

# ФАРМАЦИЯ

## 1-2/2005

TOM LII VOLUME



# PHARMACIA

## РАЗРАБОТВАНЕ НА ХИДРОГЕЛНИ ТАБЛЕТКИ, СЪДЪРЖАЩИ ЦИТИЗИН, ЗА ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ НА ХРОНИЧНАТА НИКОТИНОВА ЗАВИСИМОСТ

М. Димитров и Н. Ламбов

Медицински университет – София, Фармацевтичен факултет, Катедра "Технология на ЛС и Биофармация"

## PREPARATION OF HYDROGEL TABLETS WITH CYTISIN FOR THE REPLACEMENT THERAPY OF THE CHRONIC NICOTINE ADDICTION

M. Dimitrov and N. Lambov

Medical University – Sofia, Faculty of Pharmacy, Department "Pharmaceutical technology and biopharmacy"

**Резюме.** Хидрогелните системи с модифицирано освобождаване се явяват подходящи носители за множество лекарствени вещества, с възможности за регулиране на освобождаването в широки граници. Полиетиленовият оксид и неговите деривати са обект на засилен интерес през последните години като носители при създаването на хидрогелни лекарство-освобождаващи системи заради уникалните им свойства – многофункционалност, липсата на токсичност и имуногенеза. Приготвени са хидрогелни таблетки с модифицирано освобождаване на основата на полиетиленов оксид с молекулярна маса от  $1 \times 10^6$  до  $8 \times 10^6$  D по метода на директното таблетирание. Проведените технологични и биофармацевтични изследвания с моделните таблетки, съдържащи цитизин, показват, че включването в тях на полиетиленов оксид с различна молекулярна маса и в различни съотношения води до значително забавяне в скоростта и степента на освобождаване на включеният цитизин и дава добри възможности за постигане на желан фармакокинетичен профил на освобождаване.

**Summary.** The hydrogel systems with modified release appear to be suitable carriers for different drugs with possibilities for regulation of the drug release in wide ranges. The polyethylene oxide and its derivatives appear to be an object of significant interest in the last years as carriers in the process of formulation of hydrogel drug releasing systems because of their unique properties, multifunctionality, lack of toxicity and immunogenesis. Hydrogel tablets with modified release based on polyethylene oxide with different molecular weights from  $1 \times 10^6$  to  $8 \times 10^6$  D are prepared by the direct compression method. The carried out technological and biopharmaceutical studies with the model tablets containing Cytisine show that the including of polyethylene oxide with different molecular weight in different proportion leads to significant decrease in the rate and degree of release of the included drug and thus gives good possibilities for achievement of desired pharmacokinetic release profile.

**Key words:** hydrogels; polyethylene oxide; cytosine; modified drug release

Лекарствените системи с модифицирано освобождаване на включените в тях лекарствени вещества (modified release drug forms) притежават значителни преимущества в сравнение с конвенционалните лекарствени форми и намират все по-широко приложение в медицината и фармацията. Тези предимства се изразяват в значително намаляване на броя на приемите и подобряване на комплайънса на пациентите [1]; минимизиране "in vivo" флукуациите в плазмената концентрация и поддържането ѝ в рамките на терапевтичната граница; възможност за "прицелно" лекарствено действие, както и намаляване на страничните и токсичните ефекти. Формулацията и производството на такъв тип системи представлява многовариантен оптимизационен процес и се явява голямо предизвикателство пред изследователите, които ги разработват.

Хидрогелните системи с модифицирано освобождаване се явяват подходящ носител и са от значителен интерес за фармацевтичната практика с възможностите си за регулиране на освобождаването в широки граници. Още повече, че те се явяват единствените монолитни системи, които при определени условия могат да освобождават лекарствени вещества с постоянна скорост, доближаваща се до реакционна кинетика от нулев порядък в резултат на Case II транспорт [4], което е особено важно при терапия на едно хронично заболяване.

Полиетиленовият оксид и неговите деривати са обект на засилен интерес през последните години като носители при създаването на хидрогелни системи. Причина за това са както уникалните им свойства, така и тяхната многофункционалност и универсалност при прилагане, липсата на токсичност и имуноге-

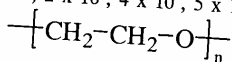
неза. Особен интерес представляват и възможностите за омрежване, като предпоставка за модифициране на освобождаването на включените лекарствени вещества [5]. Нивото и динамиката на разпространение на тютюнопушенето показва, че след 15-20 години може да се очаква бум на раковите заболявания. Лечението на хроничната никотинова зависимост е особено актуално предвид сегашното състояние на този проблем [2]. При него могат да се използват никотинозаместващи субстанции, като цитизин, никотин и лобелин. Цитизинът е алкалоид, който се съдържа в растението *Cytisus laburnum* L. (златен дръжг). Всички части на растението съдържат цитизин, като най-голямо количество – до 3%, е намерено в семената. Цитизинът притежава сходен механизъм на действие с този на никотина – агонист на N-холинорецепторите във вегетативните ганглии и се отнася към групата на ганглиостимулиращите лекарствени вещества. След резорбирането си цитизинът играе роля на никотинозаместваща субстанция, с която се намалява периодът на взаимодействие на приетия никотин със съответните рецептори. Това от своя страна води до постепенно намаляване и прекъсване на съществуващата при пушачите психическа и физическа зависимост към никотина. У нас е разрешен за употреба лекарственият продукт Табехв на Софарма АД, съдържащ цитизин, предназначен за перорална терапия на хроничната никотинова зависимост.

Целта на настоящата работа се явява прогължение на предишни наши изследвания и демонстрира възможностите за приложение на полиетиленов оксид с молекулярна маса от  $1 \times 10^6$  до  $8 \times 10^6$  D използван в различни съотношения при разработване на хидрогелни таблетки с модифицирано освобождаване. Проучено е и влиянието върху освобождаването на цитизин на допълнително включени в моделите Eudragit L, Eudispert hv и Carborol 934.

#### Материали и методи

- Цитизин, Софарма АД, България.
- Полиетиленов оксид (PEO) – Aldrich, USA

Mw =  $1 \times 10^6$ ,  $2 \times 10^6$ ,  $4 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^6$ ,  $8 \times 10^6$



- Eudragit L; Eudispert hv, Rohm Pharma, Germany
- Carborol 934, Noveon, Belgium.

**Получаване на таблетки, съдържащи 1.5 mg цитизин** – метод на директно таблетирание (таблетна машина ERWEKA AR 401).

**Определяне равномерност на масата** – съгласно Ph.Eur. V.

**Определяне на механичната якост на таблетките** – метод на постепенното натоварване (Erweka TBH).

**Изследване на in vitro освобождаването.**

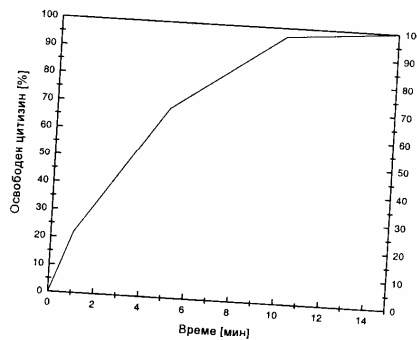
• Apparat 2 – Paddle Method; Ph.Eur.V; (Erweka DT8, Germany)

- Елюент – пречистена вода
- Обем на елюента – 300 ml
- Скорост на разбъркване – 50 rpm
- Температура –  $36 \pm 0.5$  C

Скоростта и степента на освобождаване на цитизин беше определена спектрометрично с HP 8452 Diode array spectrophotometer при 306 nm по предварително валидиран метод.

#### Резултати

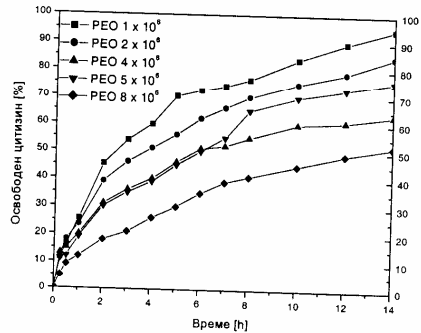
В България е разрешен за употреба лекарствения продукт "Табех" предназначен за отказване от тютюнопушене. Профилът на освобождаване на цитизин от таблетките "Табех" е показан на фиг. 1



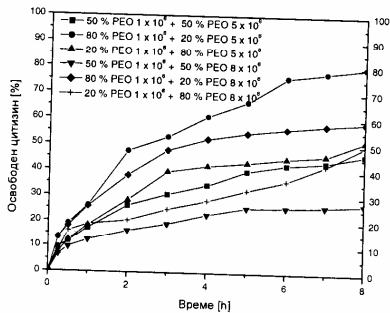
Фиг. 1. Профил на освобождаване на цитизин от таблетките Табех®

От получените резултати се вижда, че цитизинът се освобождава много бързо от лекарствената форма, около 70% още на 5-та минута, като освобождаването завършва в рамките на 15 минути. Това ни насочи към разработването на системи с модифицирано освобождаване с цел редуциране на броя на приемите. Моделните таблетки съдържащи 1.5 mg цитизин, бяха приготвени по метода на директното таблетирание. Бяха разработени различни моделни състави. След смесване на цитизина с помощните вещества и хомогенизирането им в продължение на 30 мин., моделите бяха таблетирани на таблетна преса ERWEKA AR 401. По-

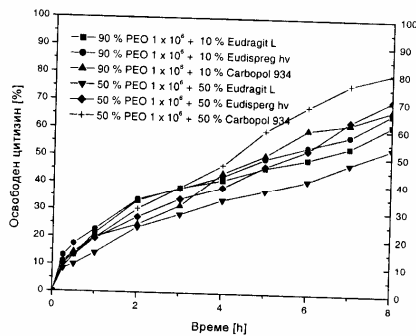
лучените таблетки отговарят на изискванията на Ph. Eur. V, равномерност на масата в границите на  $\pm 7.5\%$  и механична якост  $80 \div 100$  N.



Фиг. 2. Профил на освобождаване на цитизин от моделни таблетки с полиетиленов оксид с молекулна маса от  $1 \times 10^6$  до  $8 \times 10^6$



Фиг. 3. Профили на освобождаване на цитизин от моделни таблетки с полиетиленов оксид при различни съотношения на включените помощни вещества



Фиг. 4. Профил на освобождаване на цитизин от моделни таблетки с полиетиленов оксид при различни съотношения на включени в таблетките Eudragit L, Eudispert hv и Carbopol 934

## Дискусия

Предишни наши изследвания демонстрират възможностите за приложение на полиетиленов оксид при приготвянето на хидрогелни таблетки с модифицирано освобождаване [3]. От получените профили на освобождаване е видно, че използването на полиетиленов оксид с различна молекулна маса позволява значително да се удължи времето на освобождаване на цитизина, като процесът на освобождаване протича в рамките на  $10 \div 14$  часа (фиг. 2). Това дава възможност за редуциране на броя на приемите и повишава комфорта на пациента и ефикасността на терапията [1]. Определящо влияние върху скоростта на освобождаване на цитизина, оказва молекулната маса на използваният полиетиленов оксид. Установено бе, че с увеличаване на молекулната маса на полиетиленовия оксид намалява и скоростта на освобождаване на цитизина. С цел проучване на възможностите за по-прецизно регулиране на освобождаването на цитизин от моделните таблетки и получаване на желан фармакокинетичен профил на освобождаване беше изследвано влиянието на молекулната маса на полиетиленов оксид при физични смеси на полиетиленов оксид с различна молекулна маса, взети в различни тегловни съотношения. Изследвани бяха моделни таблетки, в които беше варирано съотношението на полиетиленов оксид с молекулна маса  $1 \times 10^6$  към полиетиленов оксид  $5 \times 10^6$  и полиетиленов оксид  $1 \times 10^6$  към полиетиленов оксид  $8 \times 10^6$ , взети в тегловни съотношения  $80:20$ ;  $50:50$  и  $20:80$ . Получените резултати са представени на фиг. 3. Прибавянето на полиетиленов оксид с молекулна маса  $5 \times 10^6$  към полиетиленов оксид  $1 \times 10^6$  в съотношение  $20\%$ ,  $50\%$  и  $80\%$  води до промяна в профила на освобождаване в сравнение с включването в моделните таблетки само на полиетиленов оксид  $1 \times 10^6$ . С нарастване на количеството на включения полиетиленов оксид с молекулна маса  $5 \times 10^6$  закономерно се постига едно по-забавено освобождаване на лекарственото вещество. При включването на полиетиленов оксид с молекулна маса  $8 \times 10^6$  към полиетиленов оксид  $1 \times 10^6$  в съотношение  $20\%$ ,  $50\%$  и  $80\%$  се наблюдава забавяне в освобождаването и при трите изследвани съотношения в сравнение с включването в моделните таблетки само на полиетиленов оксид  $1 \times 10^6$ . При включване в моделните таблетки на Eudragit L, Eudispert hv и Carbopol 934 в съотношение  $10\%$  и  $50\%$  спрямо полиетиленов оксид  $1 \times 10^6$  се наблюдава прогресивно забавяне в скоростта и степента на освобождаване с увеличаване на процентното участие на съответната добавка (фиг. 4). Най-голямо вли-

яние върху профила на освобождаване на цитизин от моделните таблетки от трите изследвани помощни вещества, в сравнение с освобождаването при включване в тях само на полиетиленов оксид  $1 \times 10^6$  оказва добавянето на Eudragit L.

#### Заключение

В резултат на проведените технологични и биофармацевтични проучвания може да се обобщи, че включването в моделните таблетки на полиетиленов оксид в различни съотношения води до значително удължаване на скоростта и степента на освобождаване на цитизин. Определящо влияние върху скоростта на освобождаване на цитизина, оказва молекулната маса на използваният полиетиленов оксид. С увеличаване на молекулната маса на полиетиленовия оксид намалява и скоростта на освобождаване на цитизина. Използването на смеси от полиетиленов оксид с различна молекулна маса взети в различни съотношения поз-

волява много по-прецизно регулиране на процеса на освобождаване и получаване на желани фармакокинетични профили на освобождаване. Най-значимо забавяне на процеса на освобождаване на цитизин от моделните таблетки, от трите добавени помощни вещества, оказва добавянето на Eudragit L, в сравнение с освобождаването при включване в тях само на полиетиленов оксид  $1 \times 10^6$ .

#### Библиография

1. Петкова, В. Ролята на фармацевтичната грижа за повишаване нивото на съгласие. – Фарма News, 31, 2002, № 3, 16-25.
2. Benowitz, N. L. Clinical Pharmacology of Transdermal Nicotine. – Eur. J. Pharm. Biopharm., 41, 1995, № 3, 168-174.
3. Dimitrov, M., S. Shenkov et N. Lambov. Comparative technological and biopharmaceutical studies on the Cytisine tablets. – Pharmacia (Sofia), 51, 2004, № 3-4, 14-20.
4. Pappas, N. A. et A. Khare. Preparation, structure and diffusional behaviour of hydrogels in controlled release. – Adv. Drug Deliv. Rev., 11, 1993, 1-35.
5. Tsvetanov, Ch. B., R. Stamenova, D. Dotcheva, M. Doytcheva et N. Belcheva. Intelligent networks based on poly(oxyethylene). – Macromol. Symp., 128, 1998, 165-182.

✉ Адрес за кореспонденция:  
М. Димитров  
Медицински университет – София  
Фармацевтичен факултет  
Катедра "Технология на ЛС и биофармация"  
ул. "Дунав" № 2  
1000 София, България

✉ Address for correspondence:  
M. Dimitrov  
Medical University – Sofia  
Faculty of Pharmacy  
Department "Pharmaceutical technology and biopharmacy"  
2, "Dunav" Str.  
1000 Sofia, Bulgaria