

რაბეპრაზოლის ნაწლავში ხსნადი და ქაფწარმომქმნელი ტაბლეტების ფორმულაცია და ტექნოლოგია

რევაზ ზაზაძე¹, გულნარა მიქაია¹, ლაშა ბაკურიძე¹,
დიმიტრი ლაგაზიძე², მანანა ორჯონიკიძე²,
ია წურწუშია¹, ალიოშა ბაკურიძე¹

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი; ²თსსუ, იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტი

აბსტრაქტი

გასტროდუოდენალური დაავადებების ძირითად გამომწვევ მიზეზად ითვლება ჰელიკო-ბაქტერია- *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*).

ჰელიკობაქტერიის ერადიკაციისათვის აქტიურად გამოიყენება სამმაგი თერაპია, ე.წ. „ოქროს სტანდარტი“, რომელიც აერთიანებს ანტიბიოტიკებს და პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორს.

გასტროენტეროლოგიური სამკურნალო საშუალებების მიწოდების ინოვაციურ სისტემებს შორის განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს - ქაფები. ქაფები - მსუბუქი სისტემებია, განსხვავებით მყარი სამკურნალო ფორმებისაგან, ისინი არ გამოილექებიან, პირიქით, იზრდებიან რა მოცულობაში, აქვთ დიდი შეხების ზედაპირი, სრულად ფარავენ ლორწოვან გარსს და აღწევენ მასში. ოქროს სტანდარტის შემადგენელი ინგრედიენტებისაგან შემუშავდა მიზანმიმართული მიწოდების კუჭში ხსნადი და ქაფწარმომქმნელი ტაბლეტები, თუმცადა ანტაციდების საკმაოდ დიდი რაოდენობის შემცველობით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რაბეპრაზოლის ნატრიუმის ნაწლავში ხსნადი და ქაფწარმომქმნელი ტაბლეტების შემადგენლობის განსაზღვრა და ტექნოლოგიის დამუშავება. ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე, მოწოდებულია ქაფწარმომქმნელი ფხვნილის ოპტიმალური კომპოზიცია, როგორც დამხმარე ნივთიერება ქაფწარმომქმნელი ტაბლეტების მომზადებისათვის, შემდეგი შემადგენლობით: ნატრიუმის ლაურილ სულფატი, ლეციტინი და მეტოცელი E6 PLV (0,75:1,25:5) 7%; ქსანტანი და გუარის გუმფისი 1:1 თანაფარდობით - 2%; იზომალტი 10%.

ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე მოწოდებულია რაბეპრაზოლის ნაწლავში ხსნადი და ქაფწარმომქმნელი ტაბლეტ-ბირთვის და გარსწარმომქმნელი კომპოზიციის ფორმულაციები და მათი დამზადების ტექნოლოგიები.

შესწავლილია რაბეპრაზოლის ქაფწარმომქმნელი და ნაწლავში ხსნადი ტაბლეტების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური თვისებები. დადგენილია, რომ მოწოდებული ტექნოლოგია უზრუნველყოფს მისი კეთილხარისხოვნების: გარეგნული სახე, დოზირების სიზუსტე, მექანიკური სიმტკიცე, დაშლადობა, ქაფის წარმოქმნა, მდგრადობა და ა.შ., ოპტიმალურ მახასიათებლებს.

შესწავლილია რაბეპრაზოლის ხსნადობის პროფილი ტაბლეტებიდან pH-ით 1,2 და 6,8. დადგენილია, რომ აფი თითქმის 100%-ით რეზისტენტულია მჟავა არის მიმართ: მჟავა არეში 2 სთ-ის განმავლობაში გამოთავისუფლებული აფის რაოდენობა უმნიშვნელოა და მერყეობს 3%-ის ფარგლებში. აფი სრულად გამოთავისუფლდება 30 წთ-ის განმავლობაში pH 6,8-ის დროს.

გასტროდუოდენალური დაავადებების ძირითად გამომწვევ მიზეზად ითვლება *Helicobacter Pylori*. მისი ერადიკაციისათვის ტრადიციულად რეკომენდებულია სამმაგი თერაპია ე.წ. „ოქროს სტანდარტი“, რომელიც აერთიანებს ორ ანტიბიოტიკს და პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორს.

რაბეპრაზოლი (Rabeprazole) მიეკუთვნება ანტისეკრეტორულ ნივთიერებათა კლასს, რომელიც თრგუნავს კუჭის წვენის სეკრეციას სპეციფიკური H+/K+-ატფ-აზას ინჰიბირებით. დღეისათვის პრეპარატი მოწოდებულია ნაწლავში ხსნადი ტაბლეტებისა და კაფსულების ფორმით [1,2,3,4,5,6,7,8].

გასტროენტეროლოგიური სამკურნალო საშუალებების მიწოდების ინოვაციურ სისტემებს შორის განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს - ქაფები, რომლებიც მყარი სამკურნალო წამლო ფორმებისაგან განსხვავებით, არ გამოილექებიან, პირიქით, იზრდებიან რა მოცულობაში, აქვთ დიდი შეხების ზედაპირი, სრულად ფარავს ლორწოვან გარსს და აღწევენ მასში [9,10,11]. „ოქროს სტანდარტის“ შემადგენელი ინგრედიენტებისაგან, მათ შორის რაბეპრაზოლის ნატრიუმისგან მოწოდებულია მიზანმიმართული მიწოდების კუჭში ხსნადი და ქაფწარმომქმნელი ტაბლეტები, ანტაციდების საკმაოდ დიდი რაოდენობის შემცველობით [11].

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რაბეპრაზოლის ნაწლავში ხსნადი გარსით დაფარული ქაფწარმომქმნელი ტაბლეტების შემადგენლობის განსაზღვრა და ტექნოლოგიის დამუშავება.

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა რაბეპრაზოლ ნატრიუმის ფარმაცევტულის უბსტანცია (Enal Drugs Pvt Ltd. Jeedimetla, India. USP), სახამებლის გლიკოლატ ნატრიუმი, მაგნიუმის სტეარატი, ლიმონის მჟავა და „მოდელური ქაფწარმომქმნელი ფხვნილი“ შემადგენლობით: ნატრიუმის ლაურილ სულფატი, ლეციტინი და მეტოცელი E6 PLV (0,75:1,25:5) 7%; ქსანტანი და გუარის გუმფისი (1:1) თანაფარდობით - 2%; იზომალტი 10% [11].

კვლევის მეთოდები: კვლევის პროცესში გამოყენებულია ფიზიკურ-ქიმიური, ტექნოლო-გიური და ბიოფარმაცევტული მეთოდები [12].

კვლევის შედეგები და მათი განხილვა. კვლევის პირველ ეტაპზე პირდაპირი დაწინების მეთოდით მომზადდა ტაბლეტ - ბირთვების 7 მოდელური კომპოზიცია. ფორმულაციები წარმოდგენილია N1 ცხრილში.

ცხრილი N1

რაბეპრაზოლის ტაბლეტ-ბირთვის საკვლევი კომპოზიციები

N	შემადგენელი კომპონენტების დასახელება	ტაბლეტ-ბირთვის კომპოზიციების შემადგენლობა, მგ						
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
1	რაბეპრაზოლის ნატრიუმი	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
2	მოდელური ქაფწარმომქმნელი ფხვნილი	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
3	სახამებლის გლიკოლატ ნატრიუმი	10,0	10,0	8,0	5,0	10,0	5,0	7,0
4	მაგნიუმის სტეარატი	5,0	3,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
5	მეტოცელი E6 PLV	13,0	15,0	17,0	20,0	15,0	17,0	15,0
6	ლიმონის მჟავა	12,0	12,0	10,0	10,0	10,0	13,0	13,0
7	საერთო მასა	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0

კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური, ბიოფარმაცევტული და ფარმაცოპეული მეთოდებით შეფასდა მიღებული ტაბლეტ-ბირთვის კეთილხარისხოვნება. შედეგები მოყვანილია N2ცხრილში.

ცხრილი N2

რაბეპრაზოლის ტაბლეტ-ბირთვის კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლების განსაზღვრის შედეგები

ტაბლეტ-ბირთვის ფორმულაციები							
მახასიათებლები	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
ტაბლეტის მასა, (მგ) (80,0±10%)	80,0±0,2	80,0±0,3	80,0±0,2	80,0±0,3	80,0±0,4	80,0±0,7	80,0±0,7
რაბეპრაზოლის შემცველობა, %	99,9±0,44	99,7±0,39	99,9±0,45	99,7±0,48	98,8±0,57	99,8±0,51	99,8±0,36
სიმტკიცე გატეხვაზე, (კგ/სმ ²)	5,3±0,53	6,24±0,46	6,5±0,51	7,6±0,49	6,56±0,55	6,4±0,46	7,45±0,52
სიმტკიცე ცვეთაზე, (%) (არა ნაკლებ 97%)	99,39	99,47	99,62	99,81	99,72	99,36	99,79
დაშლადობა, (წთ)	5,8±0,28	7,4±0,32	7,7±0,31	7,9±0,25	7,2±0,34	7,3±0,30	8,6±0,27

კვლევის შემდეგ ეტაპზე შესწავლილი იქნა ტაბლეტ - ბირთვის შვიდივე კომპოზიციის ქაფწარმოქმნის უნარი, (pH 6,8) -ის პირობებში. შედეგები მოცემულია N3ცხრილში.

ცხრილი N3

რაბეპრაზოლის ტაბლეტ-ბირთვის კომპოზიციების ქაფწარმოქმნის უნარის

შესწავლის შედეგები(pH – 6,8)

N	მახასიათებლები	ფორმულაციები						
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
1	ქაფწარმოქმნის დაწყების დრო, (არაუმეტეს 5 წთ)	3,43	3,25	3,35	2,43	3,10	3,5	2,98
2	ქაფისმოცულობა, მლ. (არანაკლებ 45 მლ)	47,24	50,13	48,3	56,8	54,2	43,8	52,8
3	ქაფის ნახევრად დაშლის დრო, წთ. (არანაკლებ 40 წთ)	42,58	47,5	45,6	57,4	55,1	39,9	53,7

რაბეპრაზოლის ტაბლეტ-ბირთვის ხარისხის განმსაზღვრელი მაჩვენებლების მიხედვით ოპტიმალურ შემადგენლობად მიჩნეულია F4 ფორმულაცია (ცხრილი N3).

შემდგომში შეირჩა გარსწარმოქმნელი კომპოზიციის შემადგენლობა და რაბეპრაზოლის ტაბლეტ-ბირთვის გარსით დაფარვის ტექნოლოგიური პირობები. პარამეტრები მოცემულია ცხრილში (N4).

ცხრილი N4

რაბეპრაზოლის ტაბლეტ-ბირთვის ნაწლავში ხსნადი გარსით დაფარვის ტექნოლოგიური პარამეტრები

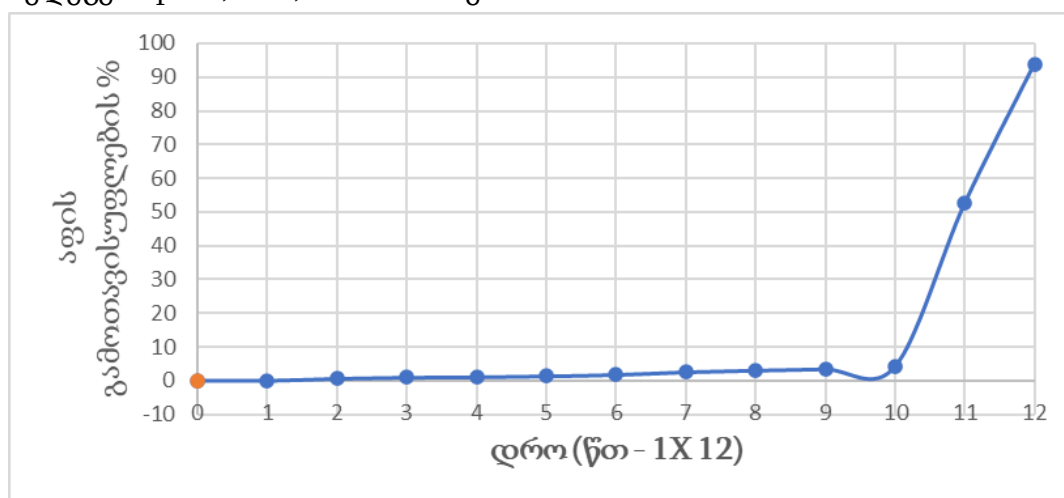
გარსწარმოქმნელი კომპოზიციის შემადგენლობა		რაბეპრაზოლის ტაბლეტ-ბირთვის გარსით დაფარვის ტექნოლოგიური პარამეტრები	
დასახელება	რაოდ-ბა, %	პარამეტრები	მნიშვნელობები
აცეტილფტალილ ცელულოზა	6,0	ტემპერატურა, °C	30-40
ტიტანის ორჟანგი	2,6	სუსპენზიის გაფრქვევის სიჩქარე, გ/წთ	5-10
აცეტონი	59,4	სუსპენზიის გაფრქვევის დრო, წთ	45-50
იზოპროპილის სპირტი	30,0	სადრაჟირებო ქვაბის ბრუნვის სიჩქარე, ბრ/წთ	6-10
		შრობის დრო, წთ	10

ცხრილში (N5) მოცემულია რაბეპრაზოლის ნაწლავში ხსნადი და ქაფწარმოქმნელი ტაბლეტების კუჭის მჟავა არის რეზისტენტობაზე გამოცდის შედეგები.

რაბეპრაზოლის ნაწლავში ხსნადი და ქაფწარმომქმნელი ტაბლეტების კუჭის მჟავა არის რეზისტენტობაზე გამოცდის შედეგები

მახასიათებელი/ფორმულაციის N	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
რეზისტენტობა მჟავის მიმართ, (%)	98,7	97,9	98,1	100	96,8	97,4	99,9
დაშლადობა 0,1N HCl	-	-	-	-	-	-	-

N1 სურათზე ასახულია რაბეპრაზოლის F4 ფორმულაციის ნაწლავში ხსნადი გარსით დაფარული ქაფწარმომქმნელი ტაბლეტების გამოთავისუფლების შესწავლის შედეგები pH 1,2 – 6,8-ის პირობებში.



სურათი N1. რაბეპრაზოლის გამოთავისუფლება ნაწლავში ხსნადი გარსით დაფარული ტაბლეტებისგან, pH 1,2 – 6,8.

შენიშვნა: 120 წთ-ის განმავლობაში pH=1,2-ს (სურ.2, 1-10; 2სთ-ის შემდეგ pH= 6,8-ს).

მოყვანილი მონაცემებიდან (ცხრილი N5; სურ. N1) ჩანს, რომ შერჩეული N4 ფორმულაციით მომზადებული ტაბლეტები თითქმის 100%-ით რეზისტენტულია მჟავა არის მიმართ და სრულად გამოთავისუფლდება 30 წთ-ის განმავლობაში pH 6,8-ის დროს.

დასკვნები:

- ტექნოლოგიური და ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე მოწოდებულია რაბეპრაზოლის ნაწლავში ხსნადი, ქაფწარმომქმნელი ტაბლეტების ოპტიმალური კომპოზიცია და ტექნოლოგია. ქაფწარმომქმნელ აგენტად გამოყენებულია „მოდელური ქაფწარმომქმნელი ფხვნილი“, რომელიც უზრუნველყოფს მაღალი ხარისხის, დიდი მოცულობის და მდგრადი ქაფის წარმოქმნას.
- შესწავლილია რაბეპრაზოლის ქაფწარმომქმნელი და ნაწლავში ხსნადი ტაბლეტების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური თვისებები. დადგენილია, რომ მოწოდებული ტექნოლოგია უზრუნველყოფს მისი კეთილხარისხოვნების: გარეგნული სახე,

დოზირების სიზუსტე, მექანიკური სიმტკიცე, დაშლადობა, ქაფის წარმოქმნა, მდგრადობა და ა.შ., ოპტიმალურ მახასიათებლებს.

- შესწავლილია რაბეპრაზოლის ხსნადობის პროფილი ტაბლეტებიდან pH-ით 1,2 და 6,8-ს შემთხვევაში. დადგენილია, რომ აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტი (აფი) თითქმის 100%-ით რეზისტენტულია მჟავა არის მიმართ: მჟავა არემი 2 სთ-ის განმავლობაში გამოთავისუფლებული აფის რაოდენობა უმნიშვნელოა და მერყეობს 3%-ის ფარგლებში. აფი სრულად გამოთავისუფლდება 30 წთ-ის განმავლობაში pH 6,8-ის დროს.

ლიტერატურა:

1. Assaad, S., Chaaban, R., Tannous, F. *et al.* Dietary habits and *Helicobacter pylori* infection: a cross sectional study at a Lebanese hospital. *BMC Gastroenterol* 18, 48 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0775-1>
2. Zhu Y, Zhou X, Wu J, Su J, Zhang G. Risk Factors and Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Persistent High Incidence Area of Gastric Carcinoma in Yangzhong City. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:481365. doi: 10.1155/2014/481365.
3. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Future Microbiol*. 2010 Apr;5(4):639-48. doi: 10.2217/fmb.10.25. PMID: 20353303.
4. Tsay FW, Hsu PI. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci*. 2018 Aug 29;25(1):65.
5. Jorge Morcillo Muñoz, William Otero Regino, Martín Gómez Zuleta, How can *Helicobacter pylori* eradication therapies be improved? *Rev Col Gastroenterol* vol. 33 n o.4 Bogotá Oct./ Dec. 2018
6. Enzo Lerardi, Giuseppe Losurdo, Rosa Federica La Fortezza, Mariabatrice Principi, Michele Barone, Alfredo Di Leo //Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 14;25(34):5097-5104.
7. Yi Hu, Yin Zhu* and Nong-Hua Lu* // Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 05 May 2017 .
8. Verma A, Dubey J, Hegde RR, Rastogi V, Pandit JK. *Helicobacter pylori*: past, current and future treatment strategies with gastroretentive drug delivery systems. *J Drug Target*. 2016 Dec; 24(10):897-915. doi: 10.3109/1061186X.2016.1171326.
9. Veerapandian Chandrasekar, John Swamy Gabriela, K. Kannan and A. Sangamithra. Effect of foaming agent concentration and drying temperature on physicochemical and antimicrobial properties of foam mat dried powder. *Asian J. Dairy & Food Res.*, 34 (1) 2015: 39-43
10. Zazadze R., Bakuridze L., Chavelashvili L., Gongadze N., Bakuridze A. DEVELOPMENT OF FORMULATION AND TECHNOLOGY OF FOAMING AGENT FROM MASTIC (*PISTACIA LENTISCUS* L.) GUM. *Georgian Medical News*. 2022.
11. REVAZ ZAZADZE, LASHA BAKURIDZE, DALI BERASHVILI, ALIOSHA BAKURIDZE. DETERMINATION OF STOMACH SOLUBLE AND FOAMING RABEPRAZOLE AND METRONIDAZOLE TABLETS FOR-MULATION. *Experimental & Clinical Medicine*. 2022.

12. რევაზ ზაზაძე. „Helicobacter Pylori-ის ერადიკაციის „ოქროსსტანდარტისა“ და დანამასტაკის გუმფისისაგან მიზანმიმართული მიწოდების და ქაფწარმომქმნელი ტაბლეტების შემუშავება“. დისერტაცია ფარმაციის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად. თბილისი 2022 წელი 194გვ.

Formulation and technology of Enteric and Foam-forming Rabeprazole tablets.

Revaz Zazadze¹, Gulnara Mikaia¹, Lasha Bakuridze¹, Dimitri Lagazidze²,

Manana Orjonikidze², Ia Tsurtsunia¹, Aliosha Bakuridze¹

¹Pharmaceutical Technology Department at Tbilisi State Medical University

²TSMU Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochemistry

Abstract

Helicobacter pylori (H. pylori) is considered the main cause of gastroduodenal diseases. For the eradication of Helicobacter, triple therapy is actively used, the so-called "Gold standard", which combines antibiotics and proton pump inhibitors.

Among the innovative delivery systems for the gastroenterological drug formulations foams appear to be of particular interest. Foams are light systems. Unlike solid medication forms, they are not simply deposited in the gastrointestinal mucosa, on the contrary, they grow in volume, have a large contact surface, completely cover the mucous membrane, and penetrate it. Targeted delivery, enteric-soluble and foam-forming tablets have been developed from the "Gold standard" ingredients with a significant amount of antacids.

The study aimed to determine the composition of enteric-coated and foam-forming rabeprazole sodium tablets and process their technology.

Based on biopharmaceutical research, the optimal composition of foam-forming powder has been formulated as an auxiliary substance for the preparation of foam-forming tablets, with the following composition: sodium lauryl sulfate, lecithin, and METHOCEL™ E6 PLV (0.75:1.25:5) 7%, Xanthan, and guar gum in a ratio of 1:1 - 2%, Isomalt 10%.

Based on biopharmaceutical studies, the formulations of enteric-soluble and foam-forming core, tablet coating composition, and manufacturing technology of rabeprazole have been drawn up.

The physical, chemical, and technological properties of foam-forming and enteric-coated rabeprazole tablets have been studied. And, we have ascertained that the technology applied for their manufacturing meets the quality requirements of this medication: its appearance, dosing accuracy, mechanical strength, solubility, foaming, stability, etc.

The dissolution profile of rabeprazole tablets, generated at pH 1.2 and 6.8, has been studied. We have ascertained that Active Pharmaceutical Ingredient (API) is almost 100% resistant to the acidic environment: the amount of API released during 2 hours in the acid area is insignificant and varies within 3%. The API of the tablet is completely released within 30 min at pH 6.