

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРОЛОНГИРОВАННОГО ГЕЛЯ НИМЕСУЛИДА

М.Н. Анурова, кандидат фармацевтических наук,
Е.О. Бахрушина*, **Н.Б. Демина**, доктор фармацевтических наук, профессор
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая ул., д.8, стр.2

Введение. Пероральные гели сочетают в себе достоинства жидких и твердых лекарственных форм для приема внутрь. Они характеризуются высокой биодоступностью лекарственных веществ, находящихся в диспергированном или растворенном состоянии. Нимесулид является одним из самых популярных анальгетиков на российском фармацевтическом рынке.

Цель работы – разработка новой лекарственной формы нимесулида с оптимальными биофармацевтическими параметрами.

Материал и методы. Объект исследования – микронизированная субстанция нимесулида. В качестве полимеров-матрицеобразователей использовались комплексный полимерный носитель (КПН), Kollisoat®MAE 100P (BASF), Carborol 974 P (Lubrizol), модификаторами вязкости служили различные производные целлюлозы, в частности метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза.

Содержание нимесулида определяли спектрофотометрически.

Результаты. Осуществлена оценка высвобождения нимесулида из полученных экспериментальных образцов пролонгированного геля. Изучена возможность комбинированного использования матрицеобразователей и гелеобразователей производных целлюлозы для получения перорального пролонгированного геля нимесулида. Показано, что образцы гелей на основе КПН и Kollisoat®MAE 100 P обладают пролонгированным высвобождением.

Заключение. В результате проведенных биофармацевтических исследований по разработке состава и технологии пероральных пролонгированных гелей нимесулида на основе производных акриловой и полиметакриловой кислот выявлены наиболее перспективные для дальнейших исследований 3 состава: КПН 2,0% с добавлением VeneseTM 2,0% и Kollisoat®MAE 100P 10,0%; либо VeneseTM 2,0% и Kollisoat®MAE 100P 10,0%; либо BlanoseTM 2,0%. Окончательный выбор состава будет сделан на основании результатов изучения стабильности полученных образцов в процессе хранения.

Ключевые слова: нимесулид, пероральный пролонгированный гель, производные акриловой кислоты, производные целлюлозы.

*E-mail: bachrauschenh@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач фармации является разработка новых лекарственных форм (ЛФ), хорошо изученных лекарственных средств (ЛС) с заданными биофармацевтическими характеристиками. Пероральные гели сочетают в себе достоинства жидких и твердых ЛФ для приема внутрь. Оптимальные структурно-механические свойства, характерные для данной ЛФ, позволяют избежать неприятных ощущений при глотании. Для пероральных гелей характерна простота коррекции органолептических свойств, высокая биодоступность лекарственных веществ, поскольку они находятся в диспергированном или растворенном состоянии [1, 2]. ЛФ «пероральный гель» в последнее время вызывает большой интерес. За последние 5 лет в Российской Федерации было зарегистрировано сразу несколько лекарственных препаратов в виде пероральных гелей, относящихся к фармакологической группе антацидов

и витаминов [3, 4]. Однако по-прежнему не запатентованы и не зарегистрированы лекарственные препараты в форме пероральных гелей с пролонгированным высвобождением лекарственного вещества. [5, 6]. Особенно актуальна эта ЛФ в педиатрической и гериатрической практике.

Нимесулид – один из самых популярных анальгетиков на российском фармацевтическом рынке, уступая только диклофенаку и ибупрофену. Согласно данным за 2010 г., потребление этого ЛС составляло примерно 18 млн упаковок в год [7]. Он обладает селективной ингибиторной активностью в отношении ЦОГ-2, лишь незначительно влияя на ЦОГ-1 слизистой желудка и одновременно снижая ее активность в области воспаления [8]. Разработка новой ЛФ нимесулида, обладающей оптимальными биофармацевтическими параметрами, является актуальной задачей.

Цель работы – разработка состава и технологии перорального пролонгированного геля нимесулида на основе производных акриловой и полиметакриловой кислот.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – микронизированная субстанция нимесулида. В работе использовали полимеры, производные акриловой и полиметакриловой кислот, которые применяются в технологии твердых ЛФ как матрице- и пленкообразующие компоненты для получения ЛФ с пролонгированным высвобождением: комплексный полимерный носитель (КПН), Kollicoat®MAE 100 P, Carbopol 974 P. Полимеры КПН и Kollicoat®MAE 100 P обладают слабыми гелеобразующими свойствами, поэтому для увеличения агрегативной устойчивости ЛФ и оптимизации реологических характеристик требуется введение модификаторов вязкости. Для этой цели использовали производные целлюлозы – натрий карбоксиметилцеллюлозу (Blanose™, Ashland), гидроксипропилметилцеллюлозу (Benecel™nonionicK414-PH-CR, Aqualon), метилцеллюлозу (Bonucel™ B 1500 M, Roquette), гидроксипропилцеллюлозу (Natrosol™ 250 G, Ashland).

Технология получения гелей на основе КПН состояла из диспергирования КПН и нимесулида в фосфатном буферном растворе с pH 7,5 на магнитной мешалке ЭКРОС 61200 при температуре 45–50°C и последующего растворения в полученной суспензии модификатора вязкости в концентрации 2,0%. Технология пероральных гелей на основе Kollicoat®MAE 100 P аналогична производству гелей на основе КПН, но не требует нагревания. Получение образцов на основе карбополов включает набухание полимера в воде и загущение дисперсии 0,1Н раствором гидроксида натрия до pH 7,0 при перемешивании. Нимесулид вводили в состав полученного геля по типу суспензии.

Высвобождение нимесулида из образцов гелей изучали на аппарате «Вращающаяся корзинка» тестера ERWEKADT 600 с использованием 2 сред растворения: 1 ч – в растворе 0,1 Н хлористоводородной кислоты с pH 1,0; затем в течение 6 ч – в фосфатном буферном растворе с pH 6,8 и добавлением 1,5% твина-80 [9]. Объем среды растворения – 800 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, температура – 37±0,5°C. Количественное содержание нимесулида в среде растворения определяли по интенсивности поглощения растворов в УФ-области в кювете толщиной слоя 1 см, при длине волны 390±2 нм в соответствии с построенными калибровочными графиками на спектрофотометре Analytik Jena AG Specord 250, программное обеспечение Win Aspect. Установлено подчинение зависимости оптической плотности от концентрации закону Бугера–Ламбера–Бера в интервале концентраций от 4·10⁻⁶ до 4·10⁻⁵ г/мл. Адсорбция растворами вспомогательных веществ в составе ЛФ отсутствовала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе использовали следующий дизайн исследования: обоснование концентрации матрицеобразующего полимера; выбор модификатора вязкости; изучение биофармацевтических характеристик образцов перорального геля. Предполагалось, что совместное использование матрицеобразующего компонента и гидрофильных гелеобразователей в технологии пероральных гелей на основе КПН и Kollicoat®MAE 100 P позволит получить комбинированную матрицу, обеспечивающую оптимальными параметрами высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) и консистентными свойствами.

На 1-м этапе исследования получали пероральные гели на основе КПН с использованием в качестве модификатора вязкости Blanose™. в диапазоне концентраций КПН от 1,5 до 10,0%. Образцы оценивали по агрегативной устойчивости при хранении в течение месяца: гель с 1,5% содержанием КПН расслаивался, у образцов с концентрацией КПН 7,5 и 10,0% в процессе хранения значительно возрастала вязкость. Значения вязкости, рассчитанные по Кэссону [10], составляли от 0,88 до 1,24 Па·с и от 1,13 до 1,88 Па·с соответственно. Высвобождение нимесулида изучали на образцах гелей с содержанием КПН 2,5, 3,0 и 5,0%. Высвобождение ЛВ в кислотную фазу у всех образцов не превышало 2,0%, что связано с низкой растворимостью нимесулида (0,01 мг/мл) и с pH-зависимым растворением КПН (рис. 1). В фосфатном буферном растворе с pH 6,8 при повышении концентрации КПН в геле высвобождение действующего вещества снижалось. Так, из геля с концентрацией КПН 2,0% за 5 ч эксперимента переходило в раствор 27,9±1,5% нимесулида, из геля с 3,5% КПН – 20,7±1,5%, с концентрацией 5,0% КПН – 18,8±1,5% соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о возможности получения пролонгированной ЛФ на основе данного матрицеобразователя после модификации состава.

Для дальнейших исследований наиболее перспективным был признан гель с содержанием КПН 2,0%, на основе которого получали образцы с различными модификаторами вязкости. Как показали результаты исследования полученных гелей, в кислотной фазе высвобождение нимесулида не превышало 2,0% из всех образцов (как и в предыдущем эксперименте), в фосфатном буферном растворе (pH 6,8) за 7 ч эксперимента из образца на Blanose™ в раствор переходило 34,8% нимесулида (рис. 2). Количество высвободившегося нимесулида из геля на Natrosol™250 G на 3-м часу растворения достигало 81,1±1,5%, на Bonucel™B 1500 M – 79,0±1,5%, что недостаточно для пролонгированных ЛФ. Пероральный гель с Benecel™ обладал плавным профилем высвобождения – за 3 ч в раствор переходил

ло $57,4 \pm 1,5\%$, а за 5 ч – $93,8 \pm 1,5\%$ действующего вещества.

Далее получали гели на основе Kollicoat®MAE 100 P в интервале концентраций от 5,0 до 15,0%. Значения вязкости, рассчитанные по Кэссону, для данных образцов составили: $0,62 \text{ Па} \cdot \text{с}$ – с содержанием Kollicoat®MAE 100 P 5,0%; $0,97 \text{ Па} \cdot \text{с}$ – для геля с 10,0% содержанием полимера; $1,2 \text{ Па} \cdot \text{с}$ – с 15% содержанием.

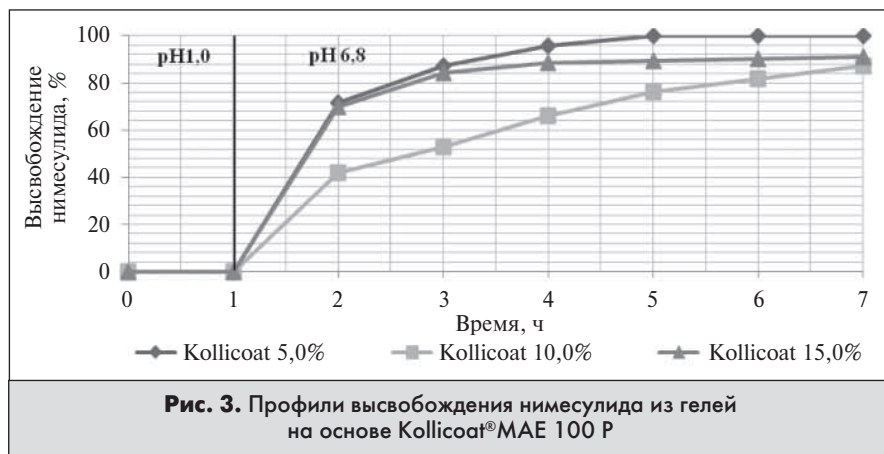
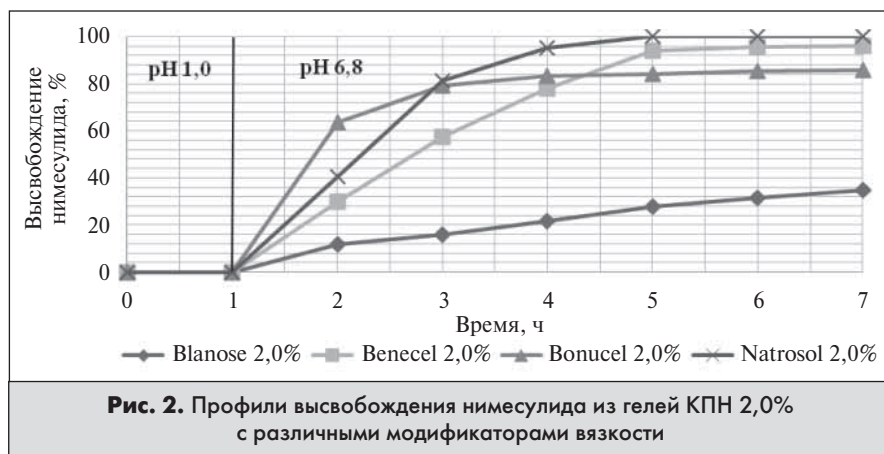
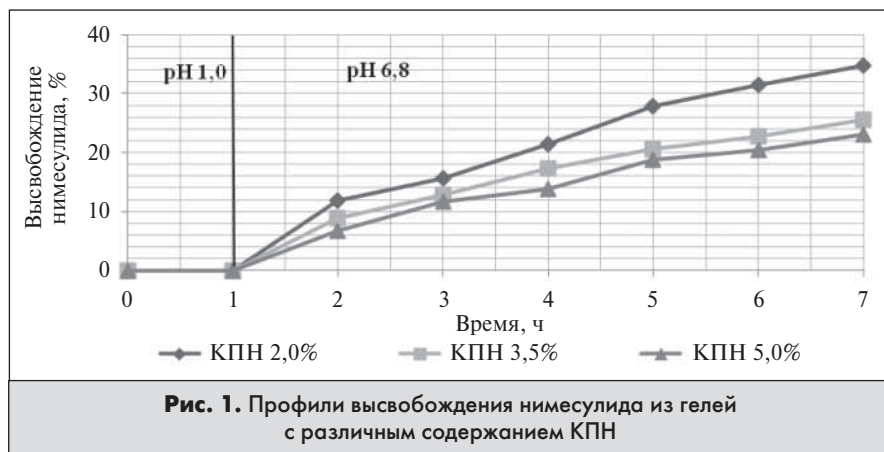
Высвобождение нимесулида из гелей на основе Kollicoat в кислотную фазу составило менее

2,0%, как и у образцов на основе КПН (рис. 3). В щелочной фазе у гелей с 5% и 15% содержанием Kollicoat®MAE 100 P за 2 ч эксперимента в раствор переходило более 70,0% лекарственного вещества. Это можно объяснить недостаточной для 5,0% геля и чрезмерной для 15,0% геля Kollicoat®MAE 100 P плотностью структуры полимерных цепей матрицеобразователя. В последнем случае ЛВ, возможно, не удается встроиться в матрицу геля. У образца с концентрацией Kollicoat®MAE 100 P 10,0% за 5 ч проведения теста в раствор перешло $76,37 \pm 1,5\%$ нимесулида, поэтому последний был

выбран для дальнейших исследований.

На следующем этапе проводили выбор модификатора вязкости. Профили высвобождения образцов с Venecel™ и Blanose™ (рис. 4) имели идентичный характер – на 30-м часу растворения высвобождение достигало $53,0 \pm 1,5\%$ и $43,7 \pm 1,5\%$ соответственно, а к 7-му часу – $87,3 \pm 1,5\%$ и $79,8 \pm 1,5\%$. Можно считать, что данные гели обладают пролонгированным высвобождением. Образец с Bonucel™В 1500М высвобождал нимесулид быстро (за 3 ч – $85,1 \pm 1,5\%$), а высвобождение из образца на Natrosol™ 250G к 5-му часу растворения достигало уровня 73,0%. При проведении эксперимента в течение 12 ч также не наблюдалось полного высвобождения ЛВ. Возможно, это связано со стабилизацией структуры матрицы, которая создает диффузионные затруднения для высвобождения ЛВ.

Carbopol 974 P, в отличие от других производных акриловой кислоты, изучавшихся в рамках данной работы, способен к собственному гелеобразованию, поэтому введения модификатора вязкости не требовалось. Гели на основе Carbopol 974 P готовили в концентрациях 1,0, 2,0 и 3,0%. Вязкость, рассчитанная по Кэссону, для этих образцов составляла: $1,05 \text{ Па} \cdot \text{с}$; $0,25 \text{ Па} \cdot \text{с}$; $0,44 \text{ Па} \cdot \text{с}$ соответственно. При проведении кислотной стадии теста «Растворение» высвобождение нимесулида было



низким, как и из образцов на основе КПП и Kollicoat®MAE 100 P, так как лимитирующим фактором является растворимость лекарственного вещества. За 1-й час эксперимента в среде с pH 6,8 из всех образцов в раствор переходило более 80,0% нимесулида (рис. 5). Полученные результаты не позволяют считать гели на основе Carborol 974 P перспективными для создания геля с нимесулидом, обладающего пролонгированным высвобождением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных биофармацевтических исследований по разработке состава и технологии пероральных пролонгированных гелей нимесулида на основе производных акриловой и полиметакриловой кислот выявлены 3 наиболее перспективных для дальнейших исследований состава: КПП 2,0% с добавлением Venecel™ 2,0% и Kollicoat®MAE 100 P 10,0%; либо Venecel™ 2,0% и Kollicoat®MAE 100 P 10,0%; либо Blanose™ 2,0%. Критическим параметром оценки мягких лекарственных форм является стабильность в процессе хранения. Окончательный выбор состава будет установлен на основании результатов изучения стабильности полученных образцов в процессе хранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2015; 4 (13): 64–73.
2. Анурова М.Н. Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм. Хим.-фарм. журн., 2015; 9: 39–46.
3. Государственный реестр лекарственных средств (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> свободный.
4. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru> свободный.

5. Федеральный институт промышленной собственности. (Электронный ресурс). Режим доступа: http://www1.fips.ru/wps/wcm/connect/content_ru/ru/inform_resources/inform_retrieval_system свободный.
6. Официальная патентная база США. (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://www.uspto.gov/patents-application-process/search-patents> свободный.
7. Каратеев А.Е. Нимесулид: достоинства превышают недостатки. Трудный пациент, 2012. Электронная версия журнала. (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/430/> свободный.
8. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатотерапия: проблема нимесулида. Научно-практическая ревматология. 2003; 4: 87–91.
9. ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание. (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://femb.ru/feml> свободный.
10. Матвеев В.Н., Кирсанов Е.А. Вязкость и структура дисперсных систем. Вест. МГУ. Серия 2. Химия, 2011; Т.52, 4: 243–76.

Поступила 2 июня 2016 г.

DESIGN OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF LONG-ACTING ORAL NIMESULIDE GEL

M.N. Anurova, PhD; E.O. Bakhrushina; Professor N.B. Demina, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russian Federation

SUMMARY

Introduction. Oral gels combine the benefits of oral liquid and solid formulations. They are characterized by the high bioavailability of dispersed and dissolved drug substances. Nimesulide is one of the most popular analgesics on the Russian pharmaceutical market.

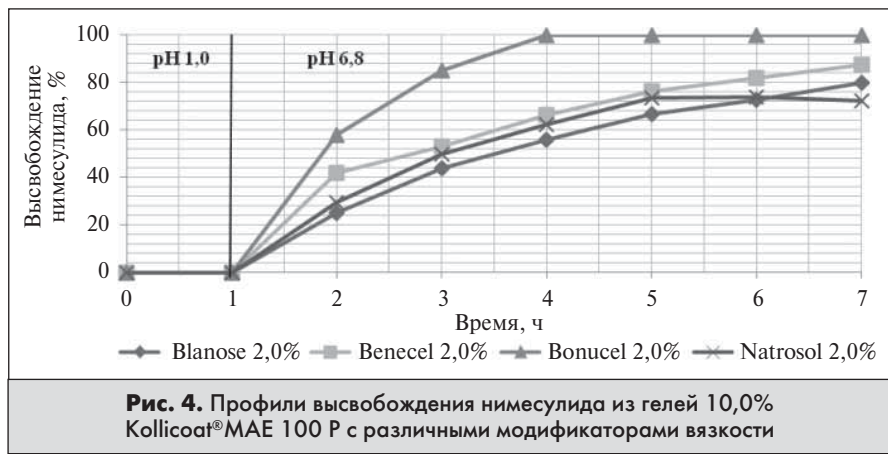


Рис. 4. Профили высвобождения нимесулида из гелей 10,0% Kollicoat®MAE 100 P с различными модификаторами вязкости

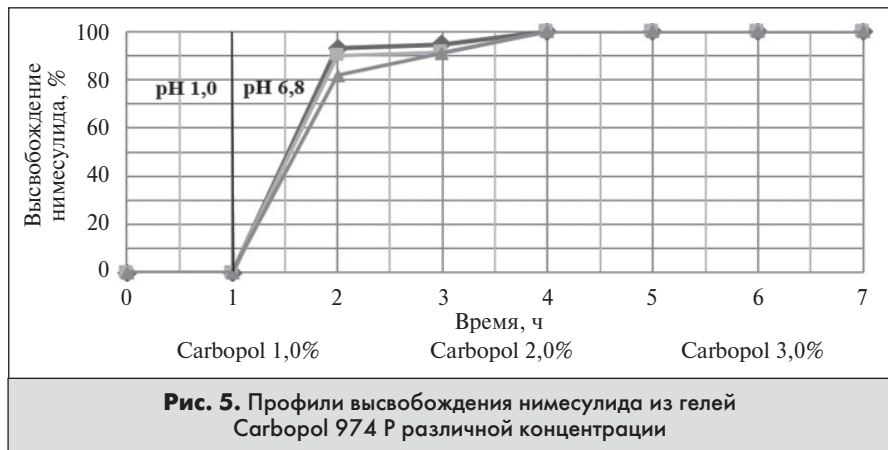


Рис. 5. Профили высвобождения нимесулида из гелей Carborol 974 P различной концентрации

Objective: to design a novel nimesulide formulation with optimal biopharmaceutical parameters.

Material and methods. The object of the investigation is micronized nimesulide substance (India). The complex polymer carrier (CPC) Kollicoat®MAE 100P (BASF), Carbopol 974 P (Lubrizol) were used as polymer matrix formers; the viscosity modifiers were various cellulose derivatives, such as methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, hydroethylcellulose, and hydroxypropylcellulose.

The content of nimesulide was determined spectrophotometrically.

Results. The release of nimesulide from the obtained experimental samples of long-acting gel was assessed. Whether the matrix formers and gel formers of cellulose derivatives might be used simultaneously to obtain long-acting oral nimesulide gel was studied. The samples of gels based on CPC and Kollicoat®MAE 100 P showed an extended release.

Conclusion. The biopharmaceutical studies conducted to design the composition and technology of long-acting oral nimesulide gels based on the derivatives of acrylic acid and polymethacrylic acid have revealed 3 compositions that are most promising for further investigations: CPC 2.0% with the addition of Benece™ 2.0% and Kollicoat®MAE 100P 10.0%; or Benece™ 2.0% and Kollicoat®MAE 100P 10.0%; or Blano™ 2.0%. The composition of the gels will be finally chosen on the basis of results of studying the stability of the obtained samples during storage.

Key words: nimesulide, long-acting oral gel, acrylic acid derivatives, cellulose derivatives.

REFERENCES

1. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Diomina N.B. The problem of tastemasking of drugs. Development and registration of medicines, 2015; 4 (13):64–73 (in Russian).
2. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Diomina N.B. A review of modern gelforming agents in technology of dosage forms. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2015; 9: 39–46 (in Russian).
3. State Registry of Medicines. (Electronic resource). Access mode: <http://grls.rosminzdrav.ru> free (in Russian).
4. Encyclopedia of drugs and pharmaceutical products range. (Electronic resource). Access mode: <http://www.rlsnet.ru> free (in Russian).
5. Federal Institute of industrial property. (Electronic resource). Access mode: http://www1.fips.ru/wps/wcm/connect/content_ru/ru/inform_resources/inform_retrieval_system free (in Russian).
6. Official patent base United States. (Electronic resource). Access mode: <http://www.uspto.gov/patents-application-process/search-patents> free.
7. Karateev A.E. Nimesulide: dignity cons. Trudny patsient, 2012. Electronic version of magazine. (Electronic resource). Access mode: <http://t-patient.ru/articles/430/free> (in Russian).
8. Karateev A.E., Nasonova V.A. NSAID-associated hepatotherapy: the problem of nimesulide. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya, 2003; 4: 87–91 (in Russian).
9. OFS 1.4.2.0014.15 «Dissolution for solid dosage forms». The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIII ed. (Electronic resource). Access mode: <http://femb.ru/femb> free (in Russian).
10. Matveyenko V.N., Kirsanov E.A. Viscosity and structure of disperse systems. The Moscow University Herald. Series 2. Chemistry, 2011; T.52, 4: 243–76 (in Russian).

Информация

XX МЕЖДУНАРОДНЫЙ СЪЕЗД «ФИТОФАРМ-2016»

XX Юбилейный международный съезд «Фитофарм-2016» проходил с 11 по 14 июля 2016 г. в Санкт-Петербурге. Организаторами Съезда выступили Санкт-Петербургский институт фармации, Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Общество исследователей лекарственных растений и природных препаратов (GA) и Институт питания. Спонсорскую поддержку Съезду оказали Bioonica SE (генеральный спонсор), ЗАО «Эвалар» и ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика».

В работе Съезда приняли участие 33 профессора, 21 кандидат наук, молодые ученые и студенты, которые прочитали 42 лекции. 95 тезисов докладов Съезда «Фитофарм-2016» опубликованы в специальном выпуске журнала «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии».

Съезд – традиционная площадка для встреч и плодотворных дискуссий профессионалов всех континентов. В Санкт-Петербург прибыли ученые из 23 стран: Австрии, Бельгии, Болгарии, Венгрии, Германии, Голландии, Индии, Ирана, Италии, Китая, Латвии, Намибии, Пакистана, России, Сербии, Саудовской Аравии, Швейцарии, Швеции, Таиланда, Турции, Южной Кореи и Японии. Участники съезда оставили положительные отзывы об организации, научной программе, культурном сопровождении мероприятия.

Научная программа Съезда «Фитофарм-2016» включала пленарные лекции и 6 тематических семинаров, на которых обсуждались вопросы безопасности и эффективности фитопрепаратов, анализа, стандартизации и выращивания лекарственных растений; фармакологии и этнофармакологии природных препаратов, особенности технологии фитопрепаратов, рассматривали также результаты клинических испытаний.

Кроме того, в программу Съезда были включены курсы «GxP в биомедицинских исследованиях» (GxPin Biomedical Research), в работе которых приняли участие 40 человек. Участники курсов посетили 2 центра доклинических исследований (Испытательный центр Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии и GLP сертифицированный испытательный центр ЗАО «Дом фармации») и получили удостоверения о повышении квалификации.

С программой Съезда и с лекциями можно ознакомиться на сайтах: <http://doclinika.ru/Phyto16/Prog.pdf> и <http://www.doclinika.ru/Phyto16/Lect.html>

Следующий XXI Съезд «Фитофарм-2017» будет проходить в июле 2017 г в г. Грац (Австрия). Мы будем рады встретиться с нашими друзьями и коллегами со всего мира во втором по величине городе Австрии, побратиме Санкт-Петербурга!