

Celiuliozės darinių taikymo baltyminės kilmės vaistų pernašai per os tyrimai

J. Kazlauskė, J. Liesienė

Kauno technologijos universitetas,
Radvilėnų pl. 19, LT-50254 Kaunas, Lietuva
El. paštas jolies@ktu.lt

crossref <http://dx.doi.org/10.5755/j01.ct.57.1-2.551>

Gauta 2011 m. gegužės 25 d.; priimta spaudai 2011 m. birželio 15 d.

Tirtas vandenyje netirpaus katijoninio celiuliozės nešiklio – DEAE-Granocel – panaudojimas tabletėms su baltyminės kilmės modeliniu vaistu gauti. Nustatyta, kad pagaminti nešikliai pasižymi labai aukšta baltymo (jaučio serumo albumino) sorbcija (iki 815 mg/g). Baltymo atsipalaidavimo iš DEAE-Granocel nešiklio greičiui turėjo įtakos džiovavimo sąlygos. Iš liofilizuoto nešiklio su adsorbuotu baltymu suformuotos skrandžio terpei atsparios tabletės, naudojant hidroksietilceliuliozę ir magnio stearatą. Magnio stearato priedas lėmė tablečių erozijos modelinėse skrandžio sultyse sumažėjimą dėl polimerinio karkaso sutvirtinimo rūgštinėje terpėje susidariusia stearino rūgštimi. Pagamintos tabletės su skirtingomis pagalbinėmis medžiagomis. Atlikus atsipalaidavimo tyrimus modelinėse skrandžio ir žarnyno terpėse nustatyta, kad ilgiausiai baltymo atsipalaidavimas vyko iš tablečių, kuriose pagalbinėmis medžiagomis naudota hidroksietilceliuliozė, magnio stearatas ir laktozė.

Įvadas

Farmacijoje vartojamos įvairios vaistinės formos: tabletės, kapsulės, injekcijos, žvakutės, pleistrai. Tačiau kai kurių vaistų atveju įprastos pernašos formos neužtikrina reikalingo veiksmingumo. Su tokia problema susiduriama gaminant baltyminės kilmės vaistus. Jie dėl atrankaus bei stipraus poveikio žmogaus organizmui vis dažniau pasirenkami daugeliui ligų gydyti. Tokie vaistai sukelia mažiau šalutinių poveikių ir gydo ligas, ne tik jų simptomus. Tačiau baltyminės kilmės junginiai gana sunkiai prasišverbia pro gleivinių paviršius bei biologines membranas, yra lengvai suardomi, greitai suskaldomi virškinamajame trakte, be to, juos sunku labai tiksliai dozuoti. Baltyminės kilmės vaistai dažniausiai naudojami injekcijų forma, kad vaistas tiesiogiai patektų į sisteminę kraujotaką ir būtų galima kontroliuoti jo koncentraciją plazmoje [1]. Tačiau ši forma pacientams yra mažiau priimtina, nėra patogi, gali sukelti infekciją ir neretai netgi yra skausminga. Vykdomi intensyvūs tyrimai, siekiant suteikti baltyminės kilmės vaistams kitokią vaistinę formą. Viena plačiausiai taikomų ir pacientams priimtinių vaistinių formų – tai per os vartojamos tabletės bei kapsulės. Tačiau vis dar yra daug neišspręstų problemų: kaip išvengti virškinamojo trakto proteolitinių fermentų poveikio, kaip padidinti žarnyno epitelio pralaidumą hidrofilinėms baltymų makromolekulėms.

Biologinės kilmės vaistinių junginių pernašos per os tyrimai vykdomi šiomis kryptimis [2]:

- naujų funkcijų grupių prijungimas prie baltymo makromolekulių, siekiant padidinti jų lipofiliškumą;
- baltymų makromolekulių fizikinių cheminių savybių modifikavimas, siekiant padidinti jų skvarbą per žarnyno sienelės;
- nešiklių, kurie užtikrintų baltyminių junginių apsaugą nuo fermentų skrandyje bei jų atpalai-

davimą žarnyne, paieška.

Šiame darbe tirta, ar baltyminės kilmės vaistų pernašai tikslinga panaudoti celiuliozės nešiklius. Celiuliozė yra gamtinis polimeras, inertiškas, biosuderinamas su baltymais, turi didelį savitąjį paviršių. Svarbu tai, kad celiuliozės nešikliai žmogaus virškinamajame trakte nesu- yra ir pasišalina iš organizmo nepakitę.

Darbo tikslas – gauti skrandžio terpei atsparias modifikuoto (pailginto) atpalaidavimo tabletes su nešiklyje imobilizuotu baltymu ir ištirti baltymo atsipalaidavimą modelinėje žarnyno terpėje.

Naudotos medžiagos ir tyrimų metodika

MEDŽIAGOS. Hidroksietilceliuliozė (HEC), turinti 32 % prijungto etileno oksido, pagaminta Polimersintez, Rusija. Nešiklis DEAE-Granocel yra katijoninė celiuliozė, turinti dietilaminoetil (DEAE) pakaitą. Šis nešiklis turi vidutinio bazingumo ir silpnai bazinių aminogrupių ($N = 0,9 \%$, pakeitimo laipsnis 0,11), susintetintas Kauno technologijos universiteto Organinės technologijos katedroje [3]. Druskos rūgštis, dinatrio hidrofosfatas, natrio dihidrofosfatas, gauti iš Merck, Vokietija; natrio hidroksidas, natrio chloridas, sulfato rūgštis, *N*-chloretil-*N,N*-dietilamino hidrochloridas ir bevandenė laktozė – iš Fluka, Vokietija. 1-Chlor-2,3-epoksiopropanas, natrio boro hidridas, vario sulfatas, seleno dioksidas, kalio sulfatas, stearino rūgštis, magnio stearatas, jaučio serumo albuminas ir Bredfordo reagentas (Brilliant Blue G dažas fosforo rūgštyje ir metanolyje) įsigyti iš Sigma-Aldrich, Vokietija. Acetonas ir amoniakinis vanduo iš Poch SA, Lenkija.

JAUČIO SERUMO ALBUMINO (JSA) KONCENTRACIJOS NUSTATYMAS. JSA koncentracija nustatoma, matuojant tirpalų UV spindulių sugertį spektrofotometru GENESYS 8 (Anglija), kvarcinės kiuvetės storis $10 \pm 0,1$ mm, esant bangos ilgiui 280 nm ir naudojantis

gradavimo grafikais. Esant mažoms koncentracijoms (0,001–1,400 mg/ml) naudojamas Bredfordo reagentas [4]. Metodas yra pagrįstas kompleksu tarp dažo Brilliant Blue G ir baltymo tirpale sudarymu. Koncentracija nustatoma esant bangos ilgiui 595 nm.

JSA ADSORBCIJOS CELIULIOZĖS NEŠIKLIAIS KINETIKA. Paruošiamas JSA 3 mg/ml tirpalas 0,005 mol/l fosfatiniame buferyje (pH 7). 1 g celiuliozės nešiklio, pasverto 0,0001 g tikslumu, užpilamas 30 ml baltymo tirpalo. Dispersija maišoma maišykle kambario temperatūroje, periodiškai (spektrofotometriškai) nustatoma likusi JSA koncentracija tirpale, kol koncentracija nebekinta.

JSA ADSORBCIJA CELIULIOZĖS NEŠIKLIAIS. Pasveriamas 1 g celiuliozės nešiklio 0,0001 g tikslumu. Nešiklis užpilamas 30 ml nustatytos koncentracijos JSA tirpalu 0,005 mol/l fosfatiniame buferyje (pH 7), kuriame yra 0,1 mol/l NaCl. Dispersija maišoma maišykle 3 h. Po adsorbcijos tirpalas nufiltruojamas per stiklinį filtrą. Išmatavus filtrato optinį tankį, apskaičiuojamas adsorbuotas baltymo kiekis.

JSA ATSPALDAVIMO IŠ CELIULIOZĖS NEŠIKLIŲ NUSTATYMAS. Jaučio serumo albumino atspalaidavimo iš celiuliozės darinių tyrimas vykdomas *Erweka DT-D* (Vokietija) tipo tirpintuve, $37 \pm 0,2$ °C temperatūroje, maišant. Terpės paruoštos remiantis Europos Farmakopėja: modelinę skrandžio terpę sudaro 0,1 mol/l HCl tirpalas, pH 1, žarnyno – 0,05 mol/l fosfatinis buferis, pH 6,8. Terpės tūris – 500 ml. Maišyklės sukimosi greitis – 100 aps./min. Periodiškai spektrofotometriškai nustatoma JSA koncentracija filtrate.

JSA atspalaidavimo iš tablečių greičio tyrimas atliekamas analogiškai.

TABLEČIŲ PRESAVIMAS LABORATORINĖMIS SĄLYGOMIS. Tabletės gaminamos tiesioginio presavimo būdu. Tablečių sudėtis: liofilizuotas nešiklis DEAE-Granocel su adsorbuotu JSA (liofilizuota -85 °C, *Christ ALPHA 2-4 LSC*), magnio stearatas, HEC ir laktozė. Tabletuojami milteliai susmulkinami ir atsijojami nuo stambių dalelių ir dulkių per 5 sietų rinkinį, kurių angelių skersmenys 3 mm; 2 mm; 1 mm; 0,5 mm; 0,2 mm. Atitinkami veikliosios ir pagalbinių medžiagų kiekiai sumaišomi iki tolygios masės. Paruošta tabletuojamoji masė presuojama smūginio presu – *Carl Zeiss Jena* (Vokietija). Presavimo jėga 5 t/cm².

TABLEČIŲ KOKYBĖS ĮVERTINIMAS. Tablečių kokybė vertinta atsižvelgiant į pagrindinius tablečių kokybės reikalavimus [5]. Tablečių aukščiui ir skersmeniui nustatyti parenkama 20 tablečių, išmatuojama slankmačiu. Leistina aukščio paklaida yra $\pm 0,5$ mm, skersmens $\pm 0,2$ mm. Tablečių masės vienodumui nustatyti imama 20 tablečių, kurios turi būti taisyklingos formos, lygiais kraštais, švelnaus ir vienalyčio paviršiaus. Galimi šie

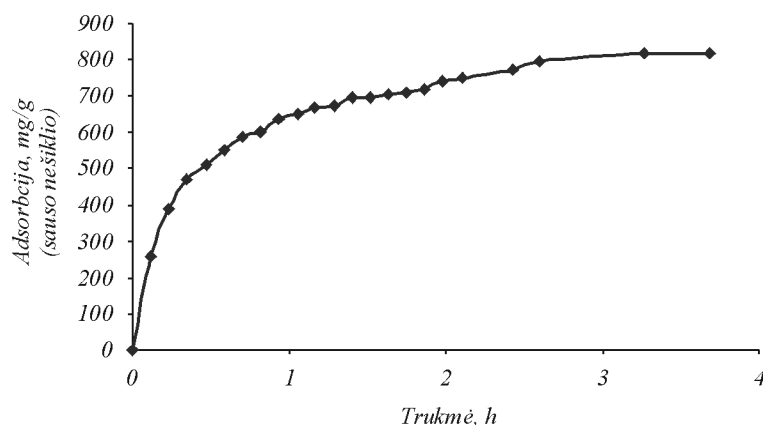
nukrypimai: ± 5 % – kurių masė 0,3 g ir didesnė. Atsparumas nusitrynimui patikrinamas friabiliatoriumi (*Erweka-TM*, Vokietija). Pasveriamas 10 tablečių nuo jų nuvalius dulkes, sudedamos į prietaiso būgną. Bandymo trukmė 5 min. Paskui tabletės, vėl nuvalius dulkes, pasveriamos. Atsparumas nusitrynimui turi būti ne mažesnis kaip 97 %. Mechaninis tvirtumas patikrinamas, numetus tabletę ant kieto pagrindo iš vieno metro aukščio. Tabletė neturi suskilti. Tablečių erozija nustatyta gravimetriškai. Tablečių likučiai, pašalinti iš modelinės skrandžio terpės, džiovinami kambario temperatūroje. Erozija apskaičiuojama įvertinant tablečių masės pokyčius prieš tirpumo testo atlikimą ir po jo. Tablečių brinkimas nustatomas tam tikrais laiko intervalais sveriant tabletes, esančias modelinėje skrandžio ar žarnyno terpėje ($37 \pm 0,2$ °C, 100 aps./min), ir apskaičiuojamas išbrinkusios tabletės ir jos pradinės masių skirtumas.

IR SPEKTRAI. IR spektrai registruojami *FT-IR* spektrometru (*Perkin Elmer Spectrum GX*, JAV). Skiriamoji geba 1 cm⁻¹, nuskaitymo greitis 0,2 cm/s, nuskaitymų skaičius – 16 kartų. Prietaiso matavimo diapazonas apima artimąją, vidurinę ir tolimąją IR sritis (10000–30 cm⁻¹). Pralaidumo spektrams užrašyti ruošiamos tabletės: 1–2 mg susmulkinto pavyzdžio sumaišoma su 200 mg kalio bromido ir presuojamos tabletės vakuuminėje presformoje. Duomenys kaupiami ir apdorojami kompiuteriu. Jiems apdoroti naudojama programa *Spectrum*.

Rezultatai ir jų aptarimas

Siekiant apsaugoti baltymines kilmės vaistus nuo hidrolizės virškinamajame trakte, jie adsorbuojami ant įvairių nešiklių. Parenkant nešiklius, svarbu, kad jų sorbcinė geba būtų didelė, tačiau baltymo ir nešiklio ryšys neturi būti pernelyg stiprus, tam, kad baltymas gebėtų atspalaiduoti nuo nešiklio žarnyne. Nešiklių sorbcines charakteristikas geriausiai atspindi sorbcijos izotermės, iš kurių galima apskaičiuoti didžiausią sorbcinę gebą bei sorbento–sorbato komplekso disociacijos konstantą. Parinkus tinkamą nešiklį, galima formuoti tam tikras farmacinės formas. Darbo tikslas – suformuoti skrandžio terpei atsparias prailginto veikimo tabletes, naudojant celiuliozės darinius.

JSA ADSORBCIJOS CELIULIOZĖS NEŠIKLIAIS KINETIKA. Siekiant nustatyti, kiek laiko vyksta albumino adsorbcija celiuliozės nešikliais, buvo atlikti adsorbcijos priklausomumo nuo trukmės tyrimai. Darbui, kaip modelinis baltyminis junginys, pasirinktas JSA. Adsorbcija vyksta jonų mainų principu. Albumino adsorbcijos celiuliozės nešikliais greitis kinta laike: iš pradžių sorbcija vyksta labai greitai, po to sulėtėja. Po 1 h nešiklis DEAE-Granocel adsorbavo 650 mg baltymo 1 g sauso nešiklio, po to sorbcija sulėtėja ir po 3 h pasiekiamas didžiausias adsorbcija – 815 mg/g (1 pav.).

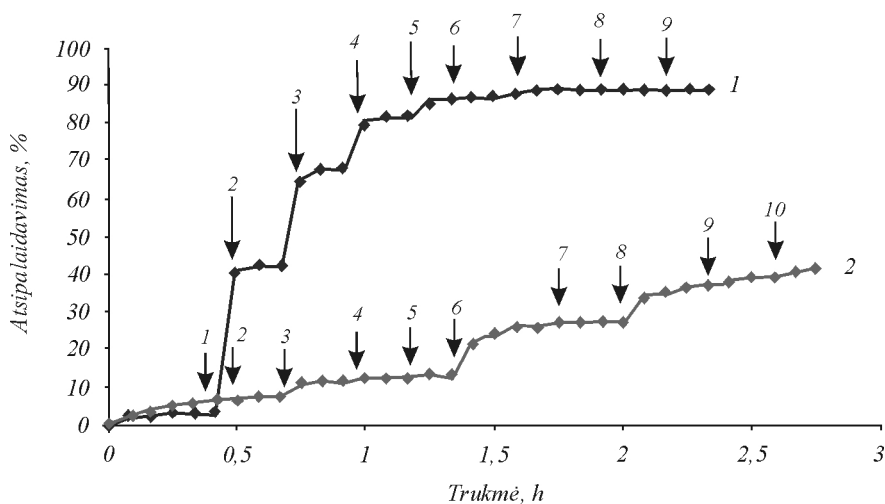


1 pav. JSA adsorbicijos DEAE-Granocel nešikliu priklausomumas nuo trukmės. Sorbcija vykdyta 0,005 mol/l fosfatiniame buferyje, pH 7

Kadangi sorbcija vykdyta mažos joninės jėgos tirpale (50 mmol/l fosfatiniame buferyje), tikėtina, kad dalis baltymo yra adsorbuota baltymas–baltymas ryšiais (t. y. dėl elektrostatinės sąveikos).

JSA ATSIPALDAVIMO IŠ DEAE-GRANOCEL NEŠIKLIO TYRIMAS. Nešiklis su sorbuotu baltymu buvo liofilizuotas. Tirta liofilizuoto ir drėgno celiuliozės nešiklio įtaka baltymo atsipalaidavimui iš nešiklio modelinėje žarnyno terpėje, esant $37 \pm 0,2$ °C temperatūrai, periodiškai nustatant baltymo koncentraciją filtrate. Tirpalo joninė jėga didinta periodiškai įdedant po 0,1 mol/l NaCl. Pastebėta, kad nešiklio paruošimo būdas, šiuo

atveju – džiovinimas, turi didelę įtaką JSA atsipalaidavimui. Iš duomenų (2 pav., 2) matyti, kad iš liofilizuoto nešiklio modelinėje žarnyno terpėje adsorbuoto baltymo atsipalaidavimas per 3 h siekė tik iki 45 %. Iš drėgno sorbento (2 pav., 1) atsipalaidavimo greitis žarnyne yra didelis – per pirmąją valandą atsipalaiduoja iki 90 % JSA. Nešiklio paruošimo būdas suteikia galimybę reguliuoti vaistinio junginio atsipalaidavimo greitį, atsižvelgiant į būsimos farmacinės formos paskirtį. Kai vaistai turi veikti pakankamai greitai, reikia greito vaistinio junginio atpalaidavimo. Sergant tam tikromis lėtinėmis ligomis, pageidautinas prailgintas vaistinio junginio poveikis organizmui.



2 pav. JSA atsipalaidavimas iš DEAE-Granocel nešiklio modelinėje žarnyno terpėje, kai nešiklis su adsorbuotu baltymu: 1 – nedžiovintas; 2 – liofilizuotas. Skaičiai nuo 1 iki 10 parodo kaskart didinamą NaCl koncentraciją nuo 0,1 iki 1 mol/l

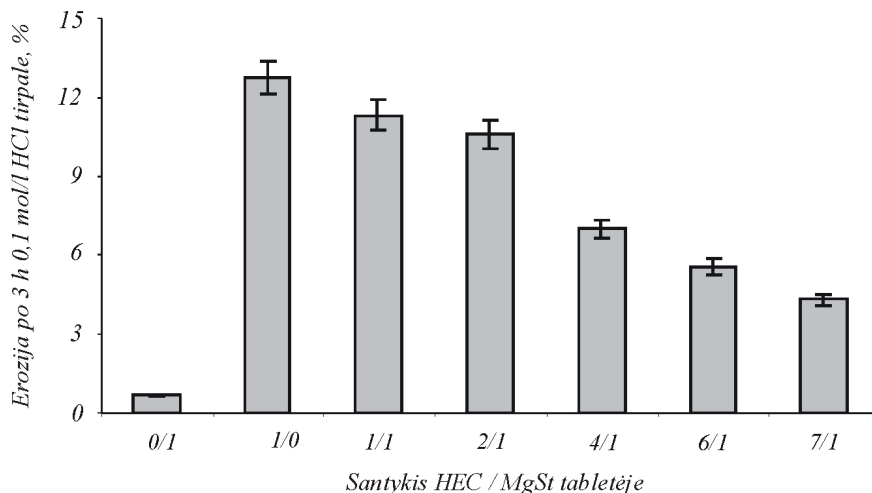
SKRANDŽIO TERPEI ATSPARIŲ TABLEČIŲ PARGRINDO GAVIMAS, NAUDOJANT VANDENYJE TIRPIUS CELIULIOZĖS DARINIUS. J. Matulionienė ir kt. [6], tirdami tablečių formavimą su vandenyje tirpia HEC, nustatė, kad šis celiuliozės darinys su magnio stearatu (MgSt) skrandžio terpėje sudaro netirpius junginius, kurie apsaugo tabletes nuo suirimo skrandyje. Šiame darbe, siekiant gauti skrandžio terpėje neišsijusias tabletes, išnaudotas

minėtas reiškinys ir formuotos tabletės su magnio stearatu ir vandenyje tirpia HEC, imant įvairias jų masės santykius: 0 : 1, 1 : 0, 1 : 1, 1 : 4, 1 : 6, 1 : 7.

Gautos tabletės, kurios mechaninėmis charakteristikomis atitiko farmakopėjinius reikalavimus. Tablečių atsparumas nusitrynimui sudarė 97,7 %, jos buvo mechaniškai tvirtos.

Ištirus tablečių stabilumą modelinėje skrandžio terpėje per 3 h, pastebėta, kad stabilumas priklauso nuo sudėties, labiausiai nuo HEC kiekio. Atlikus tablečių erozijos tyrimus, nustatyta, kad tablečių, gautų tik iš HEC, erozija buvo didžiausia 12 %, o kintant HEC / MgSt

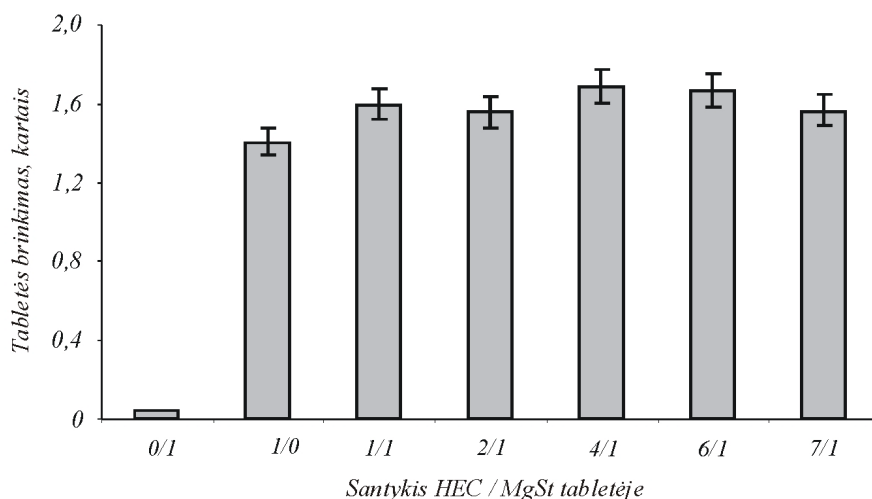
santykiui tabletėse nuo 1/1 iki 1/7 erozija atitinkamai mažėja iki 5 % (3 pav.). Stabilumu pasižymi tabletės, kuriose tirpios hidroksietilceliuliozės masės santykis su magnio stearatu sudarė 7.



3 pav. Tablečių erozija modelinėje skrandžio terpėje per 3 h, esant skirtingam HEC / MgSt masių santykiui

Nustačius tablečių brinkimą, pastebėta, kad esant skirtingam HEC kiekiui tabletėje brinkimas vyko panašiai ir buvo iki 1,6 karto didesnis, palyginus su tabletėmis, gautomis tik iš magnio stearato, kurios praktiškai nebrinko (4 pav.). Tabletės be HEC nėra geriausias pasirinkimas, per mažas brinkimas nepageidaujamas, nes gali

pernelyg stipriai inhibuoti vaistinio junginio atsipalaidavimą iš farmacinės formos. Polimero panaudojimas padeda to išvengti ir tokiu būdu gauti pageidaujamą atsipalaidavimo greitį. Tolesnis HEC / MgSt santykio didinimas per 7/1 didelės įtakos tablečių brinkimui neturėjo.



4 pav. Tablečių brinkimas modelinėje skrandžio terpėje (HEC / MgSt masių santykio įtaka tablečių brinkimui)

Nors tabletės iš MgSt pasižymi mažiausia erozija (iki 1 %) ir brinkimu modelinėje skrandžio terpėje, norint gauti modifikuoto veikimo farmacines formas susiduriama su tam tikromis problemomis, kaip pernelyg lėtas vaistinės medžiagos atsipalaidavimas virškinamajame trakte, vaistinės medžiagos didžiosios dalies pasišalinimas iš organizmo neįvykus jos atsipalaidavimui iš far-

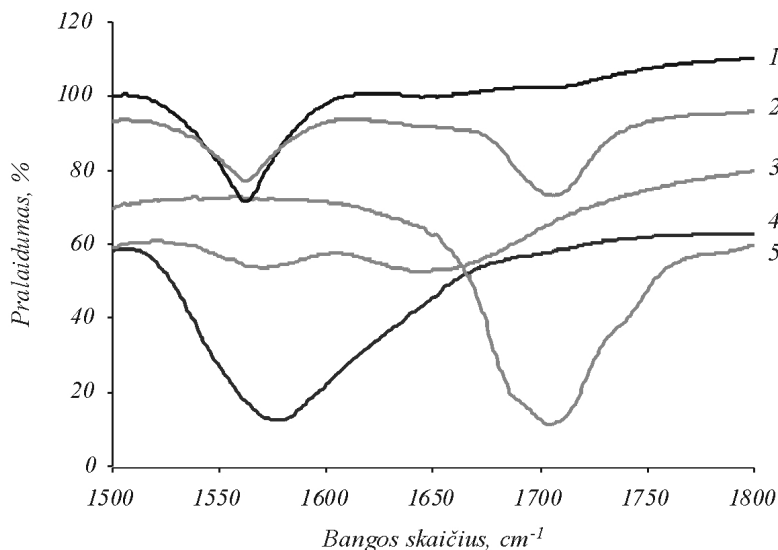
macinės formos. Tuo remiantis, tolesniems tyrimams naudotos tabletės gautos iš MgSt ir HEC.

Modelinėje skrandžio terpėje per 3 h (įvairių MgSt ir HEC masių santykių) tabletės nesuiro, tuo tarpu modelinėje žarnyno terpėje irimo procesas vyko kur kas sparčiau (lyginta sausų tablečių likučių masė prieš bandymą ir po jo). Manoma, kad modelinėje skrandžio

terpėje vyksta HCl sąveika su tabletėse esančiu magnio stearatu, susidarant stearino rūgščiai. Stearino rūgštis padengia polimerinį karkasą, šitaip sulaikydama jo tirpimą.

Siekiant ištirti minėtą sąveiką atlikta tablečių IR spektrinė analizė. IR spektrai (5 pav.) buvo registruoti išoriniam ir vidiniam tablečių sluoksniui, paimtam po

bandymo modelinėje skrandžio terpėje, taip pat HEC, MgSt ir stearino rūgščiai. MgSt miltelių IR spektre matyti jam būdinga smailė ties 1570 cm^{-1} . Visi supresuotų HEC ir MgSt tablečių spektrai buvo identiški jų miltelių spektrams, vadinasi presavimo jėga neturėjo įtakos šioms medžiagoms.



5 pav. Tablečių vidinio (1) ir išorinio (2) sluoksnio (po 3 h, 0,1 mol/l HCl tirpale), HEC (3), magnio stearato (4) ir stearino rūgšties (5) IR spektrai

Užregistravus išorinio tablečių sluoksnio (tabletės imtos atlikus tirpumo testą 0,1 mol/l HCl tirpale, 3 h) IR spektrą pastebėtas MgSt smailės intensyvumo sumažėjimas, palyginti su tabletės vidinio sluoksnio spektru, ir atsirado iki tol nebuvo nauja smailė, kurios nematyti ištyrus vidinį tablečių sluoksnį. Naujoji smailė ties 1700 cm^{-1} atitinka stearino rūgščiai būdingą smailę, tai liudija, kad MgSt virto stearino rūgštimi modelinėje skrandžio terpėje. Iš pateiktų rezultatų galima teigti, kad tabletei brinkstant susidariusiose mikroporose vyksta fizikinė cheminė sąveika. Tabletėse esant MgSt, pakito hidroksietilceliuliozės savybės – sumažėjo tablečių erozija modelinėje skrandžio terpėje, t. y. jų irimas dėl išoriniame sluoksnyje susidariusios vandenyje netirpios stearino rūgšties.

TABLEČIŲ FORMAVIMAS IR JŲ MECHANINĖS SAVYBĖS. Tabletės buvo formuotos tiesioginio presavi-

mo būdu. Tai procesas, kai presuojami negranuluoti milteliai. Vienas privalumų – atliekama mažiau operacijų, išvengiama galimo didesnio mikrobino užterštumo. Presuojami milteliai turi turėti tinkamas technologines savybes: frakcinę dalelių sudėtį, birumą, drėgnį, plastiškumą. Šie rodikliai lemia suberiamąją masę, o slėgimo metu – dozavimo tikslumą. Jei vaistinės medžiagos yra mažai, dedamos pagalbinės medžiagos, kurios suteikia tabletuojamajai masei būtinas technologines savybes.

Tolesniems tyrimams naudotas didelės adsorbcinės gebos nešiklis DEAE-Granocel su adsorbuotu JSA (815 mg/g). Prieš tabletuojant, nešiklis buvo liofilizuotas $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Tabletėms formuoti naudotos pagalbinės medžiagos: užpildai – laktozė, mažinančios lipnumą – magnio stearatas, prailginančios vaistinio junginio atsipalaidavimą – HEC. Pagalbinių medžiagų dėta apie 10 %. Tablečių sudėtis pateikta lentelėje.

Lentelė. Tablečių sudėtis

Variantas	HEC, g	Magnio stearatas, g	Laktozė, g	DEAE-Granocel su sorbuotu baltymu	
				DEAE-Granocel, g	JSA, g
1	0,035	0	0,035	0,165	0,135
2	0	0,005	0,035	0,165	0,135
3	0,035	0,005	0,035	0,165	0,135

Pagrindiniai technologinio proceso etapai :

- žaliavų paruošimas (džiovinimas, sijojimas, svėrimas);
- miltelių sumaišymas;
- miltelių presavimas;
- gautų tablečių kokybės įvertinimas.

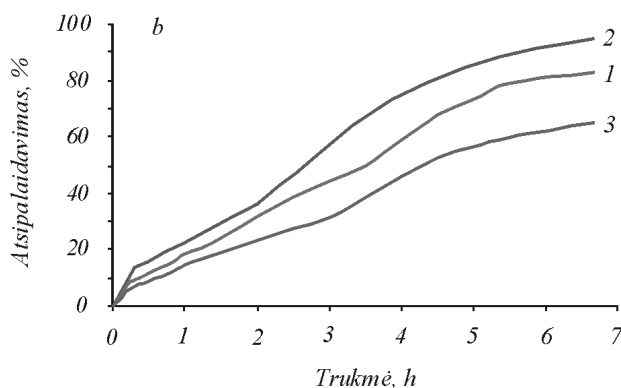
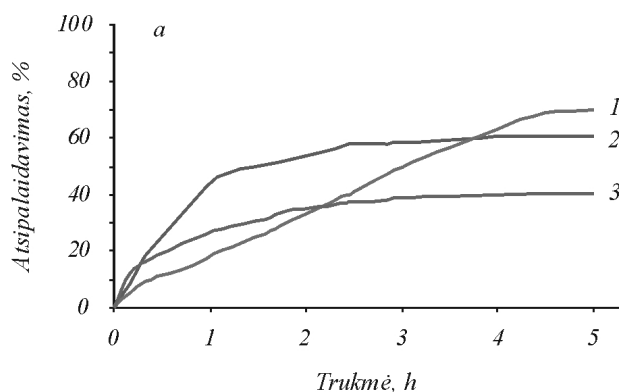
Gautųjų tablečių vidutinis skersmuo 13,15 ±0,02 mm, aukštis 3,05 ±0,02 mm, vidutinė masė 375 mg ±2 % (leistinas nukrypimas iki 5 %, kai masė didesnė nei 300 mg).

Gautų tablečių kokybės rodikliai atitiko tablečių

keliamus reikalavimus. Tablečių atsparumas nusitrynimui sudarė 97,9 %, jos buvo mechaniškai tvirtos – numestos ant kieto pagrindo iš vieno metro aukščio nesuskilo.

JSA ATSIPALDAVIMO IŠ TABLEČIŲ TYRIMAS.

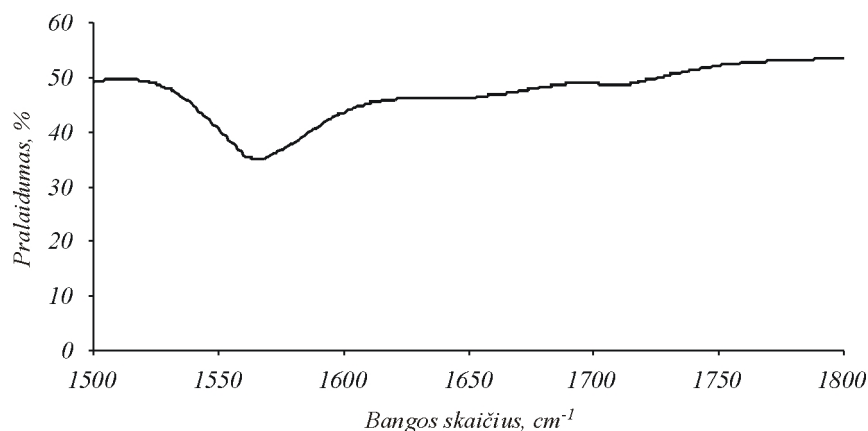
JSA atsipalaidavimas iš tablečių tirtas skrandžio ir modelinėje žarnyno (6 pav.) terpėse, esant 37 ±0,2 °C temperatūrai, periodiškai nustatant baltymo koncentraciją filtrate. Tyrimuose naudotos trijų rūšių tabletės, kurių receptūra pateikta lentelėje. Tablečių gamybai naudotas liofilizuotas nešiklis su adsorbuotu baltymu.



6 pav. JSA atsipalaidavimas iš tablečių modelinėje skrandžio (a) ir žarnyno (b) terpėse. Pagalbinės medžiagos tabletėse: 1 – HEC, laktozė; 2 – magnio stearatas, laktozė; 3 – HEC, magnio stearatas, laktozė

Pastebėta, kad JSA modelinėje skrandžio terpėje tam tikrais atvejais atsipalaidavo lėčiau nei modelinėje žarnyno terpėje. Tabletėse, kuriose buvo magnio stearato (2 ir 3 variantai), atsipalaidavimas modelinėje skrandžio terpėje siekė: 2 variantu iki 50 %, 3 variantu iki 30 %. Magnio stearato virtimas netirpia stearino rūgštimi HCl terpėje lėmė prailgintą atsipalaidavimą, tuo tarpu 1 varianto JSA atsipalaidavimas buvo sulėtintas dėl tablečių sudėtyje buvusios HEC, o 3 varianto – dėl polimero ir MgSt priedų JSA atsipalaidavo mažiausiai. Ne vien pagalbinės medžiagos tabletėse, bet ir liofilizuotas nešiklis turėjo įtakos JSA atsipalaidavimo greičiui.

Modelinėje žarnyno terpėje atsipalaidavimas vyko sparčiau (6 pav., b, 2 ir 3 variantu) nei modelinėje skrandžio terpėje: 2 variantu JSA per 7 h atsipalaidavo iki 100 %, 3 variantu iki 70 %. Tokių proceso pokyčių lėmė tai, kad modelinėje žarnyno terpėje išoriniame tablečių sluoksnyje nesudarė stearino rūgštis, IR spektre (7 pav.) nestebima stearino rūgščiai būdinga smailė ties 1700 cm⁻¹. Tabletėse, gautose naudojant pagalbinės medžiagas HEC ir laktozė, atsipalaidavimas tiek modelinėje skrandžio, tiek ir žarnyno terpėje išliko nepakitęs, nes sudėtyje nebuvo MgSt.



7 pav. Tablečių, suformuotų naudojant MgSt ir HEC, išorinio sluoksnio IR spektras po 3 h modelinėje žarnyno terpėje

Išvados

1. Nustatyta, kad katijonizuoti nešikliai pasižymi labai aukšta baltymo (jaučio serumo albumino) sorbcija (iki 815 mg/g).
2. Jaučio serumo albumino atsipalaidavimas iš nedžiovinto ir liofilizuoto DEAE-Granocel nešiklio vyksta skirtingai – iš liofilizuoto nešiklio modelinėje žarnyno terpėje adsorbuoto baltymo atsipalaidavimas per 3 h vyko iki 45 %; iš drėgno – per 1 h atsipalaidavo iki 90 % baltymo.
3. Gautas skrandžio terpei atsparių tablečių pagrindas, naudojant hidroksietilceliuliozę ir magnio stearatą. Magnio stearatas lėmė tablečių erozijos sumažėjimą, t. y. suirimą modelinėje skrandžio terpėje dėl tablečių išoriniame sluoksnyje susidariusios vandenyje netirpios stearino rūgšties.
4. Siekiant apsaugoti nuo skrandžio terpės poveikio, nešiklis su jame adsorbuotu albuminu buvo liofilizuotas ir pagamintos tabletės su skirtingomis pagalbinėmis medžiagomis. Atliktas atsipalaidavimo tyrimas modelinėse skrandžio ir žarnyno terpėse parodė, kad ilgiausiai baltymas atsipalaidavo iš tablečių, kuriose pagalbinėmis medžiagomis naudota hidroksietilceliuliozė, magnio stearatas ir laktozė.

Literatūra

1. **Soltero R.** Oral protein and peptide drug delivery // Drug Delivery Principles and Application. 2005. P. 189.
2. **Morishita M., Peppas A.** // Drug discovery today, 2006. Vol. 11, N 19–20. P. 905–910.

3. **Liesiene J., Kazlauskė J.** Evaluation of Cellulose Gel as a Carrier for Protein-Based Drug Delivery // Cellulose Chemistry and Technology. 2008. Vol. 42, N. 9-10, P. 517–523.
4. **Bradford M. M.** // Analytical Biochemistry. 1976. Vol. 72. P. 248–254.
5. **Savickas A.** Pramoninės vaistų technologijos laboratoriniai darbai. 2004. P. 98–103.
6. **Matulionienė J., Liesienė J.** // Reactive & Functional Polymers. 2004. Vol. 59, N 2. P. 185–191.

J. Kazlauskė, J. Liesienė

APPLICATION OF CELLULOSE DERIVATIVES FOR ORAL PROTEIN-BASED DRUG DELIVERY

Summary

The application of the water-insoluble cationized cellulose carrier DEAE-Granocel for the production of tablets containing a protein-based model drug has been studied. Adsorption of bovine serum albumin by cationized carriers was found to be very high (up to 815 mg/g). The release rate of bovine serum albumin from DEAE-Granocel depended on the carrier drying conditions. Gastro-resistant tablets from lyophilized carriers with adsorbed BSA, hydroxyethylcellulose and magnesium stearate were made. Magnesium stearate inhibited the tablet erosion in the model gastric medium because of the water-insoluble stearic acid formed from magnesium stearate on the outer layer of the tablet. Tablets with various excipients were made. Dissolution tests in model gastric and intestinal media showed that the release rate of BSA was slowest from tablets made with the following excipients: hydroxyethylcellulose, magnesium stearate and lactose.