

Hidrofil mátrix alapú retard tramadol tabletták előállítás és vizsgálata

Rédai Emőke, Sipos Emese, Ciurba Adriana, Todoran Nicoleta, Szabó Zsófia

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyógyszertechnológiai Tanszék

Prepararea și studiul comprimatelor retard de tramadol cu matriță hidrofilă

Tramadolul, utilizat la tratamentul durerilor ușoare și moderate, prezintă mai puține efecte adverse decât derivații de morfină. Timpul de înjumătățire este potrivit pentru incorporarea lui în comprimate cu eliberare prelungită. Scopul acestei lucrări este obținerea matrițelor hidrofile din diferiți polimeri care asigură eliberarea prelungită. Cedarea substanței active din tabletele astfel obținute s-a comparat cu profilul de cedare al comprimatelor industriale retard de tramadol. S-a utilizat două tipuri de substanțe formatori de matriță: Carbopol 940 și hidroxipropilmetilceluloză 15000. Carbopolul s-a utilizat în două concentrații: 5% respectiv 7,5%, iar hidroxipropilmetilceluloza în concentrație de 20%. Rezultatele indică faptul că, dintre cele trei formule de comprimate studiate, cele cu 20% hidroxipropilmetilceluloză prezintă o cedare asemănătoare cu comprimatele industriale, adică realizează o cedare prelungită a substanței active.

Cuvinte cheie: tramadol, tablete retard, matriță hidrofilă

Preparation and characterization of hydrophil matrix retard tramadol tablets

Tramadol, used to treat moderate to moderately severe pain, presents less of the characteristic side effects of morphine derivatives. Its half life time makes tramadol suitable for retardation. The aim of this study was to obtain hydrophil polymer-based matrixes for sustained release. We compared the dissolution profile of our tablets with the dissolution profile of generic tramadol tablets. Two types of hydrophilic matrix excipients were used, Carbopol 940 and hydroxypropylmethylcellulose 15000. Carbopol was used in two different concentrations 5% respective 7,5%, hydroxypropylmethylcellulose in 20%. Our result indicates that among the three studied formulations the 20% hydroxypropylmethylcellulose containing tablets present a similar dissolution profile with the industrial tablets, presenting prolonged liberation of the active substance.

Keywords: tramadol, retard tablet, hydrophilic matrix

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (3): 152-10

www.orvtudert.ro

A tramadol a morfinhoz képest egy mérsékelt hatékonyságú analgetikum. Kémiai szempontból 4-fenilpiperidin származék, szerkezete a morfinéhoz hasonló. Gyakori mellékhatása a székrekedés, szájszáradás. Felezési ideje 6 óra, ami lehetővé teszi nyújtott hatású gyógyszerformába való beágyazását [1].

Jelen kísérletes munka célja, olyan hidrofil mátrix kialakítása különböző polimerek segítségével, melyek nyújtott hatást biztosítanak. Az így előállított tabletták hatóanyagleadását összehasonlítottuk a gyógyszeripar által előállított retard tramadol tabletták hatóanyagleadásával.

Ebből a célból kétféle retardizáló segédanyagot – Carbopol 940 és hidroxipropilmetilcellulóz – használtunk.

Anyag és módszer

Felhasznált anyagok: tramadol (Sun Pharma Industries SRL), hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC) 15000 (Acros Organics), Carbopol 940 (Noveon), talkum (Luzenac Pharma), Tabletose (Brenntag NV), magnézium sztearát (Brenntag NV), mesterséges gyomornedv (0,1 N sósav oldat), mesterséges bélmedv (összetétele: 6,8 g K₂HPO₄; 1,12 g NaOH és 1000 ml-ig desztillált víz, pH-ja 6,8).

A tabletták előállítása excenteres tablettázógéppel (Korsch) történt, 9 mm-es bélyegző felhasználásával.

A tabletták vizsgálata: szétesésüket Electrolab ED-2L

USP Disintegration Tester készülékkel vizsgáltuk vizes közegben, mechanikai ellenállóképességüket és méreteiket Pharmaton Model 6D Tablet Tester-el 10 tablettá felhasználásával. A kopási veszteség mérésére Erweka TDR 100 gépet alkalmaztunk. A kioldódás vizsgálata bizonyítja a nyújtott hatóanyagleadást, ennek kivitelezésére Hanson SR8 PLUS Dissolution Tester készüléket alkalmaztunk. A kísérletet 1000 ml kioldó közegben, 37°C-on, forgókosaras eljárással, 60 fordulat/perc keverési sebességnél végeztük. Az első két órában 15 percenként, majd félóránként 5 ml próbát vettünk ki. A vizsgálat időtartama összesen 8 óra, az első két órában a tabletták hatóanyag leadását mesterséges gyomornedvben, majd 6 órán keresztül mesterséges bélmedvben követtük. A hatóanyagtartalom meghatározását spektrofotometriásan végeztük, 272 nm-en [2,3,4,5].

Eredmények

A vizsgált, 100 mg tramadolt tartalmazó nyújtott hatású tabletták összetétele az **1. táblázat**ban szerepel.

A tabletták tömege 500 mg. A Carbopol 940-et két különböző koncentrációban: 5% és 7,5%, míg a hidroxipropilmetilcellulózt 20%-ban alkalmaztuk. A laktóz (Tabletose) töltőanyagként, a talkum és a magnéziumsztearát lubrikánsként szerepel.

A tabletták méreteit mm-ben, mechanikai szilárdságukat N-ban fejeztük ki (**2. táblázat**).

A kopási veszteség vizsgálata a tabletták szilárdságát jellemzi (**3. táblázat**).

A hatóanyagleadás bizonyítja az időben elhúzódó hatás létrejöttét. Retard tramadol tabletták esetén ezt a biológiai közeghez hasonló körülmények közt végeztük 8 órán keresztül. Eredményeinket az **1. ábra** ismerteti, egy, az ipar

Dr. Rédai Emőke

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Gyógyszertechnológiai Tanszék

540116 Marosvásárhely - Târgu Mureș

str. Gh. Marinescu 38

E-mail: remoke86@yahoo.com

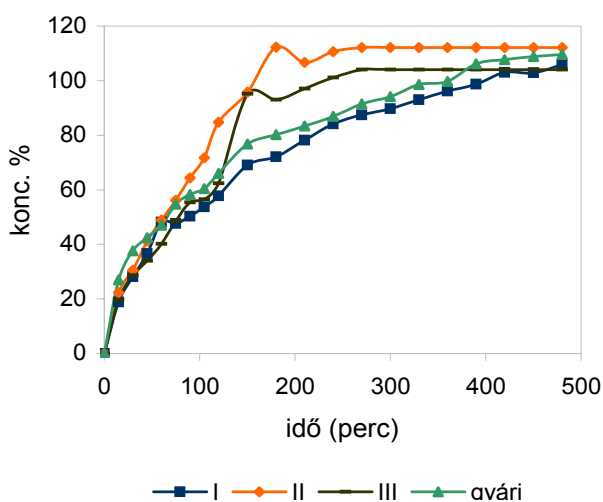
által gyártott, 100 mg tramadol tartalmú tablettával összehasonlítva.

1. táblázat. Az előállított tramadol tabletták összetétele (mg-ban)

Összetevők	Összetétel		
	I	II	III
Tramadol	100	100	100
HPMC	100 (20%)	-	-
Carbopol 940	-	25 (5%)	37,5 (7,5%)
Laktóz	280	355	345,5
Talkum	15	15	15
Magnézium-sztearát	5	5	5

2. táblázat. Az előállított tramadol tabletták mérete és törési szilárdsága

Próbák	I.			II.			III.		
	magasság (mm)	átmérő (mm)	törési szilárdság (N)	magasság (mm)	átmérő (mm)	törési szilárdság (N)	magasság (mm)	átmérő (mm)	törési szilárdság (N)
1	5,98	9,00	83	6,61	8,94	70	7,05	8,93	43
2	6,13	8,97	101	5,75	8,95	214	7,03	8,93	47
3	5,99	8,96	88	5,79	8,93	217	7,07	8,92	60
4	6,10	8,97	93	6,69	8,90	56	7,46	8,91	22
5	6,02	8,97	77	6,53	8,91	77	7,04	8,93	47
6	6,04	8,98	89	5,74	8,92	236	7,08	8,92	50
7	5,99	8,99	83	5,77	8,91	254	7,07	8,96	54
8	6,00	8,98	83	5,75	8,91	228	7,07	8,94	50
9	6,02	8,98	88	6,21	8,97	168	7,04	8,94	44
10	6,21	8,98	48	6,25	8,92	231	7,06	8,93	47
átlag	6,05	8,98	83,3	6,11	8,93	175,1	7,1	8,93	46,4
S _{abs}	0,08	0,01	14	0,4	0,02	77,5	0,13	0,01	9,9
S _{rel} (%)	1,24	0,13	16,8	6,47	0,24	33,3	1,18	0,15	21,3



1. ábra. A vizsgált tramadol tabletták kioldódási görbéi

Megbeszélés

Ahhoz, hogy valamely tablettá nyújtott hatást biztosítson több mint 2 órás szétesési idővel és 50 N feletti mechanikai szilárdsággal kell rendelkeznie [3].

Ennek a követelménynek, az általunk előállított három, különböző összetételű tablettá közül a III. összetétel (7,5% Carbopol 940 tartalommal) nem felel meg. Ezen tabletták kopási vesztesége is a megengedett 1%-os határ fölötti.

A kioldódási görbékből látható, hogy az alkalmazott polimerek miatt a hatóanyagleadás időben elhúzódik. A Carbopol tartalmú tabletták esetében 4 óra alatt a teljes tramadol mennyiség kioldódott, ami nem felel meg egy nyújtott hatású készítménnyel szemben támasztott követelményeknek. A Carbopol mennyiségének növelése hosszabb

3. táblázat. Az előállított tramadol tabletták kopási vesztesége %-ban

Összetétel	Tömegveszteség (%)
I	0,18
II	0,51
III	1,90

hatóanyagleadást biztosít, de vele együtt nő a friabilitás és csökken a szilárdság, valamint a porkeverék préselés közben tapad a bélyegzőkhöz és a présúrhoz. A HPMC-t tartalmazó tabletták kioldódási görbéje majdnem párhuzamosan fut a gyári tablettá kioldódási görbéjével, a teljes hatóanyagleadás 8 óra után következik be.

Következtetések

Figyelembe véve minden minőségi követelményt a vizsgált három összetétel közül, az I-el jelölt, 20% hidroxipropilmetilcellulózt tartalmazó, a legmegfelelőbb nyújtott hatású tramadol tabletták előállítására.

Irodalom

1. Fürst Zsuzsanna (szerk) - *Farmakológia*, Medicina Kiadó, Budapest, 2006.
2. Ozeki T., Yuasa H. – *Controlled release of drug via methylcellulose carboxyvinylpolymer interpolymer complex solid dispersion*, AAPS Pharm Sci Tech., 2005, 6(2):231-236.
3. Siepe S., Lueckel B. – *Strategies for the design of hydrophilic matrix tablets*, Int J Pharm, 1998, 164:1-10.
4. ***Farmacopeea Română, ediția a X-a, Editura Medicală, București, 1993.
5. ***Farmacopeea Română, ediția a X-a, Supliment 2004, Editura Medicală, București, 2005.