

REGINA KASPEREK^{1, A–F}, ŁUKASZ ZIMMER^{1, B–C, E–F}, AGNIESZKA SZALAST-PIETRZAK^{2, B–C},
ZBIGNIEW MARZEC^{2, C, E}, EWA POLESZAK^{1, F}

Technologia otrzymywania i ocena uwalniania imipraminy i magnezu z tabletek

Production and Assessing Release of Imipramine and Magnesium from Tablets

¹ Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

² Katedra i Zakład Żywności i Żywienia, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

A – koncepcja i projekt badania; B – gromadzenie i/lub zestawianie danych; C – analiza i interpretacja danych;
D – napisanie artykułu; E – krytyczne zrecenzowanie artykułu; F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Streszczenie

Wprowadzenie. W technologii farmaceutycznej dąży się do wytwarzania tabletek złożonych z kilku substancji leczniczych w celu zwiększenia efektu terapeutycznego przy jednoczesnym zmniejszeniu częstości podawania leku. W literaturze są doniesienia dotyczące badań farmakologicznych, w których obserwowano występowanie wzmocnienia działania przeciwdepresyjnego po jednoczesnym podawaniu imipraminy i magnezu. Obecnie na rynku nie ma preparatu zawierającego imipraminę i magnez, dlatego postanowiono wykonać tabletki niepowlekane z tymi substancjami leczniczymi. Do wytworzenia tabletek metodą tabletkowania bezpośredniego jest niezbędny dobór odpowiednich substancji pomocniczych.

Cel pracy. Celem pracy było ustalenie składu i opracowanie technologii otrzymywania tabletek złożonych z imipraminą i magnezem oraz ocena ich jakości za pomocą badań fizycznych i uwalniania substancji leczniczych.

Materiał i metody. Do opracowania składu tabletek zastosowano dodatek różnych polimerów i innych substancji pomocniczych. Tabletki wykonywano metodą bezpośredniego tabletkowania w tabletkarce uderzeniowej. Zbadano właściwości fizyczne otrzymanych tabletek i uwalnianie substancji leczniczych w środowisku kwasowym w aparacie łopatkowym. Zawartość imipraminy oznaczano metodą spektrofotometryczną, a magnez metodą płomieniowej atomowej spektrometrii absorpcyjnej.

Wyniki. Ustalono skład substancji pomocniczych do otrzymania tabletek złożonych z imipraminą i magnezem. Wszystkie tabletki spełniły jakościowe wymagania farmakopealne. Badanie uwalniania wykazało, że z tabletek złożonych i jednoskładnikowych ponad 80% imipraminy uwolniło się do 20–35 min, a 80–76% magnezu do 45 min.

Wnioski. Ustalono skład substancji pomocniczych niezbędny do wytworzenia tabletek z imipraminą i magnezem metodą tabletkowania bezpośredniego. Wytworzone tabletki odpowiadają jakościowym normom farmakopealnym, uwalnianie substancji leczniczych następuje do 45 min w środowisku kwasowym żołądka, a podanie obu substancji w tabletkach złożonych nie wpływa na ich dostępność farmaceutyczną (Polim. Med. 2014, 44, 4, 247–253).

Słowa kluczowe: tabletkowanie, imipramina, magnez, uwalnianie.

Abstract

Background. In the pharmaceutical technology there is a trend to produce tablets composed of several medicinal substances to increase therapeutic effect and reduce the frequency of drug administration. In the literature there are reports concerning pharmacological studies in which a potentiation of the effects has been observed after a co-administration of antidepressant imipramine and magnesium. Currently, there is no formulation on the market comprising imipramine and magnesium, therefore, it was decided to produce uncoated tablets. In order to prepare the tablets by direct compression, it was necessary to select suitable excipients.

Objectives. The aim of the study was to elaborate the composition and to prepare the tablets with imipramine and magnesium, as well as to assess the quality of the tablets by physical characteristics and by the release study of the active substances.

Material and Methods. In order to prepare the tablets, compositions of different polymers and other excipients were added. The tablets were produced by direct compression method in a tablet press. Physical properties of the obtained tablets and the

release of the active substances into an acidic medium in a paddle apparatus were tested. The contents of imipramine and magnesium were determined by different methods: spectrophotometrically and atomic absorption spectrometry, respectively.

Results. The composition of excipients necessary to produce tablets comprising imipramine and magnesium was established. All of prepared tablets were in compliance with the pharmacopoeial requirements. The release tests showed that above 80% of imipramine was released within 20–35 min and 80–76% of magnesium up to 45 min from the composed tablets and one-ingredient tablets, respectively.

Conclusions. The compositions of excipients for tablets consisting of imipramine and magnesium were presented. The active substances were released within 45 min in the acidic medium, and the administration of these substances in the composed tablets did not affect pharmaceutical availability (*Polim. Med.* 2014, 44, 4, 247–253).

Key words: tableting, imipramine, magnesium, release.

W technologii farmaceutycznej otrzymuje się postacie leku złożone z kilku substancji leczniczych, zwykle w celu zwiększenia efektu terapeutycznego przy zmniejszeniu częstości podawania leku i działań niepożądanych [1, 2].

Obecnie najczęściej występującym zaburzeniem afektywnym jest depresja, a jednym z powszechnie stosowanych w tym schorzeniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych – imipramina [3]. Stosowanie imipraminy wiąże się jednak z licznymi działaniami ubocznymi, takimi jak: suchość w jamie ustnej, tachykardia, rozszerzone źrenice, hipotonia ortostatyczna i senność, dlatego poszukuje się równie skutecznych środków leczniczych o mniejszej liczbie działań niepożądanych [3]. Badania wykazały, że zwiększenie częstości zachorowań na depresję było związane z niedoborem magnezu, a po włączeniu magnezu do leczenia depresji okazało się, że jego działanie jest nawet porównywalne do działania imipraminy [4, 5]. Doświadczalnie [6] wykazano także, że jednocześnie podawanie imipraminy i magnezu prowadziło do zwiększenia stężenia magnezu w mózgu w porównaniu do stężenia w surowicy krwi i tkankach. Wzmocnienie działania przeciwdepresyjnego po jednoczesnym podawaniu magnezu i imipraminy wykazano w teście wymuszonego pływania w badaniach na myszach [7].

W preparatach dostępnych na rynku nie ma postaci leku złożonego zawierającego obie substancje lecznicze w jednym preparacie, dlatego postanowiono wykonać tabletki niepowlekane zawierające w swym składzie imipraminę i magnez.

Do wytworzenia tabletek zwykle jest niezbędny dodatek substancji pomocniczych, wśród których dużą grupę stanowią polimery. Wśród nich należy wymienić najczęściej stosowane, takie jak celuloza mikrokryształiczna o różnych wielkościach ziaren [8, 9], skrobię różnego pochodzenia i skrobię modyfikowaną [8, 10], powidony o różnych masach cząsteczkowych i różnej rozpuszczalności [8, 11, 12]. Polimery te różnią się właściwościami, stąd w formulacji pełnią funkcję wiążącą, wypełniającą, rozsadzającą lub antyadhezyjną. Polimery dodane do masy tabletkowej mają wpływ na właściwości fizyczne gotowych tabletek i szybkość uwalniania substancji leczniczej [2, 13–15]. Dodatek kroscarmelozy sodu, krospowidonu czy skrobi glikolanu sodu powoduje znaczne przyspieszenie czasu rozpadu tabletek i otrzymanie tak zwanych tabletek szybko rozpadających się w jamie

ustnej, stąd ich nazwa superdezintegranty [14]. Tabletki o modyfikowanym uwalnianiu można uzyskać przez dodatek odpowiedniego rodzaju powidonu lub hypromelozy (pochodna celulozy) [13, 15]. Dobór odpowiedniego składu substancji pomocniczych do masy tabletkowej pozwala otrzymać tabletki prostą i ekonomiczną metodą tabletkowania bezpośredniego [13, 15, 16]. Dostępność farmaceutyczna substancji leczniczej z postaci leku jest uwarunkowana ilością jej uwolnienia i szybkością tego procesu, dlatego badanie uwalniania jest niezbędne do oceny wytworzonej formulacji [2, 13, 15].

Celem pracy było ustalenie składu i opracowanie technologii otrzymywania tabletek złożonych z imipraminą i magnezem oraz ocena ich jakości przez badania fizyczne i badania uwalniania substancji leczniczych. W celach porównawczych wykonano też tabletki zawierające jedną substancję leczniczą – imipraminę lub magnez, aby sprawdzić ewentualny wpływ substancji leczniczych na ich dostępność farmaceutyczną po podaniu w preparacie złożonym.

Materiał i metody

Substancje

W pracy wykorzystano następujące substancje: magnezu wodorooasparaginian (MgH) – Farmapol; imipraminy chlorowodorek (IMI) – SigmaUltra, Sigma-Aldrich; kroscarmelozę sodu (AcDiSol) – FMC BioPolymer; żelowaną skrobię kukurydzianą (CPharmGel) – Cargill; poliwinylpirolidon 10 (PVP) – Sigma-Aldrich; β -Laktozę (laktozę) – Sigma-Aldrich; mikrokryształiczną celulozę PH 102 (Avicel) – FMC BioPolymer; magnezu stearynian (StMg) – POCH Gliwice.

Przygotowanie tabletek

Tabletki wykonano metodą bezpośredniego tabletkowania w tabletkarce uderzeniowej (Erweka). Proszki przesiano przez sito o wielkości oczek 0,710 mm i odważono w odpowiednich ilościach podanych w tabeli 1, następnie zmieszano je w moździerzu, na końcu dodając stearynian magnezu jako środek poślizgowy. Otrzymane mieszanki tabletkowano z użyciem stempli o średnicy 9 mm.

Badania tabletek

Badanie jednolitości masy preparatów jednodawkowych

Na wadze analitycznej (Ohaus AV513CM) zważono każdą z 20 losowo wybranych tabletek i obliczono średnią masę oraz odchylenia każdej tabletki od średniej masy.

Ocena wymiarów tabletek

Zmierzono średnicę i grubość 20 losowo wybranych tabletek z użyciem suwmiarki z elektronicznym wyświetlaczem (Limit El.Skjutmatt).

Badanie czasu rozpadu tabletek

Badanie wykonano w aparacie do badania czasu rozpadu tabletek (Erweka ZT 222). 6 losowo wybranych tabletek wrzucono po jednej do 6 rurek statywu aparatu, tabletki obciążono krążkami i zanurzono do zlewki zawierającej 900 ml wody o temp. 37°C. Zlewkę umieszczono w termostacie aparatu, włączono aparat i obserwowano czas rozpadu badanych tabletek.

Określenie twardości tabletek

Badanie twardości przeprowadzono w twardościomierzu (Erweka AEG Type AP 56 N2) dla 10 losowo wybranych tabletek. Tabletki umieszczano kolejno w aparacie i mierzono siłę nacisku, przy której tabletką ulegała zgnieceniu. Współczynnik twardości obliczono ze wzoru:

$$T = P_{\text{maks.}}/2rh,$$

gdzie T – współczynnik twardości (kg/mm^2), $P_{\text{maks.}}$ – siła potrzebna do zgniecenia tabletki (kg), h – grubość tabletki (mm), r – promień tabletki (mm).

Badanie odporności tabletek niepowlekanych na ścieranie

Wybrano losowo 20 tabletek, odpylono, zważono i umieszczono w bębnie friabilatora (Erweka TAR 120). Włączono aparat na 4 min przy szybkości obrotów 25 obr./min. Po tym czasie tabletki wyjęto z bębna, odpylono na sicie i zważono. Ścieralność (S) obliczono ze wzoru:

$$S = [(M_0 - M_B) \cdot 100] / M_0 (\%),$$

gdzie M_0 – masa tabletek przed badaniem, M_B – masa tabletek po badaniu.

Badanie zawartości substancji leczniczych

Wybrano losowo 10 tabletek, zważono i sproszkowano w moździerzu. Z otrzymanego proszku sporządzano naważkę odpowiadającą masie jednostkowej tabletki i oznaczano imipraminę metodą spektrofotometryczną z użyciem spektrofotometru (Helios Omega UV-VIS, Thermo Scientific Poland), a wodorooasparaginian ma-

gnezu metodą płomieniowej atomowej spektrometrii absorpcyjnej (ASA), stosując spektrometr absorpcji atomowej (Varian SpectrAA – 20 Plus 801/157/94).

Metoda spektrofotometryczna do oznaczania IMI

Wykonano widmo w zakresie UV dla 10 $\mu\text{g/ml}$ roztworu IMI w 0,1 mol/l kwasie solnym i odczytano długość fali odpowiadającą maksimum absorpcji. Następnie przygotowano siedem roztworów IMI w 0,1 mol/l HCl w zakresie stężeń 2,5–35 $\mu\text{g/ml}$. Zmierzono absorbancję otrzymanych roztworów w spektrofotometrze przy długości fali 251 nm i sporządzono krzywą wzorcową.

Oznaczanie zawartości IMI w tabletkach

Do kolby miarowej o poj. 100 ml zawierającej około 50 ml 0,1 mol/l HCl przeniesiono naważkę sproszkowanych tabletek (150 mg z T-IMI1 i T-IMI2; 425 mg z T-MgH; 450 mg z T-IMI+MgH) i wytrząsano 10 min. Następnie zawartość kolby uzupełniono 0,1 mol/l HCl do objętości. Roztwór wymieszano i przesączono przez sączek bibułowy Whatmann o wielkości porów 0,45 μm . Następnie 2 ml przesączu przeniesiono do kolby miarowej o poj. 50 ml, uzupełniono 0,1 mol/l HCl do objętości i wymieszano. Absorbancję roztworu badano w spektrofotometrze przy długości fali 251 nm. Stężenie IMI obliczono na podstawie równania regresji otrzymanego z krzywej wzorcowej, a masę obliczono z uzyskanego stężenia, uwzględniając rozcieńczenie roztworu.

Oznaczanie IMI w próbkach z badania uwalniania

Pobrane w badaniach uwalniania 2 ml próbki roztworu rozcieńczano dodatkiem 2 ml 0,1 mol/l HCl, po czym sączono przez sączki bibułowe (Whatmann o wielkości porów 0,45 μm). Absorbancję badanych próbek mierzono w spektrofotometrze przy długości fali 251 nm wobec odnośnika 0,1 mol/l HCl. Stężenie IMI wyznaczano z równania regresji krzywej kalibracyjnej, a następnie masę IMI obliczano, uwzględniając rozcieńczenie roztworu.

Metoda ASA do oznaczania magnezu

Przygotowano wodny roztwór mianowany magnezu (1 g/l). Z tego roztworu przygotowano 7 rozcieńczeń do otrzymania stężeń w zakresie 0,05–1 mg/l i zmierzono

no ich absorancję w spektrometrze absorpcji atomowej. Wykonano krzywą wzorcową zależności absorancji od stężenia dla magnezu.

Oznaczanie zawartości MgH w tabletkach

Przeniesiono 100 mg naważkę sproszkowanych tabletek do kolby miarowej o poj. 25 ml zawierającej 5 ml roztworu otrzymanego przez zmieszanie stężonego HCl z wodą w proporcji (1:1, v/v), wymieszano i kolbę uzupełniono wodą do objętości. Następnie kolbę ogrzewano do całkowitego rozpuszczenia osadu, po czym zawartość ochłodzono i przesączono przez sączek bibułowy Whatmanna o wielkości porów 0,45 μm . Pobrano 0,5 ml przesączu, przeniesiono do kolby o poj. 10 ml i uzupełniono do objętości wodą. Z tego roztworu pobrano 0,5 ml, przeniesiono do kolby o poj. 25 ml i uzupełniono do objętości wodą. Otrzymany roztwór poddano badaniu metodą ASA i obliczono masę magnezu zawartego w naważce i następnie w tablecie.

Oznaczanie MgH w próbkach z badania uwalniania

Pobrane w badaniach uwalniania 2 ml próbki roztworu rozcieńczano dodatkiem 0,1 mol/l HCl, po czym sączono przez sączki bibułowe (Whatmann o wielkości porów 0,45 μm). Otrzymane roztwory poddano oznaczeniu w spektrometrze absorpcji atomowej. Otrzymane stężenia magnezu z krzywej regresji przeliczono na ilość uwolnionej substancji.

Badania uwalniania substancji leczniczych

Badanie uwalniania wykonano metodą łopatkową [8] w aparacie łopatkowym (Erweka DT600). Sześć tabletek umieszczono po jednej w zlewkach aparatu napełnionych płynem do uwalniania 0,1 mol/l HCl o temp. $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, po czym uruchomiono mieszadło łopatkowe z szybkością 75 obr./min. Probki płynu pobierano w 8 lub 9 odstępach czasowych w zakresie od 5 do 60–75 min, które następnie rozcieńczano i oznaczano zawartość IMI metodą spektrofotometryczną, a MgH metodą ASA. Pobrane objętości próbek ze zlewki były za każdym razem uzupełniane dodatkiem 0,1 mol/l HCl o temp. $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Wyniki

Jak podano w tabeli 1 ustalono najkorzystniejszą recepturę tabletek złożonych (T-IMI+MgH) o masie całkowitej 450 mg. Analogicznie składy tabletek zawierających

Tabela 1. Składy tabletek (T-IMI1; T-IMI2; T-MgH; T-IMI+MgH)

Table 1. The compositions of the tablets (T-IMI1; T-IMI2; T-MgH; T-IMI+MgH)

Składnik (Component)	Procentowa zawartość składnika w tablecie (Quantity of the component per tablet) – %			
	T-IMI1	T-IMI2	T-MgH	T-IMI+MgH
IMI	17	17	–	6
MgH	–	–	71	67
PVP	24	24	19	18
CPharmGel	20	57	8	7
Avicel	18	–	–	–
Laktoza (Lactose)	19	–	–	–
AcDiSol	1	1	1	1
StMg	1	1	1	1
Masa tabletki (Tablet weight)	150 mg	150 mg	425 mg	450 mg

rających jedną substancję leczniczą były odpowiednio zmniejszone, czyli z magnezem masa tabletki (T-MgH) wynosiła 425 mg, natomiast z imipraminą 150 mg (T-IMI1 i T-IMI2).

Otrzymane tabletki poddano badaniom fizycznym i badaniom zawartości substancji leczniczych. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że:

- odchylenia od średniej masy wykonanych tabletek były mniejsze niż $\pm 5\%$, co oznacza, że mieściły się w normie farmakopealnej [8];
- wszystkie tabletki spełniały wymagania norm przemysłowych dotyczące grubości [16], ponieważ tabletki o grubości do 4 mm wykazywały odchylenie mniejsze niż $\pm 7,5\%$;
- czas rozpadu tabletek niepowlekanych wynosił do 15 min, co jest określone normą farmakopealną [8];
- badanie ścieralności wszystkich tabletek wykazało, że ubytek masy był nie większy niż 1% [8], czyli tabletki miały dobrą odporność mechaniczną, o czym świadczy też następne badanie twardości;
- wartość współczynnika twardości była równa lub większa od 0,1 kG/mm^2 [16];
- odchylenia od deklarowanej zawartości substancji leczniczych w badanych tabletkach nie przekraczały $\pm 10\%$; norma farmakopealna [17] przewiduje dla tabletek o deklarowanej zawartości substancji leczniczych poniżej 100 mg odchylenia $\pm 10\%$, a dla 100 mg i powyżej $\pm 5\%$.

Wszystkie wytworzone 4 serie tabletek spełniały wymogi farmakopealne lub przemysłowe odnośnie do badań fizycznych i zawartości substancji leczniczych, co przedstawiono w tabeli 2.

Metoda spektrofotometryczna do oznaczania IMI – liniowość metody była w zakresie 2,5–35 $\mu\text{g/mL}$. Dłu-

Tabela 2. Wyniki badań fizycznych otrzymanych tabletek (T-IMI1; T-IMI2; T-MgH; T-IMI+MgH) i zawartości substancji leczniczych
Table 2. Physical characteristics of obtained tablets (T-IMI1; T-IMI2; T-MgH; T-IMI+MgH) and the content of the active ingredients

Parametr (Parameter)	Tabletki (Tablets)			
	T-IMI1	T-IMI2	T-MgH	T-IMI+MgH
Jednolitość masy (Weight average) [mg] SD – %	152 ± 2,04	150 ± 1,54	430 ± 1,46	452 ± 1,42
Jednolitość grubości (Thickness average) [mm] SD – %	1,99 ± 1,71	2,05 ± 1,12	2,936 ± 1,39	3,153 ± 0,94
Ścieralność (Friability) – %	0,33	0,25	0,22	0,5
Twardość (Hardness) [kg/mm ²] SD [kg/mm ²]	0,33 ± 0,02	0,45 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,12 ± 0,01
Czas rozpadu (Disintegration time) [min] SD [min]	6 ± 0,28	11,8 ± 0,73	8,56 ± 0,66	5,67 ± 0,13
Zawartość substancji leczniczej (Drug content) % – IMI; SD % – MgH; SD	95,7; ± 3,9 – –	100,2; ± 2,38 – –	– – 100,35; ± 0,50	102,8; ± 1,57 92,42; ± 0,78

gość fali ustalona na podstawie widma w zakresie UV wynosiła 251 nm w 0,1 mol/L HCl. Na podstawie równania regresji ($y = 0,0254x + 0,0015$; $R^2 = 0,9999$) wyznaczono stężenia IMI w badanych próbkach.

Metoda ASA do oznaczania magnezu – krzywe kalibracyjne wyznaczano przez pomiar absorbancji kolejnych rozcieńczeń roztworu wzorcowego zawierającego jony magnezu o znanych stężeniach (0,05–1 mg/l jonów Mg). Pomiary stężenia próbek zawierających jony magnezu były wykonywane na podstawie krzywych wzorcowych, dla których wyznaczano równanie regresji i współczynnik korelacji.

Uwalnianie substancji leczniczych w tabletkach do 0,1 mol/l HCl przebiegało następująco:

– z tabletek złożonych T-IMI+MgH uwalniło się IMI 94,16% do 35 min (78,6% do 25 min) i MgH 83,08% do 45 min,

– z tabletek pojedynczych T-IMI1 uwalniło się 86,96% do 35 min (69,2% do 25 min),

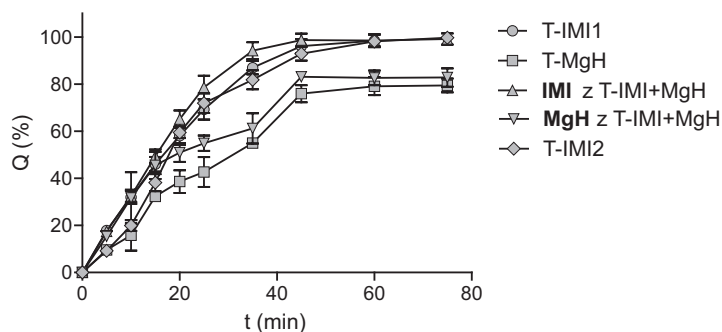
– z tabletek pojedynczych T-IMI2 uwalniło się 81,79% do 35 min (71,88% do 25 min),

– z tabletek pojedynczych T-MgH uwalniło się 75,9% do 45 min.

Ilości uwalnionych substancji leczniczych w czasie przedstawiono na rycinie 1.

Omówienie

Na podstawie FP IX [8] ustalono dawki substancji leczniczych w jednej tabletce (IMI 25 mg i MgH 300 mg), a ze względu na konieczność dodania substancji pomocniczych masa tabletki wynosiła 450 mg. Tabletki postanowiono przygotować metodą bezpośredniego tabletkowania w tabletkarce uderzeniowej, ponieważ taka metoda jest prosta, ekonomiczna i zapewnia lepszą trwałość substancji leczniczych ze względu na eliminację etapu zwilżania proszków podczas granulacji na



Ryc. 1. Ilości uwalnionych substancji leczniczych (IMI i MgH) z tabletek jednoskładnikowych (T-IMI1, T-IMI2 lub T-MgH) i złożonych (T-IMI+MgH) (średnia z 6 tabletek, n = 6)

Fig. 1. The quantities of released active substances (IMI and MgH) from one-ingredient tablets (T-IMI1, T-IMI2 or T-MgH) and composed tablets (T-IMI+MgH) (mean from 6 tablets, n = 6)

mokro [18]. Badania preformulacyjne polegały na sporządzeniu mieszaniny proszków masy tabletkowej zawierającej oprócz substancji leczniczych dodatki PVP, CPharmGel i AcDiSol w różnych proporcjach oraz 1% StMg użytego jako środek poślizgowy. Z proszków wytwarzano tabletki w tabletkarce uderzeniowej i sprawdzano ich masę, twardość oraz czas rozpadu. Badania prowadzone przez Al-Mohizea et al. [19] i Mourao et al. [20] wskazują, że ilość dodanego PVP i jego masa cząsteczkowa ma wpływ na stopień wiązania proszków masy tabletkowej. Doświadczalnie ustalono niezbędny dodatek PVP w ilości 17,9%, a także CPharmGel w ilości 7,6%, który pełnił rolę środka wypełniającego, wiążącego i rozsadzającego. Dezintegrawantem w formulacji była kroskarmeloza sodowa zastosowana w ilości 1,3%.

Przygotowano także tabletki zawierające pojedyncze substancje lecznicze. Formułacje dobierano tak, aby możliwie nieznacznie zmienić proporcję składników pomocniczych. Tabletki z MgH miały masę 425 mg (pomniejszoną o brak IMI) i zawierały 70,6% substancji leczniczej, 18,9% PVP, 8% CPharmGel, 1,4% AcDiSol i 1,05% StMg. Tabletki z IMI wykonano w dwóch formułacjach (T-IMI1 i T-IMI2) różniących się dodatkiem substancji wypełniających, tak aby masa tabletek wynosiła 150 mg, ze względu na brak MgH. Tabletki oznakowane jako (T-IMI1) zawierały oprócz 16,7% IMI dodatek 24% PVP, 20% CPharmGel, 1,3% AcDiSol i 1% StMg oraz Avicelu PH 102 i laktozy w podobnych ilościach, odpowiednio 18 i 19%. Wykonano też tabletki z IMI z dodatkiem tylko 2 substancji pomocniczych (T-IMI2), które zastosowano w tabletkach złożonych T-IMI+MgH, czyli z PVP i CPharmGel. Jednak w przypadku tych tabletek (T-IMI2) zauważono nieco dłuższy czas rozpadu niż w przypadku pozostałych wykonanych tabletek (do 12 min), ale mieszczący się w normie farmakopealnej dla tabletek niepowlekanych (do 15 min). Z tego wynika, że przedłużenie czasu rozpadu wystąpiło po połączeniu w jednej formułacji 24% PVP i 57% CPharmGel. Zastąpienie części CPharmGelu dodatkiem Avicelu i laktozy w ilościach 18–19% spowodowało przyspieszenie czasu rozpadu tabletek do 6 min. Avicel stosuje się jako środek wypełniający, ale ma on też właściwości rozsadzające [8, 9], stąd przyspieszenie czasu rozpadu tabletek, jednak dodatek laktozy również może zmieniać właściwości fizyczne tabletek [19]. W doświadczeniu opisanym przez Kubbinga et al. [21] badano biorównoważność preparatów zawierających dodatek laktozy i substancji leczniczych o różnej rozpuszczalności i przenikalności przez błony biologiczne. Wykazano, że wpływ zawartości laktozy jest niewielki na biodostępność substancji o dobrej rozpuszczalności, natomiast laktoza zastosowana w połączeniu z innymi substancjami pomocniczymi może w znacznej mierze zmienić właściwości preparatu i biodostępność substancji leczniczej.

Wszystkie 4 otrzymane formułacje tabletek (T-IMI+MgH, T-IMI1, T-IMI2 i T-MgH) spełniały jakościowe wymagania farmakopealne [8]. Do oznaczenia zawartości imipraminy w tabletkach i próbkach z badania uwal-

niania zastosowano metodę spektrofotometryczną, która jest szybka, prosta i często stosowana do oznaczania substancji leczniczych w próbkach z uwalniania [22]. Zawartość IMI w tabletkach złożonych i pojedynczych wynosiła 95,7–102,8% i mieściła się w granicach norm FP IX [8].

Oznaczenia zawartości wodorooasparagianinu magnezu wykonano metodą płomieniowej atomowej spektrometrii absorpcyjnej. Metoda ta jest powszechnie stosowana do oznaczania mikroelementów [23]. W przygotowanych tabletkach pojedynczych i złożonych zawartość MgH była zgodna z wymogami FP IX [8] i wynosiła 92,42–100,35%.

Aparat łopatkowy jest najczęściej stosowany do badania uwalniania substancji leczniczych z tabletek przy zastosowaniu różnych szybkości obrotów mieszadła łopatkowego, najczęściej 50, 75, 100 obr./min [20, 24]. Badania uwalniania substancji leczniczych z przygotowanych tabletek (T-IMI1, T-IMI2, T-MgH, T-IMI+MgH) wykonywano również w aparacie łopatkowym z prędkością obrotów mieszadła 75 obr./min. Z tabletek złożonych (T-IMI+MgH) uwolniło się 78,6% IMI do 25 min (94,16% do 35 min), a MgH 83,08% do 45 min. Porównawcze badania uwalniania z tabletek pojedynczych wykazały, że z T-IMI1 uwolniło się 86,96% do 35 min, z T-IMI2 uwolniło się 81,79% do 35 min (71,88% do 25 min), natomiast z T-MgH uwolniło się 75,9% MgH do 45 min (80% do 75 min). Z tego wynika, że uwalnianie z tabletek zawierających jedną substancję aktywną przebiega nieco wolniej, ale nie wpływa znacząco na ocenę badania uwalniania substancji leczniczych z tabletek niepowlekanych, bo mieści się w normie farmakopealnej 80% do 45 min [8].

Większy wpływ składu tabletek na uwalnianie substancji leczniczych można zaobserwować już po 5 min, ponieważ z tabletek złożonych T-IMI+MgH uwolniło się 17,4% IMI i 15,4% MgH, natomiast z tabletek zawierających jedną substancję leczniczą i te same substancje pomocnicze (CPharmGel, PVP, AcDiSol, StMg) uwolniło się 9,2% IMI z T-IMI2 i 9,6% MgH z T-MgH. Z tego jasno wynika, że połączenie IMI oraz MgH w jednej formułacji powoduje szybsze uwalnianie każdej z substancji leczniczej. Jeśli do formułacji tabletek pojedynczych z IMI dodano do uzupełnienia masy laktozę i Avicel PH 102, to spowodowało, że do 5 min uwolniło się 17,8% IMI podobnie jak z tabletek złożonych (17,4% IMI). Badanie potwierdza, że dodatek laktozy jako substancji wypełniającej w tabletkach w obecności innych substancji pomocniczych wpływa na uwalnianie leku.

Podsumowując, tabletki złożone z imipraminy i wodorooasparagianinu magnezu można otrzymać metodą tabletkowania bezpośredniego z dodatkiem substancji pomocniczych: PVP, CPharmGel, AcDiSol i StMg. Wytworzone tabletki odpowiadają jakościowym normom farmakopealnym. Badania uwalniania substancji leczniczych z tabletek złożonych wykazały, że ich uwalnianie powinno odbywać się już w żołądku do około 45 min, a dostępność farmaceutyczna obu substancji leczniczych nie powinna się zmienić.

Piśmiennictwo

- [1] **Stange U., Führling C., Gieseler H.:** Formulation, preparation, and evaluation of novel orally disintegrating tablets containing taste-masked naproxen sodium granules and naratriptan hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* 2014, 103, 1233–1245.
- [2] **Kasperek R.:** Simultaneous release of diclofenac sodium and papaverine hydrochloride from tablets and pellets using the flow-through cell apparatus described by dimensionless equations. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* 2011, 68, 261–272.
- [3] **Martindale:** The complete drug reference. [online] The Pharmaceutical Press, London, 2011.
- [4] **Jacka F.N., Overland S., Stewart R., Tell G.S., Bjelland I., Mykletun A.:** Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study. *Aust. N Z J Psychiatry* 2009, 43, 45–52.
- [5] **Barragán-Rodríguez L., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F.:** Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res.* 2008, 21, 218–223.
- [6] **Nechifor M.:** Magnesium in major depression. *Magnes Res.* 2009, 22, 163S–166S.
- [7] **Poleszak E., Wlaź P., Szewczyk B., Kędzierska E., Wyska E., Librowski T., Szymura-Oleksiak J., Fidecka S., Pilc A., Nowak G.:** Enhancement of antidepressant-like activity by joint administration of imipramine and magnesium in the forced swim test: Behavioral and pharmacokinetic studies in mice. *Pharmacol. Biochem. Be* 2005, 81, 524–529.
- [8] **Polish Pharmacopoea IX.** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, PTF, Warsaw 2011, t.I, 349, 351–355, 359, 360, 788, 836–837, 1633, 1888–1890, t. II, 2616–2619, 2726, 2968–2069, 3246, 3445, 3614, 3619.
- [9] **Barzegar-Jalali M., Ghanbarzadeh S., Adibkia K., Valizadeh H., Bibak S., Mohammadi G., Siahi-Shadbad M.R.:** Development and characterization of solid dispersion of piroxicam for improvement of dissolution rate using hydrophilic carriers. *Bioimpacts* 2014, 4, 141–148.
- [10] **Zgoda M.M., Kołodziejczyk M.K., Nachajski M.J.:** Starch and its derivatives as excipients in oral and parenteral drug form technology. *Polim. Med.* 2009, 39, 31–45.
- [11] **El Maghraby G.M., Elsergany R.N.:** Fast disintegrating tablets of nisoldipine for intra-oral administration. *Pharm. Dev. Technol.* 2014, 19, 641–650.
- [12] **Abdelbary A.A., Li X., El-Nabarawi M., Ellassasy A., Jasti B.:** Comparison of nanomilling and coprecipitation on the enhancement of in vitro dissolution rate of poorly water-soluble model drug aripiprazole. *Pharm. Dev. Technol.* 2014, 19, 491–500.
- [13] **Siepmann F., Eckart K., Maschke A., Kolter K., Siepmann J.:** Modeling drug release from PVAc/PVP matrix tablets. *J. Controll Release* 2010, 141, 216–222.
- [14] **Zhao N., Augsburger L.L.:** The influence of granulation on superdisintegrant performance. *Pharm. Dev. Technol.* 2006, 11, 47–53.
- [15] **Akbari J., Enayatifard R., Saeedi M., Saghafi M.:** Influence of hydroxypropyl methylcellulose molecular weight grade of water uptake, erosion and drug release properties of diclofenac sodium matrix tablets. *Trop J. Pharm. Res.* 2011, 10, 535–541.
- [16] **Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M.:** Farmacja stosowana. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003, 203, 211.
- [17] **Polish Pharmacopoea VI.** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, PTF, Warsaw 2002. t. I, 184.
- [18] **Madugulkar A.R., Bhalekar M.R., Padalkar R.R.:** Formulation design and optimization of novel taste masked mouth-dissolving tablets of tramadol having adequate mechanical strength. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2009, 10, 574–581.
- [19] **Al-Mohizea A.M., Ahmed M.O., Al-Jenoobi F.I., Mahrous G.M., Abdel-Rahman A.A.:** Formulation and evaluation of dried yeast tablets using different techniques. *Eur. J. Pharm. Biopharm* 2007, 67, 253–259.
- [20] **Mourão S.C., da Silva C., Bresolin T.M., Serra C.H., Porta V.:** Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet. *Int. J. Pharm.* 2010, 386, 201–207.
- [21] **Kubbinga M., Moghani L., Langguth P.:** Novel insights into excipient effects on the biopharmaceutics of APIs from different BCS classes: Lactose in solid oral dosage forms. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014, 61, 27–31.
- [22] **Bazel Y., Hunka I., Kormosh Z., Andruch V.:** Spectrophotometric determination of [2-(2,6-dichloro-phenylamino)-phenyl]-acetic acid in pure form and in pharmaceuticals. *Spectrochim. Acta Part A* 2009, 74, 1209–1214.
- [23] **Paz-Rodríguez B., Domínguez-González M.R., Aboal-Somoza M., Bermejo-Barrera P.:** Application of High Resolution-Continuum Source Flame Atomic Absorption Spectrometry (HR-CS FAAS): Determination of trace elements in tea and tisanes. *Food Chem.* 2015, 1, 492–500.
- [24] **Simon A., de Almeida Borges V.R., Cabral L.M., de Sousa V.P.:** Development and validation of a discriminative dissolution test for betamethasone sodium phosphate and betamethasone dipropionate intramuscular injectable suspension. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2013, 14, 425–434.

Adres do korespondencji:

Regina Kasperek
Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 1
20-093 Lublin
e-mail: regina.kasperek@umlub.pl
tel.: 81 448 70 45
faks: 81 448 70 40

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.10.2014 r.
Po recenzji: 21.12.2014 r.
Zaakceptowano do druku: 29.12.2014 r.

Received: 31.10.2014
Revised: 21.12.2014
Accepted: 29.12.2014