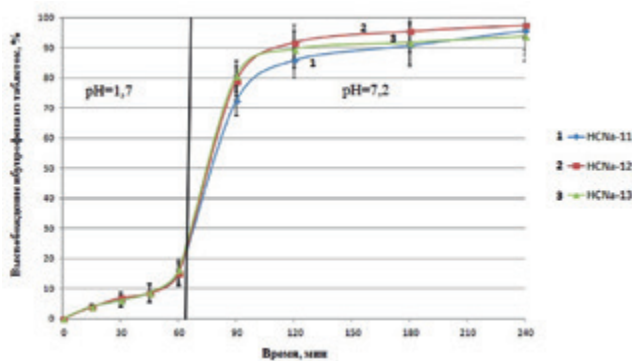


Рисунок 8. Профиль высвобождения ибупрофена из таблеток в среде растворения, моделирующей условия ЖКТ. Все варианты содержат гидрокарбонат натрия

В среде растворения, моделирующей условия ЖКТ (рисунки 7, 8), высвобождение ибупрофена из таблеток отличается от высвобождения в буферном растворе (рисунок 6). При низком pH=1,5 высвобождение не превышает 5–10%, это обусловлено плохой растворимостью ибупрофена в кислой среде. При pH=7,2 высвобождение возрастает, причём наблюдается зависимость степени высвобождения от вида и количества нейтрализующего агента.

Составы с карбополом и МГА показывают достаточно равномерное высвобождение в период до 4 часов (см. рисунок 7, кривые MGA-1, MGA-2).

При использовании в качестве нейтрализующего агента гидрокарбоната натрия высвобождение при изменении pH резко увеличивается и практически не зависит от количества введенного в состав гидрокарбоната натрия. Таким образом, использование гидрокарбоната натрия в отличие от аминокислотных нейтрализующих агентов не позволяет достичь равномерного высвобождения ибупрофена в течение 4 ч.

Оценка качества таблеток ибупрофена

Показатели, характеризующие качество полученных таблеток, представлены в таблице 2. Истираемость (прочность на истирание) всех вариантов находится в пределах нормы и не превышает 3% (ГФ XIII, Т. 2, ОФС 1.4.2.0004.15, С. 175–176). Прочность на излом находится в пределах 42–93 Н. Отклонение от средней массы также не превышает нормы (ГФ XIII, Т. 2, ОФС 1.4.2.0009.15, С. 209–211).

Таблица 2.

Показатели качества таблеток ибупрофена

№ варианта	Прочность на излом (Н±σ), n=6	Средняя масса и отклонение от средней массы (мг±σ), n=10	Истираемость (прочность на истирание), (%±σ)
IB-0	58,8±5,2	395,0±12,0	1,25±0,03
MGA-1	85,2±8,2	398,0±10,0	1,80±0,04
MGA-2	84,3±9,5	403,0±9,5	1,70±0,02
Lys-3	93,1±8,9	389,0±8,2	2,10±0,04
Lys-4	64,7±6,3	398,0±6,0	1,12±0,04
Lys-5	75,2±5,8	393,0±8,0	1,40±0,03
Lys-6	89,2±3,7	401,0±3,0	1,80±0,03
Lys-7	82,9±4,6	392,0±8,7	2,05±0,04
Lys-8	74,5±7,1	397,0±10,0	1,90±0,03
Lys-9	93,1±6,3	395,0±5,0	1,30±0,04
Lys-10	69,6±5,8	397,0±8,0	1,60±0,03
HcNa-11	51,9±3,7	400,0±5,0	1,85±0,03
HcNa-12	46,1±3,2	389,0±7,3	2,10±0,03
HcNa-13	42,1±2,8	396,0±5,0	1,50±0,03

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовано влияние нейтрализующего агента на высвобождение ибупрофена из полиакрилатных матриц. Увеличение относительного содержания карбопола и нейтрализующего агента приводит к усилению задерживающих свойств матрицы. Установлено, что матрицы на основе карбопола с аминокислотными нейтрализующими агентами позволяют регулировать равномерное высвобождение в период до 4 ч.

Ибупрофен проявляет кислотные свойства, поэтому, чтобы обеспечить его растворение, в состав матриц необходимо ввести такое количество нейтрализующего агента (например, L-лизина, МГА), которого будет достаточно для нейтрализации ибупрофена и карбопола. Таким образом, нейтрализующий агент выполняет две функции: с одной стороны, он тормозит высвобождение, нейтрализуя карбопол и способствуя набуханию матрицы, а с другой – способствует ионизации ибупрофена, что повышает скорость его перехода в водный раствор.

Если процесс набухания матрицы опережает скорость распада таблетки, то наблюдается более выраженный эффект задержки высвобождения активного вещества.

Тип среды растворения оказывает существенное влияние на профиль высвобождения ибупрофена из таблеток. Так, при растворении образцов в среде с изменением pH от 1,7 до 7,2 наблюдается задержка высвобождения в кислой среде и ускорение высвобождения после повышения pH среды. Наиболее равномерное высвобождение наблюдается в случае введения в состав таблетки МГА.

Разработанные составы обеспечивают замедление высвобождения ибупрофена в начальный период (1–2 ч) и полное высвобождение до 4 ч.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрущишина, Е.К. Антипова. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике // Терапевтический архив. 2013. № 3. С. 118–124.
2. М.В. Журавлева, А.Ю. Обжерина. Актуальные вопросы повышения безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов: значение фармакогенетических исследований // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2011. № 2. С. 31–34.
3. D. Bhowmik, H. Gopinath, B. Pragati Kumar, S. Duraival, K.P. Sampath Kumar. Controlled Release drug delivery system // The Pharma innovation. 2012. V. 1. P. 322–324.
4. I. Chugh, N. Seth, A.C. Rana, S. Gupta. Oral sustained release drug delivery system: an overview // International research journal of pharmacy. 2012. V. 3(5). P. 57–62.
5. E. Jantratid et al. Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update // Pharm. Res. 2008. V 25(7). P. 1663–1676.
6. И.Е. Смехова, Ю.М. Перова, И.А. Кондратьева, А.Н. Родыгина, Н.Н. Турецкова. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 1(2). С. 26–30.
7. Н.Б. Демина. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. № 7. С. 74–80.
8. J. Jinno, D.M. Oh, J.R. Crison, G.L. Amidon. Dissolution of ionizable water-insoluble drugs: the combined effect of pH and surfactant // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2000. V. 89(2). P. 268–274.
9. K.A. Watkins, R. Chen. pH-responsive, lysine-based hydrogels for the oral delivery of a wide size range of molecules // Int. J. Pharm. 2014. V. 464. P. 10–18.