

Оптимизация состава противовоспалительного лекарственного препарата Пирон

А.С. Сульдин^{1, 2}, С.В. Пучнина¹, А.В. Сульдин²

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Российская Федерация, 614990, Пермь, ул. Букирева, д. 15;

²Пермская государственная фармацевтическая академия,
Российская Федерация, 614000, Пермь, ул. Екатерининская, д. 101

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сульдин Александр Сергеевич – доцент кафедры фармакологии и фармации Пермского государственного национального исследовательского университета (ПГНИУ), старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА), кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (912) 982-37-02. E-mail: suldinas@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-4366-7772*

Пучнина Светлана Владимировна – доцент кафедры фармакологии и фармации ПГНИУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (919) 706-21-66. E-mail: puchninasv@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-8591-4615*

Сульдин Александр Владимирович – профессор кафедры фармацевтической технологии ПГФА, доктор фармацевтических наук. Тел.: +7 (915) 300-79-41. E-mail: cipro@list.ru. *ORCID: 0000-0003-2845-7398*

РЕЗЮМЕ

Введение. Оригинальная отечественная фармацевтическая субстанция Пирон относится к группе нестероидных противовоспалительных средств. Разработана лекарственная форма – таблетки 50 мг, предназначенная для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Цель исследования – оптимизация состава лекарственного препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» для повышения высвобождения лекарственного вещества из таблеток в среду растворения.

Материал и методы. Оптимизация состава таблеток проведена путем введения дезинтегрантов различной химической природы. Высвобождение действующего вещества оценивали в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи РФ XIV издания. Тест «Растворение» выполняли на аппарате типа «Лопастная мешалка» РС-3. Количественное определение – с помощью системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на базе модульного хроматографа Shimadzu (Япония).

Результаты. Разработан и исследован ряд составов для прямого прессования, в которые дополнительно вводились дезинтегранты (кросповидон, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный) и кремния диоксид (Aerosil) в различных комбинациях. Проведено количественное определение степени перехода активного вещества в раствор методом ВЭЖХ и определена зависимость высвобождения пирона в среду растворения от процентного содержания различных дезинтегрантов в составе таблеток. Установлен оптимальный состав твердой дозированной формы и наработана на роторном таблеточном прессе ZP-9 опытно-промышленная серия таблеток-ядер. Установлено, что количество активного вещества, переходящего из таблеток данного состава в раствор, составляет 98%.

Заключение. Разработан оптимизированный состав лекарственного препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» с повышенной степенью высвобождения действующего вещества, содержащий в своем составе комбинацию двух дезинтегрантов кроскармеллозы натрия и крахмала прежелатинизированного. Выбранные вспомогательные вещества значительно улучшают высвобождение субстанции из лекарственной формы по сравнению с исходными показателями.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), высвобождение, дезинтегранты, растворение.

Для цитирования: Сульдин А.С., Пучнина С.В., Сульдин А.В. Оптимизация состава противовоспалительного лекарственного препарата Пирон. Фармация, 2020; 69 (7): 34–39. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-07-06>

OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION OF THE ANTI-INFLAMMATORY DRUG PIRON

A.S. Suldin^{1, 2}, S.V. Puchnina¹, A.V. Suldin²

¹Perm State National Research University, 15, Bukirev St., Perm 614990, Russian Federation;

²Perm State Pharmaceutical Academy, 101, Ekaterininskaya St., Perm 614000, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Suldin Alexander Sergeevich – Associate Professor of the Department of Department of Pharmacology and Pharmacy Perm State University (PSU), Senior Lecturer of Department of Industrial Medicine Technology with a Course in Biothenology Perm State Pharmaceutical Academy (PSPPhA), PhD. Tel.: +7 (912) 982-37-02. E-mail: suldinas@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-4366-7772*

Puchnina Svetlana Vladimirovna – Associate Professor, of Department of Pharmacology and Pharmacy PSU, PhD. Tel.: +7 (919) 706-21-66. E-mail: puchninasv@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-8591-4615*

Suldin Alexander Vladimirovich – Professor of Department of Pharmaceutical Technology PSPPhA, Doctor of Pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (915) 300-79-41. E-mail: cipro@list.ru. *ORCID: 0000-0003-2845-7398*

SUMMARY

Introduction. The original Russian pharmaceutical substance Piron belongs to the group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Its dosage form (50-mg tablets) has been designed for the treatment of musculoskeletal system diseases.

Objective: to optimize the composition of 50-mg film-coated Piron tablets in order to increase the release of the pharmaceutical substance from the tablets into the dissolution medium.

Material and methods. The composition of the tablets was optimized by incorporating the disintegrants of various chemical compositions. The release of the active ingredient was assessed in accordance with the requirements of the 14th Edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. The dissolution test was carried out on an RC-3 paddle mixer. Quantitative determination was performed using an HPLC system based on a Shimadzu modular chromatograph (Japan).

Results. A number of compositions for direct compression were designed and tested, where disintegrants (croscopovidone, croscarmellose sodium, and pregelatinized starch) and silicon dioxide (Aerosil) were additionally incorporated in various combinations. The degree of transition of the active substance into the solution was quantified by HPLC and a relationship was determined between the release of Piron into the dissolution medium and the proportion of various disintegrants in the composition of tablets. The optimal composition of the solid dosage form was established and a pilot batch of tablet cores was obtained using a ZP-9 rotary tablet press. The quantity of the active ingredient passing from the tablets of this composition into the solution was found to be 98%.

Conclusion. The investigators have designed the optimized composition of 50-mg film-coated Piron tablets with the increased release of the active ingredient, which contains a combination of two disintegrants: croscarmellose sodium and pregelatinized starch. The chosen excipients considerably improve the release of the substance from the dosage form as compared to the baseline values.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), release, disintegrants, dissolution.

For reference: Suldin A.S., Puchnina S.V., Suldin A.V. Optimization of the composition of the anti-inflammatory drug Piron. *Farmatsiya*, 2020; 69 (7): 34–39. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-07-06>

Введение

По данным ВОЗ, около 20% населения земного шара для лечения заболеваний воспалительного характера ежедневно принимают препараты фармакологической группы «нестероидные противовоспалительные препараты» (НПВП). Высокий спрос способствует созданию лекарственных препаратов с противовоспалительными свойствами, на данный момент в России зарегистрировано более 500 торговых наименований, но не все лекарства эффективны и обладают широким терапевтическим действием [1, 2].

Активная фармацевтическая субстанция (ФС) Пирон разработана и произведена в Пермском государственном национальном исследовательском университете. Установлено, что ФС Пирон обладает противовоспалительным, анальгетическим, жаропонижающим и антиагрегантным действием [3].

Ранее из ФС была разработана твердая дозированная форма – «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг». В лабораторных условиях при таблетировании на настольном таблеточном прессе степень высвобождения действующего вещества в раствор была достаточно

высокой: от 75 до 85% от номинального содержания пирона в течение 45 мин [4]. Поставлена задача разработать более эффективный состав твердых дозированных лекарственных форм, получаемых с использованием метода прямого прессования. Для повышения растворимости малорастворимых субстанций используются различные методы: физические, химические, физико-химические, а также технологические способы [5]. Одним из способов улучшения показателя растворимости является введение в состав таблеточной массы дезинтегрантов различной природы и современных вспомогательных веществ, используемых для получения таблеток методом прямого прессования. Вспомогательные вещества в таблеточном производстве служат для придания таблеточной массе необходимых технологических свойств, обеспечивающих точность дозирования, механическую прочность, распадаемость и стабильность таблеток в процессе хранения [5]. Дезинтегранты – это класс вспомогательных веществ, способствующих повышению растворимости активной фармацевтической субстанции [1, 6]. Микрористаллическая целлюлоза (МКЦ 102) представляет собой формо-

образующее вещество, состоит из пластичных и пористых частиц, используется для прямого прессования в качестве наполнителя и сухого связующего, обеспечивающего прочность таблеток. *Tabletose*[®] 80 специально разработана для прямого прессования, сочетает в себе хорошую текучесть крупной лактозы и хорошую прессуемость измельченной лактозы. Кроскармеллоза натрия (*Solutab*[®]) является эффективным дезинтегрирующим агентом для твердых лекарственных форм. За счет высокого водопоглощения ускоряет растворение и увеличивает биодоступность активных веществ. Крахмал прежелатинизированный – это крахмал, прошедший процесс клейстеризации, т.е. удаления межмолекулярных связей цепей крахмала в присутствии воды при нагревании, что, в свою очередь, позволяет молекулам крахмала впитывать большее количество воды, увеличивая тем самым связующую способность. Данное обстоятельство позволило использовать его при производстве твердых лекарственных средств как методом прямого прессования, так и с помощью предварительной влажной грануляции. Кросповидон также широко используется как разрыхляющее вещество. Представляет собой поперечно сшитый, нерастворимый в воде поливинилпирролидон, обладает сложным комбинированным механизмом дезинтегрирующего действия.

Таблица 1

Свойства микронизированной фармацевтической субстанции Пирон

Table 1

The properties of the micronized pharmaceutical substance Piron

Фракционный состав	Размер частиц, мкм	Содержание, %
	до 125	7
	125–250	34
	250–500	56
	>500	3
Насыпная плотность, кг/м ³ : без уплотнения с уплотнением	421,2±16,0 370,9±12,4	
Сыпучесть, г/с	2,5±0,1	
Прессуемость, Н	12–15	
Индекс Карра	11,94	
Коэффициент Хауснера	1,14	

Разрыхляющие вещества добавляют к таблеткам для улучшения их распадаемости в среде желудочно-кишечного тракта и высвобождения лекарственных веществ с оказанием необходимого терапевтического эффекта [6]. Аэросил широко используется как вспомогательное вещество, улучшает текучесть таблетлируемых смесей. Магния стеарат применяется в качестве антифрикционного и смазывающего вещества.

Цель данной работы – оптимизация состава лекарственного препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» для повышения высвобождения лекарственного вещества из таблеток в среду растворения.

Материал и методы

Субстанция Пирон представлена в виде кристаллического порошка желтого цвета, кристаллы имеют сильно вытянутую игольчатую форму. ФС Пирон нерастворима в воде, малорастворима в 95% спирте, хорошо растворима в органических растворителях: ацетоне, изопропиловом спирте, хлороформе, этиловом эфире, ДМФА, ДМСО, растворима в гексане (табл. 1).

В процессе разработки новых составов были использованы следующие вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (*Microcel MC-102, Blanver*), лактоза моногидрат (*Tabletose*[®] 80, *MegglePharma*), кросповидон (*Kollidon*[®] CL, *BASF*), кроскармеллоза натрия (*Solutab*[®], *Blaver*), прежелатинизированный крахмал (*Starch 1500*[®], *Colorcon*), кремния диоксид (*AEROSIL*[®] 200, *Evonik*), магния стеарат (*AcrosOrganics*).

Таблетки получали прямым прессованием на полуавтоматическом таблеточном прессе 6000S с применением полусферического прессинструмента. Разработанные составы прессовались в двояковыпуклые таблетки-ядра диаметром 8 мм при давлении 120 МПа.

Высвобождение действующего вещества оценивали в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» Государственной Фармакопеи РФ XIV издания [8]. Тест «Растворение» выполняли на аппарате типа «Лопастная мешалка» RC-3. При проведении теста в сосуд прибора типа «лопастная мешалка» приливали 600 мл 2% раствора натрия додецилсульфата и термостатировали при 37±0,5°С. После этого помещали в каждый из 6 сосудов по одной таблетке и включали мешалку, скорость вращения – 50 об/мин. Через 45 мин отбирали пробу объемом 10 мл. Аликвоту раствора, отобранную из среды растворения,

сразу же фильтровали через фильтр типа Миллипор с размером пор не более 0,45 мкм. Всего было исследовано по 6 таблеток каждого состава.

Количественное определение пирона проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на базе модульного хроматографа Shimadzu (Япония). Условия хроматографирования: колонка Kromasil 300-5C8 250×4,6 мм с размером частиц 5 мкм, AkzoNobel (Голландия). Подвижная фаза – ацетонитрил – вода (25:75), скорость потока в подвижной фазе – 1,0 мл/мин, детектирование проводилось при длине волны 375 нм, температура колонки – 35°C, объем вводимой пробы – 20 мкл. Получен раствора стандартного образца (СО) пиона в ацетонитриле с концентрацией 1,00 мг/мл. Приготовлены стандартные растворы пиона для построения калибровочного графика: с концентрацией пиона 70, 85, 100, 115 и 130%.

Результаты и обсуждение

Микронизированная субстанция Пирон обладает низкой сыпучестью, плохой пресуемостью, наблюдается склонность к слеживанию массы. Ранее в Пермском государственном национальном исследовательском университете разработан состав для прямого прессования (табл. 2).

Для обеспечения хорошей сыпучести и пресуемости таблетлируемой смеси, для улучшения технологических и физико-химических характеристик, использовались высокоэффективные

вспомогательные вещества. Разработано 9 новых составов, в которые дополнительно вводились деэинтегранты (кросповидон, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный) и кремния диоксид (Aegosi) в различных комбинациях (табл. 3).

В ходе исследования были зарегистрированы хроматограммы анализируемых растворов, рассчитано уравнение зависимости площади пиков от концентрации (мкг/мл) пиона в растворе и построен калибровочный график (рис. 1). Массовая концентрация пиона, перешедшего в раствор, определялась с помощью градуировочной зависимости.

Далее было проведено количественное определение действующего вещества в растворах, по-

Таблица 2

Состав таблеток-ядер пиона

Table 2

The composition of Piron tablet cores

Состав ядра	Масса, мг	%
Пирон	50,0	25,00
Микрокристаллическая целлюлоза рН 102	100,0	50,00
Лактоза моногидрат	48,0	24,00
Магния стеарат	2,0	1,00
Итого:	200,0	100,00

Таблица 3

Разработанные составы таблеток пиона

Table 3

The designed compositions of Piron tablets

Наименование компонентов	Количество компонентов, мг								
	номер состава								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Пирон	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Микрокристаллическая целлюлоза рН 102	96,0	92,0	88,0	96,0	92,0	88,0	88,0	84,0	78,0
Лактоза моногидрат	48,0	48,0	48,0	48,0	48,0	48,0	48,0	48,0	48,0
Кросповидон	2,0	6,0	10,0	–	–	–	–	–	–
Кроскармеллоза натрия	–	–	–	2,0	6,0	10,0	–	–	–
Крахмал прежелатинизированный	–	–	–	–	–	–	10,0	14,0	20,0
Кремния диоксид	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Магния стеарат	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Итого:	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0

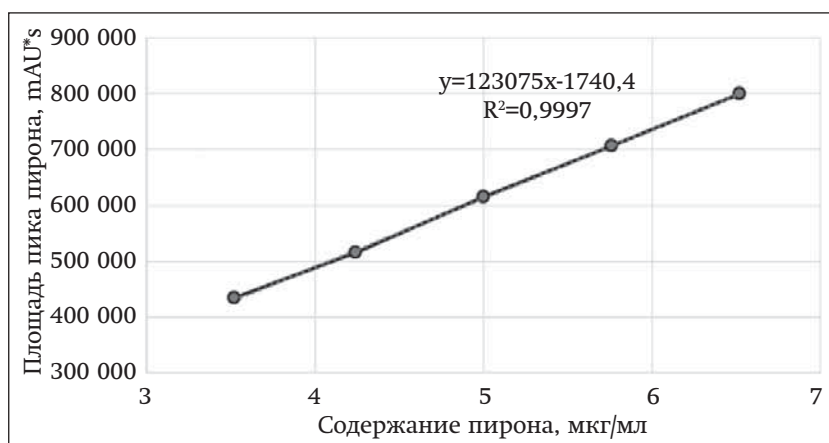


Рис. 1. Калибровочный график зависимости концентрации от площади пика для пирона

Fig. 1. Calibration curve of concentration versus peak area for Piron



Рис. 2. Зависимость высвобождения пирона от количества дезинтегрантов в составе таблеток-ядер

Fig. 2. Relationship between the release of Piron and the quantity of disintegrants in the composition of tablet cores

Таблица 4

Оптимизированный состав таблеток-ядер пирона

Table 4

The optimized composition of Piron tablet cores

Наименование компонентов	Масса, мг	%
Пирон	50,0	25,00
Микрокристаллическая целлюлоза рН 102	80,0	40,00
Лактоза моногидрат	46,0	23,00
Кроскармеллоза натрия	6,0	3,00
Крахмал прежелатинизированный	14,0	7,00
Кремния диоксид	2,0	1,00
Магния стеарат	2,0	1,00
Итого:	200,0	100,00

лученных в тесте «Растворение» таблеток 9 разработанных составов. Выявлена зависимость высвобождения пирона в среду растворения от процентного содержания различных дезинтегрантов в составе таблеток (рис. 2). Установлено, что наибольшее количество пирона переходит в раствор при использовании кроскармеллозы натрия (Solutab®) в количестве 5% от массы таблетки и крахмала прежелатинизированного (Starch 1500®) в количестве 10%. При этом высвобождение пирона составляло 92 и 95% соответственно.

На следующем этапе был предложен еще один состав таблеток пирона, содержащий комбинацию двухдезинтегрантов в количестве 3% (кроскармеллоза натрия) и 7% (крахмал прежелатинизированный) от массы таблетки (табл. 4). Получена таблеточная масса по прописи оптимизированного состава ГЛФ пирона и наработана на роторном таблеточном прессе ZP-9 опытно-промышленная серия таблеток-ядер массой 0,2 г при усилии прессования 7–9 кН. Методом ВЭЖХ было установлено, что количество активного вещества, переходящего из таблеток данного состава в раствор, составляет 98%. Это подтверждает, что выбранные вспомогательные вещества значительно улучшают высвобождение субстанции из лекарственной формы по сравнению с исходными показателями.

Таблетки оптимизированного состава были оценены в соответствии с проектом нормативной документации (НД) по следующим показателям качества: описание, подлинность, однородность массы, растворение, однородность дозирования, посторонние примеси, микробиологическая чистота, количественное определение. Установлено полное соответствие всех исследованных образцов требованиям НД и действующей ГФ РФ.

Заключение

Разработан оптимизированный состав лекарственного препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» с повышенной степенью высвобождения действующего вещества, содержащий в своем составе комбинацию двух дезинтегрантов – кроскармеллозы натрия и крахмала прежелатинизированного.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Оборотова Н.А. и др. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; 2: 52–9.
2. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В. и др. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ. Российский биотерапевтический журнал. 2014; 3: 101–8.
3. Жураховская Д.В., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне. Современные проблемы науки и образования. 2014; 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12853> (дата обращения: 10.02.2020).
4. Зиновьева Ю.Е. Маркетинговое исследование рынка нестероидных противовоспалительных препаратов. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2017; 7 (6): 1240.
5. Котегов В.П., Машевская И.В., Махмудов Р.Р. и др. Разработка нестероидного противовоспалительного средства для лечения остеоартроза на основе (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)-этилиден)пиперазин-2-она. Материалы Международной научной конференции, посвященной 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ, «От синтеза

полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет». 2018; 20–3.

6. Смахова И.Е., Вайнштейн В.А., Ладутко Ю.М. и др. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 4 (25): 62–72.

References

1. Gulyakin I.D., Nikolaeva L.L., Oborotova N.A. et al. Common methods increasing the solubility of poorly soluble hydrophobic substances. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2016; 2: 52–9 (in Russian)
2. Gulyakin I.D., Nikolaeva L.L., Sanarova E.V. et al. Application of pharmaceutical technology to enhance the bioavailability of drugs. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2014; 3: 101–8 (in Russian)
3. Zhurahovskaja D.V., Loskutova E.E., Vinogradova I.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs regional market research. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2014; 2. [Electronic resource]. Access mode: <http://science-education.ru/ru/article/> (Accessed: 10.02.2020).
4. Zinov'eva Ju.E. Marketing research of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs market. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2017; 7 (6): 1240 (in Russian)
5. Kotegov V.P., Mashevskaja I.V., Makhmudov R.R. et al. Development of a nonsteroidal anti-inflammatory drug for the treatment of osteoarthritis based on (Z)-3-(2-oxo-2-(4-tolyl)-ethylidene)piperazin-2-one. Materialy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, posvjashhennoj 100-letiju kafedry organicheskoj himii PGNIU, «Ot sinteza polijetilena do stereodivergentnosti: razvitie himii za 100 let». 2018; 20–3 (in Russian)
6. Smekhova I.E., Vainshtein V.A., Ladutko Y.M. et al. Desintegrants and their influence on the dissolution of substances of biopharmaceutical classification system classes. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2018; 4 (25): 62–72. (in Russian)

Поступила 9 сентября 2020г.

Received 9 September 2020

Принята к публикации 16 октября 2020 г.

Accepted 16 October 2020