ФАРМАЦИЯ
PHARMACIA

Том/Volume LVII **2010** **Книжка/Number 1-4**

СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ФАРМАЦИЯ

JOURNAL OF THE BULGARIAN PHARMACEUTICAL SCIENTIFIC SOCIETY

Адрес на редакицията
Фармацевтичен факултет
ул.. "Дунав" 2, София 1000
Факс (02) 987 987 4
Гл. редактор: ✆ (02) 987 987 4
E-mail:snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

Address of Editorial Board
Faculty of Pharmacy
2, Dunav str., Sofia 1000
Fax (02) 987 987 4
Editor in Chief: ✆(+359 2) 987 987 4
E-mail:snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

Оригинални статии

Обзори

C O N T E N T S

Original articles

Reviews

ФАРМАЦИЯ 1-4/2010
ISSN 0428-0296 УДК 615

Организационен секретар *Св. Цветанова*
Стилова редакция *Св. Цветанова и д-р Б. Станчева (на англ. ез.)*
Корекция *Св. Цветанова*
Терминологичен и семантичен контрол *д-р Б. Станчева*
Форматиране *О. Маркова*

Подписана за печат на 11.02.2011 г.
Печатни коли 11.5, формат 60 x 90/8

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски" № 1, тел. 952-16-45, Fax: 851 82 65
e-mail: svetlamu@mail.bg

ТЕХНОЛОГИЧНИ ПОДХОДИ ЗА СЪЗДАВАНЕ НА ХИДРОГЕЛНИ МАТРИЧНИ ТАБЛЕТКИ С МНОГО РАЗТВОРИМОТО ЛЕКАРСТВЕНО ВЕЩЕСТВО ТРИМЕТАЗИДИН ХИДРОХЛОРИД

В. Михайлова, Л. Иванов, С. Драев и Ст. Титева

Катедра по технология на лекарствените средства с биофармация, Фармацевтичен факултет
Медицински университет – София

Резюме. Проведени са технологични и биофармацевтични изследвания за влиянието на вида на матрицата, молекулната маса и концентрацията на полимера върху процесите на освобождаване на триметазидин хидрохлорид от HPMC хидрогелни матрици. Установено е, че методът на приготвяне и вискозитетът на хидрофилния полимер HPMC от 4000 cps до 100 000 cps не повлияват процеса на освобождаване на триметазидин. Включването в матрицата на помощни вещества с различни хидрофилни свойства като лактоза, прежелатинизирано нишесте Starch 1500 и калциев хидроген фосфат в концентрации от 30 до 50% води до значителни промени в скоростта и степента на освобождаване. С помощта на уравнението на Higuchi и кинетичния модел на Peppas е доказано, че процесът на освобождаване на лекарственото вещество е дифузионно контролиран. Получените стойности на експонента **n** за хидрогелни системи, съдържащи калциев хидроген фосфат, са по-ниски в сравнение с тези, съдържащи лактоза или Starch 1500, тъй като кинетичният процес е повлиян от различната степен на хидратация, релаксация и набъбване на хидрогелната матрица. В резултат на сравняване на профилите на разтваряне на триметазидин от хидрогелните матрици с тези на лекарствения продукт Preductal MR са изведени условията за провеждане на *in vitro* теста за степен на освобождаване и са изчислени стойностите на фактора на подобие.

Ключови думи: хидроксипропил метил целулоза, хидрогелни матраци, триметазидин хидрохлорид

TECHNOLOGICAL STUDIES ON HYDROGEL MATRIX TABLETS WITH THE HIGHLY SOLUBLE DRUG TRIMETAZIDINE HYDROCHLORIDE

V. Michailova, L. Ivanov, S. Draev and St. Titeva

Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy
Medical University – Sofia

Summary. Technological and biopharmaceutical studies were performed to determine the influence of the type of the hydrogel matrix and the polymer molecular weight and concentration on the processes of trimetazidine hydrochloride release from HPMC hydrogel matrices. It was established that both the tablets preparation techniques and the viscosity grade of the hydrophilic HPMC polymer did not influence the process of trimetazidine release in the viscosity range between 4000 cps and 100 000 cps. The incorporation of fillers with different hydrophilicity like lactose monohydrate, Starch 1500 or calcium hydrogen phosphate in a concentration range from 30 to 50% significantly changed the degree and rate of drug release. Both the classical Higuchi equitation and the Peppas kinetic model proved that the process of drug release from the model hydrogel matrices was diffusion-controlled. The values of the diffusion exponent **n** for the hydrogels with calcium hydrogen phosphate were lower compared to the systems containing lactose or Starch 1500 since the kinetics of the release process was influenced by the different degrees of hydration, relaxation and swelling of these hydrogel matrices. Comparing the release profiles of the model hydrogel matrices with the drug product Preductal MR the experimental conditions of the *in vitro* dissolution test were specified and the values of the similarity factor f_2 were calculated.

Key words: hydroxypropylmethyl cellulose, hydrogel matrices, trimetazidine hydrochloride

Увод

Хидрогелните матрични системи са сред най-широко използваните методи за контролиране на освобождаването на лекарствените вещества. Те са относително прости системи, позволяващи големи вариации в състава и методите на производство в сравнение с други системи за контролирано освобождаване. При създаване на хидрогелните матрични системи най-голямо приложение намират хидроколоидните целулозни деривати, характеризиращи се с висока набъбваща способност и висока степен на контролиране кинетиката на освобождаване на лекарственото вещество [5, 18]. Добре изразените свойства на полимерите като степен на хидратация и набъбване, консистенция, вискозитет и еластичност на гелния слой ги правят приложими еднакво добре за разтворими и неразтворими във вода лекарствени вещества, с ниско или високо процентно съдържание в таблетката, в комбинация с други полимери и помощни вещества, като по този начин осигуряват твърде различни профили на освобождаване [1, 2, 8, 12].

Физикохимичните свойства на лекарственото вещество, като скорост на разтваряне в полимерната матрица, равновесна разтворимост, pH зависимост на разтворимостта, взаимодействия лекарствено вещество–полимер, са основни показатели при контролиране кинетиката на освобождаване. По-високата разтворимост на лекарственото вещество във вода в повечето случаи води до по-висока скорост на освобождаване, тъй като се създава по-голям концентрационен градиент на лекарственото вещество и неговата дифузионна движеща сила е по-голяма [3]. Дозата на разтворимите лекарствени вещества също е важна променлива, тъй като тези вещества, включени в доза, по-голяма от разтворимостта им в матрицата, повишават ерозионно контролирания компонент в процеса на освобождаване поради факта, че съществуват едновременно в разтворено и неразтворено състояние [4]. Освен това по-голямото количество разтворено лекарствено вещество води до образуване на повече пори в матрицата след неговото разтваряне и по-бързо освобождаване. Хидрофилните матрици на база HPMC са подходящи за лекарствени вещества с широк диапазон на разтворимост, но създаването на хидрогелна матрична таблетка с много добре разтворимо лекарствено вещество във висока доза е труден технологичен проблем, тъй като е необходимо изключително бързо хидратиране на полимера и формиране на протективен гелен слой, предпазващ от внезапно освобождаване на лекарственото вещество [19].

Триметазидин хидрохлорид, представител на сравнително нова група антистенокардни лекарствени вещества, е избран като много разтворимо моделно лекарствено вещество. Триметазидин хидрохлорид упражнява антиангинозен ефект чрез инхибиране на митохондриалната дълговерижна 3-кетоацил коензим А тиолаза [20] и за разлика от хемодинамичните лекарствени вещества като бета-блокери, калциеви антагонисти и органични нитрати не оказва голямо влияние върху честотата на сърдечните удари, миокардния контрактилитет и артериалното налягане [16]. Триметазидин хидрохлорид се характеризира със сравнително кратко време на полуелиминиране (средно около 7 часа) и се прилага в доза три пъти по двадесет милиграма на ден или два пъти по тридесет и пет милиграма на ден. Включването му в лекарствена форма с изменено освобождаване позволява постигане на плавен фармакокинетичен профил с поддържане на ефективна плазмена концентрация през деня и нощта. По този начин се осигурява 24-часова непрекъсната кардиопротекция на пациентите, особено в ранните часове на деня, които са критични за сърдечно-съдовите прояви [9].

Въз основа на изведените от нас теоретични зависимости за вискоеластичното поведение на чисти и смесени целулозни матрици като най-подходящ полимер за включване на много разтворимото лекарствено вещество триметазидин хидрохлорид беше избран HPMC [12, 13]. Целта на проведените изследвания беше да се оптимизират съставът и технологичната схема за приготвяне на хидрогелни матрични таблетки с триметазидин хидрохлорид и да се постигне профил на освобождаване, съответстващ на патентния препарат Preductal MR (Les Laboratoires Servier Industrie).

Материали и методи

Материали. Trimetazidine hydrochloride (1-[(2,3,4-tri-methoxyphenyl) methyl] piperazine) (Ph. Eur.), хидроксипропил метил целулоза (HPMC – субституционен тип 2208 (USP) – Methocel K4M и Methocel K100M Premium, Colorcon, UK). Номиналният вискозитет на 2% воден разтвор на изследваните видове HPMC е 4000 cps и 100 000 cps, съответно за Methocel K4M и Methocel K100M.

Допълнително включените помощни вещества – повидон К30 (Kollidon K30, BASF, Germany), етилцелулоза (JRS Pharma, Germany), лактоза монохидрат (Meggle, Germany), калциев хидроген фосфат дихидрат (JRS Pharma, Germany), прежелатинизирано нишесте Starch 1500 (Colorcon, UK), магнезиев стеарат (Peter Greven Nederland C.V., The Netherlands), талк (Luzenac, Germany) и силициев диоксид (SiO_2, Wacker Chemie GmbH, Germany), етанол (96%), са с качество Ph. Eur. или USP/NF.

Методи. *Приготвяне на матричните таблетки.* За приготвяне на хидрогелните матрични таблетки бяха използвани методите на директно таблетиране и таблетиране след влажно гранулиране.

Директно таблетиране. Към първично приготвената хомогенна смес от триметазидин хидрохлорид, калциев хидроген фосфат дихидрат, повидон К30 и HPMC бяха включени колоидален силициев диоксид и магнезиев стеарат. След хомогенизиране сместа беше таблетирана на таблетна преса "Korsh" с поансони 8 mm с двойно изпъкнала форма и маса на една таблетка 0.200 g.

Таблетиране след влажно гранулиране. Гранулите бяха приготвени чрез овлажняване на хомогенна смес от триметазидин хидрохлорид, калциев хидроген фосфат дихидрат и повидон К30 с пречистена вода и етанол, гранулиране през ситова повърхност с размер на светлия отвор 1.0 mm, сушене при температура 40°C до остатъчна влага 2.5% и калибриране през сито с размер на светлия отвор 0.80 mm. Към получения гранулат бяха прибавени HPMC, колоидален силициев диоксид и магнезиев стеарат. Получената хомогенна маса беше таблетирана на таблетна преса "Korsh" с поансони 8 mm с двойно изпъкнала форма и маса на една таблетка 0.200 g.

Определяне in vitro на процеса на освобождаване на триметазидин хидрохлорид от таблетките. Изпитването беше проведено на апарат 2 (с лопатковидна бъркалка) (Erweka DT6), скорост на въртене 100 rpm, температура 37°C ± 0.5°C и среди за разтваряне 0.1 mol/l хлороводородна киселина (pH 1.2) и фосфатен буфер (0.06 mol/l KH_2PO_4/Na_2HPO_4, pH 6.8) с обем от 900 ml. Проби по 10 ml бяха взети на 1-вия, 2-рия, 3-тия, 4-тия, 5-ия и 6-ия час. Пробите бяха филтрирани през сух неутрален микропорест филтър, като първите порции от филтрата се отстраняват. Съдържанието на триметазидин хидрохлорид в пробите беше определено спектрофотометрично при дължина на вълната $\lambda = 240$ nm [22].

Изчисляване на фактора на подобие f_2. За сравняване на профилите на разтваряне на триметазидин хидрохлорид от хидрогелните матрици беше използван факторът на подобие f_2. Факторът f_2 представлява логаритмична трансформация на квадратния корен от сумата на квадратичната грешка. Той се използва за установяване на количествено съответствие между два профила на разтваряне, получени при еднакви експериментални условия [14]. Когато стойностите на f_2 са близки до 100, двата профила са почти идентични; когато f_2 факторът е в областта между 50 и 100, се отчита подобие между двата профила.

Изчисляване на средното време на разтваряне (MDT). Кинетиката на освобождаване на триметазидин хидрохлорид от моделните матрични таблетки и Preductal MR таблетки беше анализирана чрез първия статистически момент на функцията на разпределение – средно време на разтваряне (MDT). Средното време на разтваряне беше изчислено аритметично чрез трапецоидалното правило.

Резултати и обсъждане

Изследване на влиянието на вида и количеството на помощните вещества и метода на приготвяне на хидрогелни матрични таблетки с помощта на in vitro тест за разтваряне. Изследвани бяха моделни хидрогелни матрици, различаващи се по вид, количество и физикохимични свойства на помощните вещества. Изследванията бяха проведени с апарат 2, скорост на въртене 100 rpm в среда 0.1 mol/l хлороводородна киселина. Съставът на изследваните модели матрични таблетки е представен на табл. 1. Изчислените стойности на средното време на разтваряне, MDT, на хидрогелните таблетки са показани на табл. 2.

На фиг. 1 са показани кумулативните криви на разтваряне на триметазидин хидрохлорид от чисти и съдържащи калциев хидроген фосфат хидрогелни матрици HPMC K4M и K100M. Получените резултати за процесите на освобождаване от хидрогелни матрици, приготвени с различна молекулна маса HPMC (Methocel K4M и Methocel K100M), показват, че дифузионният процес на триметазидин в чистата HPMC матрица не се повлиява от вискозитета на хидрогелния слой в граници от 4000 cps до 100 000 cps. Получени са приблизително еднакви високи стойности за средното време на разтваряне (MDT, 4.5485 часа и 4.7089 часа, съответно за Methocel K4M и Methocel K100M). Присъствието на калциев хидроген фосфат в хидрогелните матрици независимо от молекулната маса на целулозния дериват води до значително повишаване на степента и скоростта на освобождаване на много разтворимото лекарствено вещество и

намаляване на стойностите на MDT (от 1.7317 часа до 1.9818 часа). Получените резултати са в съгласие с установената зависимост за влиянието на неразтворимите помощни вещества върху скоростта на освобождаване на много разтворими лекарствени вещества от хидрогелни матрици [19].

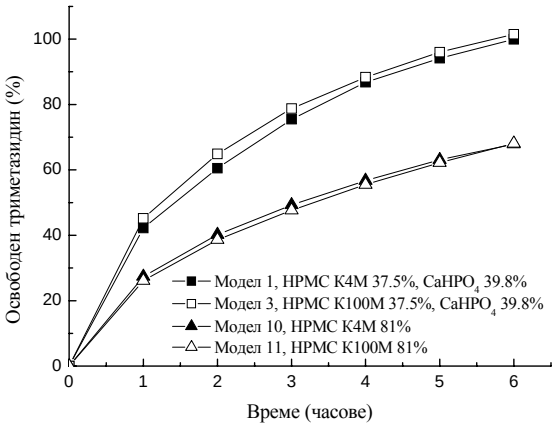
Таблица 1. *Състав на моделните хидрогелни таблетки*

Състав [%] \ Модел	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Триметазидин HCL	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5
HPMC K4M	37.5	30.0					30.0	50.0	50.0	81.0	
HPMC K100M			37.5	37.5	30.0						81.0
Прежелатинизирано нишесте Starch 1500					51.0		51.0	31.0	27.3		
Етилцелулоза						29.0					
Калциев хидроген фосфат	39.8	47.3	39.8			51.1					
Повидон K30	4.5	4.5	4.5	4.5					4.5		
Лактоза монохидрат				39.8							
Магнезиев стеарат	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	1.2	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0
Силициев диоксид	0.2	0.2	0.2	0.2	0.5	0.6	0.5	0.5	0.2	0.5	0.5
Талк						0.6					

Таблица 2. *Стойности на кинетичните показатели (K, k и n) и коефициентите на корелация (r) на процесите на освобождаване, изчислени по уравнения (2) и (3)*

Модел	MDT (часове)	Higuchi				Peppas			
		K (%.min$^{-0.5}$)	a (%)	SD	R	k (h^{-n})	n	SD	R
1	1.9818	5.2388 ± 0.2369	3.2689 ± 3.4342	2.20620	0.99593	0.4259 ± 0.0098	0.4897	0.01975	0.99869
2	1.7317	5.5636 ± 0.2492	2.6805 ± 3.3436	3.97438	0.99502	0.4655 ± 0.0167	0.4594	0.03193	0.99679
3	1.8226	5.4453 ± 0.1900	2.5328 ± 2.5491	3.02999	0.99697	0.4595 ± 0.01066	0.4548	0.02019	0.99866
4	2.4628	4.8261 ± 0.0869	-0.087 ± 1.1666	1.38667	0.99919	0.3635 ± 0.00706	0.5149	0.01495	0.99906
5	3.4664	4.1464 ± 0.0128	0.0183 ± 0.1716	0.20395	0.99998	0.3133 ± 0.00355	0.5016	0.00733	0.99968
6	1.2025	5.4097 ± 0.6456	10.994 ± 8.6622	10.2964	0.96619	–*	–	–	–
7	3.4740	4.0263 ± 0.0628	0.1272 ± 0.8419	1.00073	0.99939	0.3109 ± 0.0049	0.5054	0.01011	0.99938
8	3.4002	4.5443 ± 0.1261	-2.076 ± 1.6917	2.01085	0.99808	0.3059 ± 0.0054	0.5754	0.01283	0.99922
9	2.9397	4.0846 ± 0.0487	-0.596 ± 0.6535	0.77680	0.99964	0.2994 ± 0.0035	0.5297	0.00770	0.99965
10	4.5485	3.6275 ± 0.0427	0.0244 ± 0.5728	0.68090	0.99965	0.2807 ± 0.0052	0.4764	0.01475	0.99846
11	4.7089	3.4831 ± 0.0547	0.4874 ± 0.9474	1.27857	0.99889	0.2657 ± 0.0044	0.5060	0.0134	0.99878
Preductal MR	2.2440	5.1461 ± 0.0584	-1.008 ± 0.7833	0.93108	0.99968	0.3786 ± 0.0017	0.5277	0.00403	0.99994

*Експерименталните данни са недостатъчни за точна обработка с модела на Peppas.

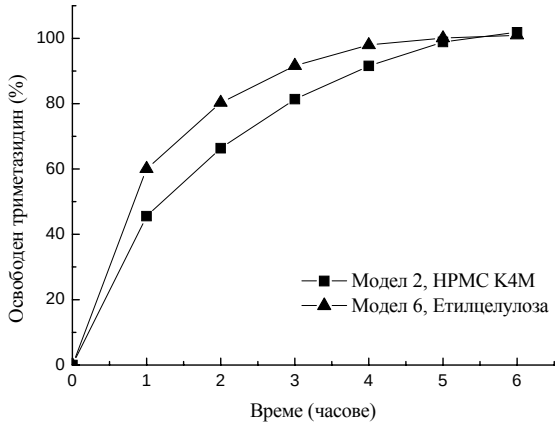


Фиг. 1. *Профили на освобождаване на триметазидин хидрохлорид в зависимост от молекулната маса на HPMC и присъствието на калциев хидроген фосфат*

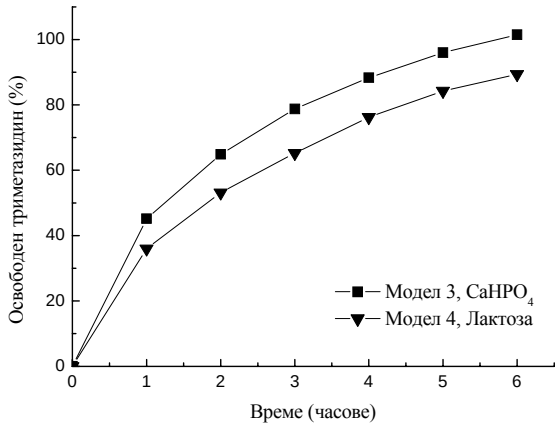
При заместване на целулозния дериват с етилцелулоза степента на освобождаване на триметазидин от таблетките нараства (фиг. 2) в резултат на промяна на структурата на матрицата и превръщането ѝ от хидрогелна в хидрофобна пореста система (MDT, 1.2025 часа и 1.7317 часа, съответно за EC и HPMC матрици). Използването на хидрофилен полимер с висока скорост на хидратация и набъбване като HPMC, субституционен тип K [15], е по-подходящо за удължаване процеса на освобождаване на много разтворимо лекарствено вещество.

За контролиране процеса на освобождаване на лекарствените вещества от хидрогелните матрици много често се използват като пълнители помощните вещества лактоза и калциев хидроген фосфат. В присъствие на тези вещества се променят скоростта на водна пенетрация, абсорбционният капацитет и набъбване, полимерната ерозия и разтваряне на хидрогелната матрица [11, 19]. Триметазидинът е много разтворим във вода и включването в матрицата на калциев хидроген фосфат би забавило освобождаването на лекарственото вещество. Обратно, присъствието на разтворимото във вода помощно вещество лактоза монохидрат ще определя по-бързата скорост на освобождаване поради образуване на гелна структура с по-голяма порьозност.

На фиг. 3 са представени кумулативните криви на разтваряне на триметазидин от моделни състави, съдържащи калциев хидроген фосфат дихидрат и лактоза монохидрат в едно и също процентно съдържание (39.8%). Установено беше, че процесът на освобождаване на триметазидин хидрохлорид протича с по-бавна скорост от хидрогелната матрица, съдържаща лактоза, в сравнение с тази с калциев хидроген фосфат (MDT, 1.8226 часа и 2.4628 часа, съответно за модела с калциев фосфат и лактоза). Причина за това е възможно взаимодействие на лекарственото вещество с лактозата и образуване на неразтворим комплекс. Известно е, че лактозата взаимодейства с лекарствени вещества, съдържащи аминогрупа [7, 23].



Фиг. 2. *Профили на освобождаване на триметазидин хидрохлорид в зависимост от вида на целулозния полимер*



Фиг. 3. *Кумулативни криви на освобождаване на триметазидин хидрохлорид от хидрогелни матрици HPMC K100M, съдържащи пълнители калциев хидроген фосфат (■) и лактоза (▼)*

Предишни наши изследвания и изследвания на други автори [11, 13] показаха, че при използването на смесени HPMC/прежелатинизирано нишесте матрици дифузионните процеси могат да бъдат контролирани в голяма степен в зависимост от съотношението на двата полимера в матрицата в резултат на промяна в степента на хидратация на гелния слой. На фиг. 4 са представени профилите на разтваряне на триметазидин хидрохлорид в зависимост от молекулната

маса на HPMC и процентното съдържание на Starch 1500, включен в хидрогелните матрици вместо калциев хидроген фосфат. От получените резултати се вижда, че независимо от използвания полимер (K4M или K100M) присъствието на прежелатинизирано нишесте Starch 1500 води до намаляване на степента на разтваряне на лекарственото вещество с около 20% в сравнение с модела, съдържащ калциев хидроген фосфат. Включването на прежелатинизирано нишесте в хидрогелна матрична система води до намаляване на дифузионните свойства на гелния слой, пропорционално на съдържанието на прежелатинизирано нишесте. Ефектът на прежелатинизираното нишесте се обяснява с неговата по-ниска степен на набъбване в резултат на образуване на вътрешномолекулни водородни връзки в молекулата на амилопектина [6]. При промяна на концентрацията на Starch 1500 в хидрогелната матрица от 31 до 51% не беше установена разлика в степента на освобождаване на лекарственото вещество независимо от разликата в процентното съдържание на целулозния полимер. До 6-ия час количеството на разтворения и освободен от матриците триметазидин е приблизително 75%. Стойностите на MDT за матриците с 31 и 51% Starch 1500 са сравнително по-високи от тези за калциев хидроген фосфат и се доближават до тези на хидрогелните матрици, несъдържащи допълнителни помощни вещества.

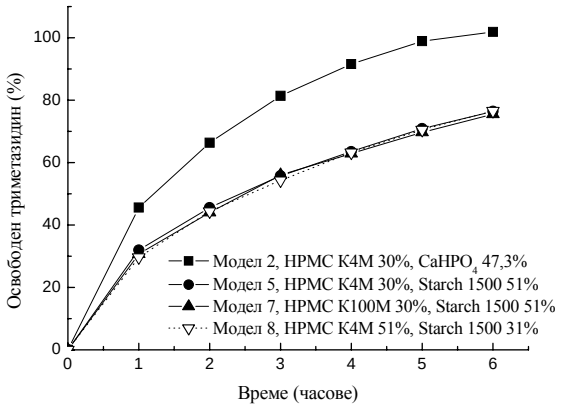
При изследване влиянието на метода на таблетиране беше установено, че процесът на освобождаване се повлиява в малка степен, което се дължи на различната механична здравина и порьозитет на хидрогелните таблетки (фиг. 5) [11].

Изследване кинетиката на освобождаване. Кинетиката на освобождаване на триметазидин хидрохлорид от хидрогелните матрици беше определена чрез фитиране на получените експериментални данни към дифузионния модел на Higuchi, модифициран от Lapidus–Lordi [10] (уравнения 1 и 2), и кинетичния модел на Peppas [17] за освобождаване на лекарствено вещество до 60% (уравнение 3):

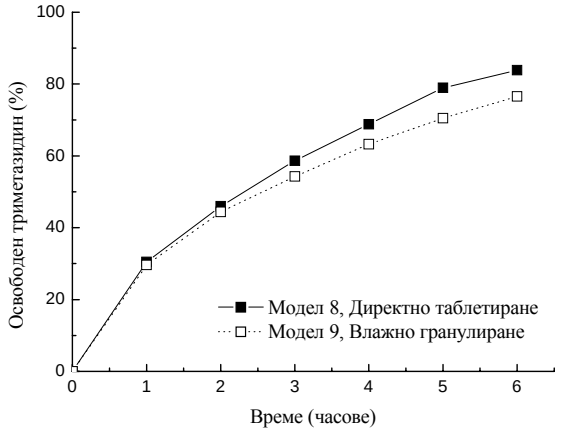
Дифузионен модел на Higuchi

$$Q = 2A(S/V) \times \left(D'\sqrt{t}\right) \quad (1),$$

където Q и A са количествата освободено вещество при време t и безкрайност, S и V са съответно повърхностната площ и обемът на набъбналата матрица, D' е ефективният дифузионен коефициент в хидрогелната матрица.



Фиг. 4. *Кумулативни криви на освобождаване на триметазидин хидрохлорид в зависимост от вида на полимера (HPMC K4M и HPMC K100M), вида и процентното съдържание на пълнителя (калциев хидроген фосфат и Starch 1500)*



Фиг. 5. *Профили на освобождаване на триметазидин хидрохлорид в зависимост от метода на таблетиране*

Математическият израз на зависимостта на Higuchi е представен с уравнение 2:

$$m = K\sqrt{t} + a \quad (2),$$

където m е количеството освободено вещество, изразено в процент (%), t е времето, K е наклонът на правата (скоростната константа на процеса), a е отрезът на у-оста.

Кинетичен модел на Peppas

$$M_t / M_\infty = k \cdot t^n \quad (3),$$

където M_t е освободеното лекарствено вещество при време t, M_∞ е цялото количество освободено вещество, k е скоростната константа на процеса, включваща структурни и геометрични характеристики на лекарствената форма, n е дифузионен експонент, чиято стойност зависи от геометрията на системата и дава информация за механизма на освобождаване. За цилиндрични форми при n = 0.45 процесът на освобождаване е дифузион-

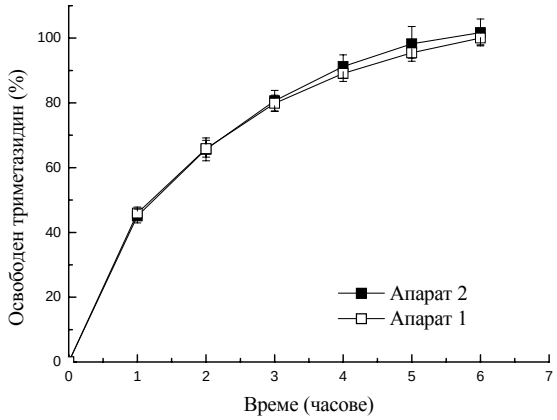
но контролиран, когато $0.45 < n < 0.89$ се наблюдава аномален транспорт, а при $n = 0.89$ освобождаването е релаксационно или ерозионно контролиран процес.

Изчислените стойности за кинетичната константа К и дифузионният експонент n са представени на табл. 2. Независимо от приложения кинетичен модел процесът на освобождаване на триметазидин от изследваните моделни хидрогелни системи се описва от уравненията на Higuchi и Peppas с висока степен на корелация ($R > 0.99$). Получените стойности за експонента n за моделите с калциев фосфат са по-ниски от 0.5, което характеризира процеса като дифузионно контролиран. При стойности на $n > 0.5$ освобождаването на лекарството в матрицата се контролира от дифузията на лекарственото вещество в хидратираната матрица и от релаксацията/ерозията на самата матрица [21]. Стойностите за експонета n (от 0.5016 до 0.5704) са по-високи за хидрогелните модели, съдържащи хидрофилни помощни вещества – лактоза, Starch 1500. Механизмът на освобождаване от тези системи се определя от разликата в степента на хидратация, релаксация и набъбване на хидрогелната матрица.

In vitro сравнителни изследвания на процесите на освобождаване на триметазидин хидрохлорид. В резултат на проведените предварителни *in vitro* изследвания за влиянието на помощните вещества и метода на таблетиране беше избран моделен състав 1, който показва много близък профил и скорост на разтваряне с оригиналния патентен препарат Preductal MR (Les Laboratoires Servier Industrie) (табл. 2).

Тъй като използваният *in vitro* тест за разтваряне не е фармакопеен, бяха проведени редица сравнителни изпитвания за установяване на влиянието на условията за провеждане на теста върху степента на освобождаване на триметазидин хидрохлорид. Изследвано беше влиянието на вида на апаратурата и скоростта на въртене на бъркалката върху степента на освобождаване на лекарственото вещество в среди на разтваряне 0.1 mol/l хлороводородна киселина с pH 1.2 и фосфатен буфер с pH 6.8.

При изследване влиянието на апаратурата (апарат 1 и апарат 2) (Ph. Eur.) беше установено, че видът на апаратурата не оказва влияние върху степента на разтваряне на триметазидин хидрохлорид от Модел 1 в среда 0.1 mol/l хлороводородна киселина с pH 1.2 и скорост на разбъркване 100 rpm (фиг. 6) и по-нататъшните изследвания бяха проведени с Апарат 2.



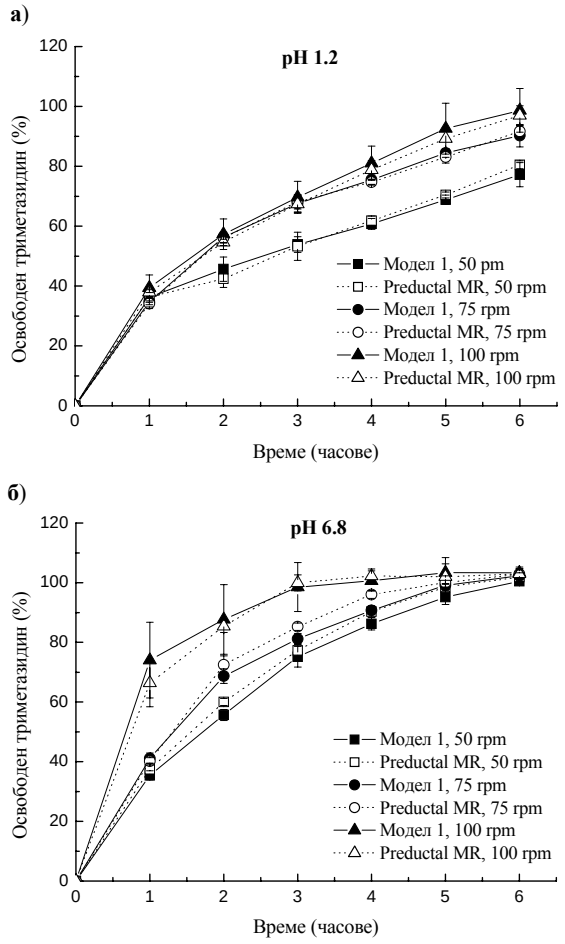
Фиг. 6. *Профили на разтваряне на триметазидин хидрохлорид от Модел 1 с апарат 1 и апарат 2*

Съществено влияние върху процеса на освобождаване има скоростта на разбъркване. С увеличаване скоростта на въртене на бъркалката от 50 rpm до 100 rpm нараства количеството на разтворения триметазидин и в двете изследвани среди за освобождаване (фиг. 7).

Профилите на разтваряне на триметазидин хидрохлорид от модел 1 и Preductal MR, получени при различна скорост на въртене на бъркалката в среди за разтваряне 0.1 mol/l HCI и фосфатен буфер с pH 6.8, са сравнени с помощта на фактора на подобие – f_2 (табл. 3). Стойностите на фактора на подобие са изчислени на базата на средните стойности на освободеното количество триметазидин хидрохлорид за всички точки от кривата, при които е изследвана скоростта на въртене на бъркалката – 50 rpm, 75 rpm и 100 rpm. Стойностите на фактора на подобие са > 50, което, съгласно изискванията на EMEA (CPMP, Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence), означава, че в среди за разтваряне 0.1 mol/l HCI и фосфатен буфер с pH 6.8 при скорост на въртене на бъркалката – 50 rpm, 75 rpm и 100 rpm, двата сравнявани продукта са фармацевтично еквивалентни.

Таблица 3. *Стойности на фактора на подобие f_2 между модел 1 и Preductal MR в среди за разтваряне 0.1 mol/l хлороводородна киселина с pH 1.2 и фосфатен буфер с pH 6.8*

Скорост на разбъркване на средата (rpm)	**Фактор на подобие f_2 pH 1.0**	**Фактор на подобие f_2 pH 6.8**
50	99,24	57,22
75	93,36	60,50
100	62,03	65,04



Фиг. 7. *Профили на разтваряне на триметазидин хидрохлорид от Модел 1 и Preductal MR (Les Laboratoires Servier), в зависимост от скоростта на разбъркване на средата за разтваряне: а) 0.1 mol/l хлороводородна киселина с pH 1.2 и б) фосфатен буфир с pH 6.8*

Заключение

Изследвани са HPMC хидрогелни матрични таблетки с триметазидин хидрохлорид и е установено влиянието на вида на матрицата, молекулната маса и концентрацията на полимера върху степента на освобождаване на лекарственото вещество. Установено е, че методът на приготвяне и молекулната маса на хидрофилния полимер HPMC от 4000 cps до 100 000 cps не повлияват процеса на освобождаване на триметазидин. Включването в матрицата на помощни вещества с различни хидрофилни свойства като лактоза, прежелатинизирано нишесте Starch 1500 и калциев хидроген фосфат води до значителни промени в скоростта и степента на освобождаване. С помощта на уравненията на Higuchi и Peppas е доказано, че процесът на освобождаване на лекарственото вещество от изследваните модели хидрогелни матрици е дифузионно контролиран. Получените стойности за експонента n за HPMC хидрогелни системи с калциев хидроген фосфат са в граници от 0.4548 до 0.4897 и са по-ниски в сравнение с тези за HPMC с лактоза или Starch 1500 (n ~ 0.6016-0.5754). Лактозата и Starch 1500 забавят в по-голяма степен процеса на освобождаване в сравнение с калциев хидроген фосфат и определят по-различен механизъм на освобождаване на лекарственото вещество поради по-бърза хидратация и по-висока степен на релаксация и набъбване на хидрогелната матрица. В резултат на сравняване на профилите на разтваряне на триметазидин от хидрогелните матрици с тези на лекарствения продукт Preductal MR са изведени условията за провеждане на in vitro теста за изпитване за скорост и степен на освобождаване. Получени са високи стойности за фактора на подобие с Preductal MR независимо от вида на средата за разтваряне (0.1mol/l хлороводородна киселина с pH 1.2 и фосфатен буфер с pH 6.8) и скоростта на въртене на лопатката (50 rpm до 100 rpm).

Библиография

1. Bettini, R. et al. Swelling and drug release hydrogel matrices: polymer viscosity and matrix porosity effect. – Eur. J. Pharm. Sci., **2**, 1994, 213-219.
2. Castellanos, Gil, E. et al. Development and optimization of a novel sustained-release dextran tablet formulation for propranolol hydrochloride. – Int. J. Pharm., **317**, 2006, 3-39.
3. Colombo, P. et al. Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxypropylmethyl cellulose matrices containing a soluble drug. – Eur. J. Pharm. Sci., **9**, 1999, 33-40.
4. Colombo, P., R. Bettini et N. A. Peppas. Observation of swelling process and diffusion front polition during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. – J. Contr. Rel., **61**, 1999, 83-91.
5. Doelker, E. Cellulose derivative. – Adv. Polym. Sci., **107**, 1993, 199-265.
6. Hanselmann, R. et al. Structural properties of fractionated starch polymers and their dependence of the dissolution process. – Macromolecules, **29**, 1996, 3277-3282.
7. Janicki, C.A et al. Reaction of haloperidol with 5-(hydroxymethyl)-2-furfuraldehyde: an impurity in anhydrous lactose. – J. Pharm. Sci., **63**, 1974, 41-43.
8. Juárez, G. R et al. Influence of admixed carboxymethylcellulose on release of 4-aminopyridine from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. – Int. J. Pharm., **216**, 2001, 115-125.
9. Krishnaiah, Y. S. R. et al. Bioavailability studies on guar gum-based three-layer matrix tablets of trimetazidine dihydrochloride in human volunteers. – J. Contr. Rel., **83**, 2002, 231-239.
10. Lapidus, N. et N.G. Lordi. Drug release from compressed hydrophilic matrices. – J. Pharm. Sci., **57**, 1968, 1292-1301.
11. Levina, M. et A.L. Rajabi-Siahboomi. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. – J. Pharm. Sci., **93**, 2004, 2746-2754.

12. M i c h a i l o v a , V. et al. Water uptake and relaxation processes in mixed unlimited swelling hydrogels. – Int. J. Pharm., **209**, 2000, 45-56.
13. M i c h a i l o v a , V. et al. Influence of hydrogel structure on the processes of water penetration and drug release from mixed hydroxypropylmethyl cellulose/thermally pregelatinized waxy maize starch hydrophilic matrices. – Int. J. Pharm., **222**, 2001, 7-17.
14. M o o r e , J. W. et H. H. Flanner. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. – Pharm. Technol., **20**, 1996, 64-74.
15. N e l l o r e , R. V. et al. Development of metoprolol tartrate extended-release matrix tablet formulations for regulatory policy consideration. – J. Contr. Rel., **50**, 1998, 247-256.
16. P a s s e r o n , J. Efficacy of trimetazidine in stable effort angina. Double blind study against placebo. – Presse Medicale, **15**, 1986, 1775-1778.
17. P e p p a s , N. A. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. Acta Pharm. Helv., **60**, 1985, 110-111.
18. R a j a b i - S i a h b o o m i , A.R. et al. Slow release HPMC matrix systems. – Eur. Pharm. Rev., **5**, 2000, 21-23.
19. R e k h i , G. S. et al. Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets. – J. Contr. Rel., **59**, 1999, 327-342.
20. R e y n o l d s , J. E. F. Martindale – The Extra Pharmacopoeia. Pharmaceutical Press, London, 1996.
21. S i e p m a n n , J. et N. A. Peppas. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). – Adv. Drug Deliv. Rev., **48**, 2001, 139-157.
22. T h r o p p i l , S. O. et al. Stability indicating HPTLC determination of trimetazidine as bulk drug and in pharmaceutical formulations. – J. Pharm. Biomed. Anal., **25**, 2001, 15-20.
23. W i r t h , D. D. et al. Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine. – J. Pharm. Sci., **87**, 1998, 31-39.

Адрес за кореспонденция:
В. Михайлова
Фармацевтичен факултет
Медицински университет
ул. „Дунав” № 2
1000 София
e-mail: vmihailova@pharmfac.acad.bg

Address for correspondence:
V. Michailova
Faculty of Pharmacy
Medical University
2, Dunav Str.
1000 Sofia
e-mail: vmihailova@pharmfac.acad.bg