

*Н. Б. Демина, Н. В. Бобкова, Е. А. Солодун, М. Н. Анурова,
Е. О. Бахрушина, И. И. Краснюк*

ВЛИЯНИЕ ДЕЗИНТЕГРАНТОВ РАЗЛИЧНОГО ТИПА НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва; e-mail: nbd217@mail.ru

Приведены результаты изучения влияния супердезинтегрантов: натрия крахмала гликолята, натрия кроскармеллозы, калия полиакрилатов кайрон Т-314 и амберлайт IRP 88, на показатели качества таблеток плацебо, полученных на основе микрокристаллической целлюлозы. Наибольшую эффективность показал натрия крахмала гликолят, эффективность натрия кроскармеллозы и амберлайт IRP 88 незначительно ниже. Все изученные дезинтегранты обеспечивают фармакопейное качество лекарственной формы. Определено влияние концентрации дезинтегрантов и вида их частиц на прочность таблеток. По мере увеличения содержания дезинтегранта в рецептуре прочность лекарственной формы возрастала для образцов с натрия кроскармеллозой, имеющей волокнистые частицы, и падала для образцов с натрия крахмала гликолятом и калия полиакрилатами, представленных округлыми частицами и частицами неправильной формы. Введение в рецептуры калия полиакрилатов способствует получению более прочных таблеток.

Ключевые слова: дезинтегранты; распадаемость; полиакрилат калия; микрокристаллическая целлюлоза.

Современные вспомогательные вещества предоставляют широкие возможности в разработке лекарственных средств, обеспечивая им оптимальную доставку, высвобождение и абсорбцию, определяющие терапевтический эффект. Влияние вспомогательных веществ особенно заметно в составе твердых лекарственных форм, в частности, прессованных таблеток, которые при попадании в организм должны распадаться. В первую очередь это касается таблеток с немедленным высвобождением, ородиспергируемых и для получения растворов/дисперсий. В случае таблеток с контролируемым/продолжительным высвобождением, напротив, процессы дезинтеграции не должны препятствовать образованию матрицы и заданному профилю высвобождения.

Каждая таблетированная композиция уникальна и ее характеристики определяются физико-химическими свойствами фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, ассортимент которых в настоящее время насчитывает десятки видов, разновидностей и наименований. Изучение влияния структуры и свойств исходных материалов на показатели качества лекарственной формы необходимы для всестороннего понимания функциональности эксципиентов, их роли в процессе обеспечения терапевтической эффективности.

Для таблетированных форм первым шагом в достижении фармакологического эффекта является процесс дезинтеграции, предвещающий процесс растворения. Одним из основных факторов правильного выбора дезинтегранта является растворимость матрицы таблетки в воде. Рекомендуют использовать набухающий дезинтегрант для таблеток с нерастворимой в воде мат-

рицей, для водорастворимых матриц — капиллярный [1].

В то же время хорошо известно, что в состав таблеток входят различные группы вспомогательных веществ, которые характеризуются индивидуальными физико-химическими и технологическими свойствами и поэтому способны при совместном присутствии влиять на фармацевтико-технологические свойства лекарственной формы. Изучение характера этого влияния представляет определенный интерес при разработке рецептуры и технологии ее получения.

Целью настоящей работы являлось изучение влияния супердезинтегрантов на показатели качества таблеток плацебо, полученных на основе микрокристаллической целлюлозы (МКЦ).

Экспериментальная часть

В работе использовали: натрия крахмал гликолят “Vivastar®”, натрия кроскармеллозу “Vivasol®”, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ 102) “Vivapur® 102”, (JRS Group, Германия), кайрон Т-314 “Kyron™Т-314” (Corel Pharma Chem, Индия), амберлайт IRP 88 “Amberlite™ IRP 88” (The Dow Chemical Company, США), магния стеарат (Peter Greven).

Таблетки массой 300 мг диаметром 9 мм получали на однопуансонном таблеточном прессе EP-1, Erweka GmbH, Германия.

Прочность на истирание таблеток определяли в соответствии с ОФС.1.4.1.0015.15 “Таблетки” на барабанном истирателе TAR Erweka GmbH, Германия. Использовали барабан, имеющий 12 лопастей, скорость вращения барабана составляла 20 об/мин, время работы прибора — 5 мин.

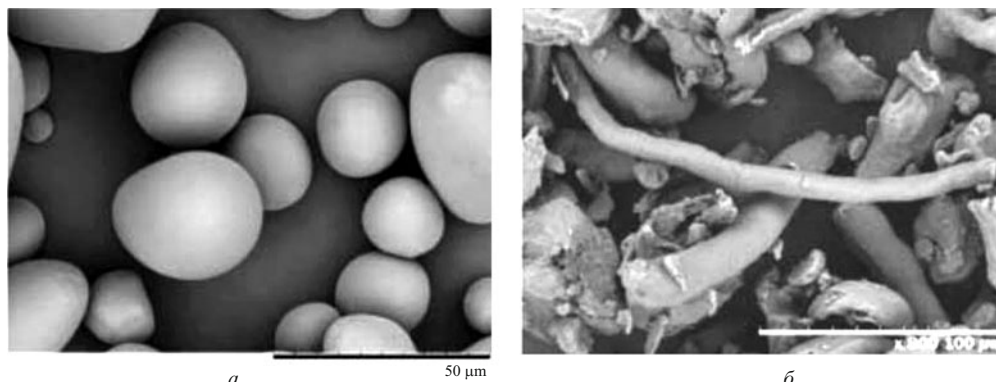


Рис. 1. Структура частиц: *a* — НКГ “Vivastar®”; *б* — НКК “Vivasol®” [1].

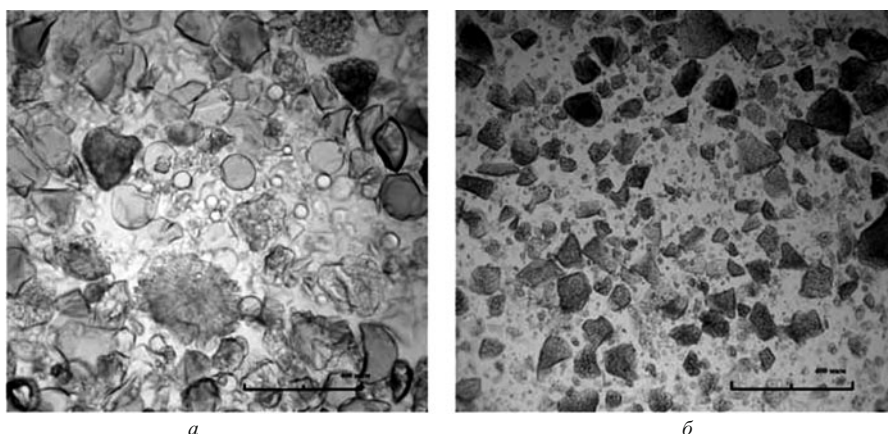


Рис. 2. Структура частиц: *a* — кайрон T-314; *б* — амберлайт IRP 88. $\times 100$.

Прочность таблеток на раздавливание определяли на тестере твердости таблеток ТВН 125 Erweka GmbH, Германия (“Прочность таблеток на раздавливание” ОФС.1.4.2.0011.15).

Определение распадаемости по ОФС.1.4.1.0015.15 “Таблетки” проводили на приборе типа “качающаяся корзинка” ZT 220 фирмы Erweka GmbH, Германия. В качестве среды использовали воду очищенную в объеме 800 мл. Температура среды (37 ± 2) °С.

Микроскопические исследования проводили на микроскопе “ЛОМО МИКМЕД-6” (окуляр 10 \times и объективы: 10 \times , 40 \times); фотосъемка — с использованием камеры Canon Digital IXUS 80 IS; обработка снимков проводилась с использованием программы Microsoft Office Picture Manager.

Результаты и их обсуждение

Значительное влияние на интенсивность (скорость и степень) растворения лекарственного вещества из таблеток оказывают дезинтегранты, обеспечивающие распадаемость лекарственной формы в жидкой среде. К числу наиболее эффективных супердезинтегрантов, часто включаемых в рецептуры таблеток, относятся натрия крахмала гликолят (НКГ) набухающего типа и кросскармелоза натрия (НКК) — капиллярного типа [1 – 3].

НКГ (тип А), производят за счет образования поперечных связей и карбоксиметилирования крахмала, как видно из рис. 1, *a*, он имеет частицы округлой формы с гладкой поверхностью (рис. 1).

НКК — это поперечно связанная натрия карбоксиметилцеллюлоза, представлена волокнистыми частицами, фото частиц приведено на рис. 1, *б*.

Кайрон T-314 и амберлайт IRP 88 по литературным данным относятся к дезинтегрантам набухающего типа, по своему строению они представляют собой ионообменные смолы (ИОС) [4 – 6].

Как видно из рис. 2, кайрон T-314 представлен смесью цельных частиц округлой формы с размерами от 10 до 200 мкм, причем основная масса имеет размеры около 100 – 110 мкм; фрагментов измельченных более крупных округлых частиц размером около 200 мкм; и аморфных частиц от 50 до 200 мкм, крайне редко — более крупных.

Порошок амберлайт IRP 88 представляет собой плоские пластинки неправильной формы фасетного (ячеистого) строения. Основная масса крупных суммарных частиц 100 – 150 мкм, редко — до 200 мкм; мелкие — 5 – 10 мкм, что соответствует спецификации.

По химической структуре кайрон T-314 является калиевой солью 2-метил-2-пропеновой кислоты с дивинилбензолом (полиакриллин калия, USP/NF). По

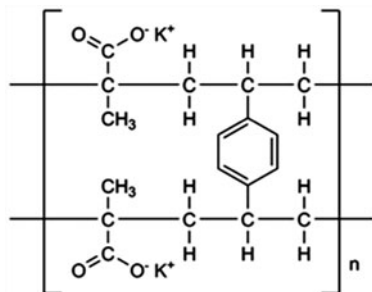


Рис. 3. Структурная формула полиакрилина калия.

данным производителем при контакте с водой он активно гидратируется, вызывая быструю дезинтеграцию таблеток без образования комков и в результате позиционируется как эффективный супердезинтегрант. К его преимуществам относят высокую совместимость с фармацевтическими субстанциями и вспомогательными веществами, способность к равномерному смешиванию в составе таблеточной массы, придание прочности лекарственной форме, возможность использования как в процессе влажного гранулирования, так и при прямом прессовании [4, 6].

Прототипом кайрон Т-314 можно считать ИОС амберлайт IRP 88, который представляет собой слабокислотную катионообменную смолу в форме калиевой соли, его структурная формула приведена на рис. 3. В США это вещество широко используется в качестве дезинтегранта пероральных таблеток в концентрации 1 – 2 %. Амберлайт гидрофилен, не адгезивен, по данным публикаций быстро адсорбирует воду, после чего частицы смолы набухают, приводя к быстрому разрушению лекарственной формы [5, 6].

Из всех групп вспомогательных веществ в наибольшем количестве в рецептурах таблеток обычно присутствуют наполнители, считающиеся наиболее индифферентными. Ассортимент современных фармацевтических наполнителей включает продукты различной природы, различающиеся прессуемостью и растворимостью: производные целлюлозы, кристаллические фосфаты кальция, полиолы, лактоза и др. Понятно, что в случае использования растворимого наполнителя влияние дезинтегранта на распадаемость и растворение таблетки вряд ли будет значительным. В то же время при введении в состав лекарственной формы нерастворимого наполнителя роль дезинтегранта в процессе ее разрушения будет определяющей. Среди нерастворимых наполнителей широкое

Таблица 1
Теоретический состав модельных образцов таблеток

Наименование ингредиента	Количество, мг		
МКЦ 102	291	285	279
Дезинтегрант	6	12	18
Магния стеарат	3	3	3
Всего	300	300	300

применение нашла МКЦ, являющаяся эксципиентом первого выбора при прямом прессовании, совмещающая функции наполнителя, связующего и в некоторой степени дезинтегранта. Частицы этого продукта представляют собой волокна продолговатой формы со средним размером от 50 до 200 мкм, в порошке присутствуют как отдельные нитевидные частицы, так и агломераты [7]. Хорошая прессуемость МКЦ обусловлена водородными связями, формирующимися между частицами при пластической деформации в процессе сжатия. В настоящей работе с целью сравнительного изучения эффективности супердезинтегрантов на качество таблеток наполнителем выбрана МКЦ. Для исключения возможного влияния фармацевтической субстанции и минимизации влияния технологических факторов таблетки плацебо получали прямым прессованием. В их составе присутствовали: наполнитель (МКЦ 102), дезинтегрант в концентрации 2 или 4, или 6 % и скользящее вещество — магния стеарат (1 %), который вследствие гидрофобности способен оказывать отрицательное влияние на смачивание и, следовательно, на распадаемость таблеток [8]. Теоретический состав модельных образцов таблеток приведен в табл. 1.

Результаты определения технологических показателей представлены в табл. 2. Из данных, приведенных в таблице видно, что показателем, не зависящим от вида и концентрации дезинтегранта, является прочность на истирание, которая для всех образцов составила выше 98 %, что соответствует нормам ГФ XIII. Заметного влияния вида и концентрации дезинтегранта на этот показатель не обнаружено.

Прочность на раздавливание, в отличие от прочности на истирание, зависит от вида и количества дезинтегранта. Наиболее прочными оказались образцы, содержащие наименьшее количество ИОС. При 2 % содержания амберлайт IRP 88 этот показатель составил $(142,8 \pm 4,6)$ Н, при таком же содержании кайрон

Таблица 2
Показатели распадаемости, прочности на истирание и прочности на раздавливание модельных образцов таблеток с различными дезинтегрантами

№ образца	Дезинтегрант	Содержание дезинтегранта, %	Распадаемость, с	Прочность на	
				истиранье, %	раздавливание, Н
1	Натрия	2	44 ± 4	99,7 ± 0,3	75,6 ± 3,3
2	кроскармеллоза	4	30 ± 5	99,88 ± 0,12	80,8 ± 4,2
3		6	21 ± 4	99,79 ± 0,21	95,0 ± 4,5
4	Натрия	2	17 ± 3	99,2 ± 0,5	76,2 ± 4,0
5	крахмал гликолят	4	15 ± 4	98,8 ± 1,2	61,0 ± 3,7
6		6	12 ± 4	99,1 ± 0,9	47,6 ± 2,5
7	Амберлайт	2	30 ± 4	99,7 ± 0,3	142,8 ± 4,6
8	IRP 88	4	26 ± 5	99,5 ± 0,5	128,0 ± 3,8
9		6	23 ± 6	99,6 ± 0,4	124,2 ± 3,9
10	Кайрон	2	148 ± 6	99,9 ± 0,1	159,0 ± 4,2
11	Т-314	4	107 ± 7	99,75 ± 0,25	98,4 ± 4,0
12		6	64 ± 5	99,45 ± 0,55	76,2 ± 5,0

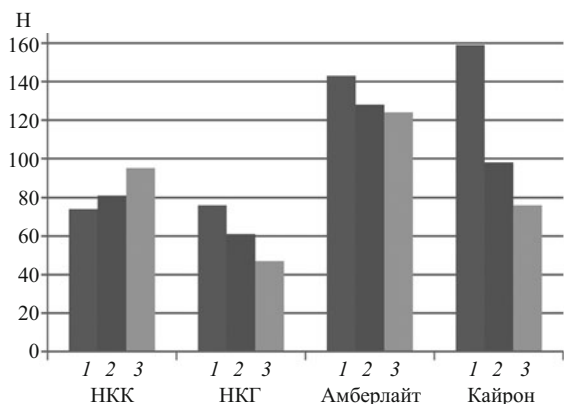


Рис. 4. Прочность на раздавливание таблеток из МКЦ-102 с различными дезинтегрантами в зависимости от их содержания: 1 – 2 %; 2 – 4 %; 3 – 6 %.

Т-314 — $(159 \pm 4,2)$ Н. В то же время прочность на раздавливание таблеток с НКГ и НКК существенно меньше — около 75 – 76 Н.

Результаты показали обратную зависимость прочности на раздавливание от содержания дезинтегранта в таблетках, содержащих НКГ и ИОС (рис. 4). Для образцов, содержащих НКГ в диапазоне от 2 до 6 %, этот показатель упал от $(76,2 \pm 4,0)$ до $(47,6 \pm 2,5)$ Н. Для образцов с кайрон Т-314 варьировал от $(159 \pm 4,2)$ до $(76,2 \pm 5,0)$ Н, с амберлайт IRP 88 — от $(142,8 \pm 4,6)$ до $(124,2 \pm 3,9)$ Н. В то же время прочность на раздавливание таблеток с НКК по мере увеличения ее содержания возрастает от $(75,6 \pm 3,3)$ до $(95,0 \pm 4,5)$ Н. Возможно, причиной этого является волокнистая структура НКК, вследствие чего с увеличением концентрации дезинтегранта при прессовании увеличивается количество его прочных контактов с МКЦ. По мере увеличения содержания НКГ и ИОС, имеющих мелкие округлые частицы (НКГ) и частицы неправильной формы (ИОС), в отличие от волокнистой НКК, механическая прочность лекарственной формы снижается.

Время распадаемости образцов варьировало от 12 до 148 с, что также соответствует требованиям фармакопеи. Однако этот показатель в значительной степени зависел от вида дезинтегранта, что демонстрирует рис. 5. Наибольшую эффективность дезинтеграции нерастворимой матрицы таблетки показал НКГ, являющийся дезинтегрантом набухающего типа, что согласуется с [1]. В тестируемом диапазоне концентрации НКГ время распадаемости таблеток составило всего от (12 ± 4) до (17 ± 3) с. Распадаемость образцов, содержащих амберлайт IRP 88 и НКК капиллярного типа, также оказалась высокой, она не превысила (30 ± 4) с и (44 ± 4) с соответственно. Наибольшее время распадаемости продемонстрировали образцы, содержащие кайрон Т-314. Так, при содержании этого вспомогательного вещества в количестве 2 % таблетки распались за (148 ± 6) с. Увеличение количества кайрона Т-314 логично привело к снижению времени распадаемости таблеток, для образца, содержащего 4 %

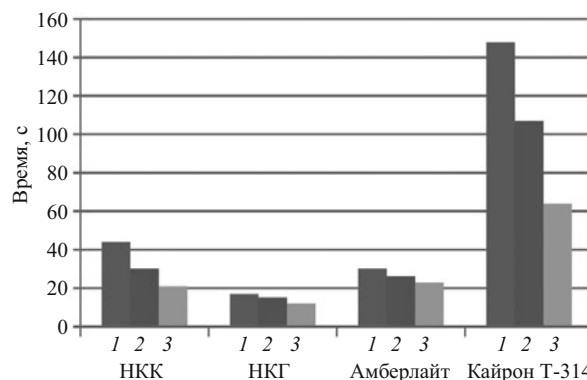


Рис. 5. Распадаемость таблеток с различными дезинтегрантами в зависимости от их содержания: 1 – 2 %; 2 – 4 %; 3 – 6 %.

этого вещества, оно составило (107 ± 7) с, для образца с 6 % кайрон Т-314 — уже (64 ± 5) с.

Сравнение результатов тестирования показало, что прочность таблеток, содержащих ИОС, превышала прочность образцов с НКК и НКГ практически вдвое. Как известно, первым этапом таблетирования является процесс перераспределения частиц и более плотной их упаковки в матрице. Затем под действием давления происходит упругая деформация частиц, при дальнейшем увеличении механического воздействия трехмерный (кроссшитый) полимер может переходить в высокоэластическое состояние. Под давлением пуансона молекулы полимера заполняют пространства между упругими (нежесткими) волокнами МКЦ. При снятии давления молекулы полимера частично возвращаются к исходной структуре, фиксируя форму прессовки. Возможно, при наложении давления также имеют место процессы частичного стеклования полимера из-за снижения свободного объема в макромолекулярном клубке, сегменты которого теряют подвижность и образуют слабые межмолекулярные связи, способствуя увеличению прочности прессованного тела [9].

Высокую распадаемость показал образец с амберлайт IRP 88. Его преимущество при сравнении с аналогом кайрон Т-314 возможно связано с различием формы и размеров частиц амберлайт IRP 88 и кайрон Т-314. Мелкие частицы амберлайт IRP 88, равномерно распределенные по поверхности частиц МКЦ, за счет большей поверхности контакта и быстрой гидратации в сочетании с отсутствием адгезивности способствовали более быстрому разрушению таблетки.

Обратная зависимость времени распадаемости от содержания дезинтегранта в лекарственной форме показана также для НКК. Для образцов с НКГ и амберлайт IRP 88 диапазон данных по распадаемости таблеток с содержанием дезинтегранта в изучаемом диапазоне оказался слишком мал для того, чтобы считать влияние концентрации дезинтегранта статистически достоверным, что видно из рис. 5.

Распадаемость, являющаяся главным показателем эффективности дезинтегрантов, тесно связана с механической прочностью таблеток и, как правило, с ростом последней, время распадаемости также увеличи-

вается. Механическая прочность таблеток, в свою очередь, связана с пылеобразованием или разрушением лекарственной формы во время упаковки и транспортировки. Увеличение давления прессования для снижения пылеобразования может привести к увеличению времени распадаемости, что не всегда желательно. Полученные результаты показали, что введение в состав таблеток ИОС в качестве дезинтегрантов способствует получению прочных и быстро распадающихся лекарственных форм.

Таким образом, показано, что в таблетках на основе МКЦ, полученных прямым прессованием, наиболее эффективным супердезинтегрантом является НКГ. По влиянию на распадаемость таблеток сопоставимы с ним супердезинтегранты НКК и амберлайт IRP 88. Кайрон Т-314 несколько уступает, но тем не менее обеспечивает соответствие лекарственной формы нормам фармакопеи.

Определено влияние концентрации дезинтегрантов и вида их частиц на прочность таблеток. По мере увеличения содержания дезинтегранта в рецептуре прочность лекарственной формы возрастала для образцов с НКК, имеющей волокнистые частицы, и падала для образцов с НКГ и ИОС, представленных округлыми частицами и частицами неправильной формы.

Также следует отметить, что введение ИОС в рецептуры с МКЦ способствует получению более проч-

ных таблеток по сравнению с таблетками, содержащими НКГ и НКК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. Хесс, А. Морозов, *Фарм. отрасль*, **42**(1), 72 – 74 (2014).
2. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn (ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, eds. 6, PhP, London, Chicago (2009), pp. 666 – 663.
3. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn (ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, eds. 6, PhP, London, Chicago (2009), pp. 206 – 209.
4. Corel Pharma Chem. Kyron^{lm} T-314; URL: http://www.corelpharmachem.com/kyron_t314.htm.
5. AMBERLITETM IRP88 Pharmaceutical Grade Cation Exchange Resin (Polacrilin Potassium NF), 6p (2006).
6. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn (eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, ed. 6, PhP, London, Chicago (2009), pp. 504 – 506.
7. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn (eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, ed. 6, PhP, London, Chicago (2009), pp. 134 – 135.
8. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn (eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, ed. 6, PhP, London, Chicago (2009), pp. 404 – 407.
9. Энциклопедия полимеров MPlast.by; URL: <https://mplast.by/encyklopedia/zavisimost-mehnicheskikh-svoystv-polimerov-otnekotoryih-vneshnih-faktorov> / (дата обращения 04.02.2018).

Поступила 15.02.18

INFLUENCE OF VARIOUS DISINTEGRANTS ON THE QUALITY OF PLACEBO TABLETS BASED ON MICROCRYSTALLINE CELLULOSE

N. B. Demina, N. V. Bobkova, E. A. Solodun, M. N. Anurova, E. O. Bakhrushina, and I. I. Krasnyuk

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

The article presents results of a comparative investigation of the influence of various superdisintegrants (sodium starch glycolate, sodium croscarmellose, polacrilin potassium Kyrone T-314, and Amberlite IRP 88) on the quality parameters of microcrystalline cellulose (MCC) Grade 102 based placebo tablets. A sample with sodium starch glycolate showed the best results. The samples with croscarmellose sodium and amberlite IRP 88 exhibited comparable results. Tablets with all studied disintegrants obeyed requirements of the Russian State Pharmacopoeia applicable to dosage forms. The influence of disintegrant concentration and shape of its particles on the tablet hardness was determined. The hardness increased with the increasing of the disintegrant concentration in the core formulation with sodium croscarmellose, but decreased for the cores with sodium starch glycolate and ion exchange resins. The particles of sodium croscarmellose had a fibrous structure, while the particles of sodium starch glycolate and ion exchange resins had round and irregular shapes. The introduction of polacrilin potassium into MCC tablet composition favors the formation of tablets with maximum hardness.

Keywords: tablet disintegration; disintegrants; polacrilin potassium; microcrystalline cellulose.