

СУСПЕНЗИЯ ПИРОКСИКАМА: ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, СЕДИМЕНТАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

Е. В. Илькевич, Э. Ф. Степанова, Н. Н. Степанова, А. А. Глушко

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Поступила в редакцию 12.11.2016 г.

Аннотация. В рамках исследования был проведен седиментационный анализ серии суспензий пироксикама, включающих различные композиции вспомогательных веществ. Для проведения эксперимента использовали торсионные весы, с помощью которых с течением времени измеряли массу осадка, оседающего на чашечку весов, которая была погружена на определенную глубину в цилиндр с суспензией. Седиментационный анализ был проведен по действующему веществу суспензии – пироксикаму. По экспериментальным данным были построены седиментационные кривые, являющиеся графическим изображением зависимости между массой выпавшего осадка и временем оседания частиц. Массу каждой фракции частиц, оседающих к определенному моменту времени, находили путем построения касательных к кривой седиментации. Касательные проводились к наиболее значимым частям седиментационной кривой. Точки пересечения касательных с осью находились с помощью уравнений. Исходя из того, что отрезки, отсекаемые на оси ординат касательными, равны массе соответствующей фракции, произведен расчет относительного содержания каждой фракции в процентах от общей массы выпавшего осадка. По полученным данным были построены и проанализированы гистограммы, иллюстрирующие относительное содержание фракций в суспензиях, и дифференциальные кривые распределения частиц по фракциям. Таким образом, был определен фракционный состав анализируемых суспензий. Для суспензий были рассчитаны удельные поверхности по массе и по объему, которые являются важными технологическими характеристиками. Полученные результаты позволили оценить устойчивость суспензий и подобрать наиболее подходящие модели для дальнейших исследований и совершенствования составов и технологии.

Ключевые слова: пироксикам, суспензия, седиментация, седиментационный анализ, термодинамическая устойчивость, пласдон, коллидон, лецитин, ксантановая камедь.

Abstract. Within this study, a sedimentation analysis of number piroxicam suspension series, which includes different excipients combination was done. Sedimentation analysis was carried out with respect to active pharmaceutical substance - piroxicam. Based on experimental results, sedimentation curves were plotted and particles distribution was measured. The relative content of each fraction and particle size distribution were estimated with histograms and differential distribution curves. Specific surface area, which is an important technological parameter, calculated according to weight and volume were measured also for suspension samples. The results allows to evaluate suspension stability and choose the most suitable model for further research of present work

Keywords: piroxicam, suspension, sedimentation, sedimentation analysis, thermodynamic stability, plasdon, kollidon, lecithin, ksantanovy gum.

Пироксикам оказывает противовоспалительное, анальгетическое, антиагрегантное и жаропонижающее действие и широко применяется в медицинской практике. Показаниями к применению пироксикама являются: заболевания опорно-двигательного аппарата, ревматоидный артрит, остеоартроз, спондилиты, ишиас, подагра, тендиниты, бурситы, болезнь Бехтерева, боли в позвоночнике, невралгия, миалгия, посттравматические боли, альгодисменорея, острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата, Основным механизмом действия

Пироксикам оказывает противовоспалительное, анальгетическое, антиагрегантное и жаропонижающее действие и широко применяется в медицинской практике. Показаниями к применению пироксикама являются: заболевания опорно-двигательного аппарата, ревматоидный артрит, остеоартроз, спондилиты, ишиас, подагра, тендиниты, бурситы, болезнь Бехтерева, боли в позвоночнике, невралгия, миалгия, посттравматические боли, альгодисменорея, острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата, Основным механизмом действия

пироксикама является ингибирование активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в каскаде арахидоновой кислоты. Пироксикам характеризуется хорошим всасыванием при приеме внутрь. После однократного применения действие сохраняется около 24 часов, что позволяет принимать пироксикам в зависимости от дозы 1-2 раза в сутки. [1, 2].

В настоящее время разрабатываются производные пироксикама, изучаются новые возможные механизмы действия, проводятся исследования по расширению спектра действия и возрастного диапазона применения. [3, 4, 5, 6]. Из этого следует, что пироксикам на данный момент является востребованным лекарственным соединением, широко применяющимся в различных странах. [1, 7].

В последнее время все большее внимание уделяется такому важному фактору, как лекарственная форма. От лекарственной формы зависят фармакокинетика препарата, удобство его применения для больного, его переносимость и безопасность. В свою очередь, удобство применения и переносимость лекарственного средства — основные факторы, определяющие приверженность пациентов лечению, от которой в значительной степени зависит успех терапии. Особое значение имеет использование нерастворимых или трудно-растворимых веществ в виде жидкой лекарственной формы, поскольку облегчает пероральное применение, повышает комфортность применения и комплаентность. [8,9].

Основными лекарственными формами пироксикама, зарегистрированными в настоящее время на территории РФ являются капсулы, таблетки, суппозитории и гель для наружного применения. На фармацевтическом рынке пироксикам представлен 7 производителями 4 стран: Россия, Польша, Болгария, Германия. Пероральные лекарственные формы, представленные капсулами и таблетками, обладают сходными композициями вспомогательных веществ, что свидетельствует о малой широте выбора [1,2].

Поскольку все большее предпочтение при назначении отдается жидким лекарственным препаратам [8, 9, 10], возникает потребность в разработке жидкой пероральной лекарственной формы на базе пироксикама, что позволит расширить выбор препаратов пироксикама с учетом композиции вспомогательных веществ, биофармацевтических свойств и потребительских предпочтений.

Технология изготовления суспензии с оптимизированным технологическим процессом и подбором подходящих вспомогательных композиций

впоследствии может быть взята за основу для расширения ассортимента лекарственных форм производных пироксикама, которые активно разрабатываются в настоящее время [6].

Так как пироксикам плохо растворим в воде [11], применение его в жидкой лекарственной форме возможно в виде суспензии. Суспензии характеризуются рядом преимуществ: высокая дисперсность твердых веществ, более быстрое проявление фармакологического действия в сравнении с твердыми лекарственными формами и выраженная элонгация в сравнении с растворами, удобство применения и возможность широко варьировать потребительские качества [12, 13].

Несмотря на множество преимуществ, на долю суспензий, выпускаемых отечественной фармацевтической промышленностью, приходится около 1% от общей массы лекарственных препаратов. Такое положение объясняется трудностями по обеспечению стабильности суспензий. Важными особенностями суспензий являются их кинетическая и агрегативная неустойчивости, которые определяют способы изготовления, хранения и приема данной лекарственной формы [14, 15]

Для обеспечения эффективности препарата в виде суспензии требуется создать условия, повышающие их устойчивость и снижающие скорость седиментации частиц [16]. Поскольку суспензии полидисперсны, для оценки их устойчивости возникает необходимость в проведении седиментационного анализа, который дает представление о фракционном составе дисперсной системы [17].

ЦЕЛЬ

Проведение седиментационного анализа серии суспензий пироксикама: определение фракционного состава. Оценка устойчивости суспензий пироксикама.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализировались три суспензии пироксикама, имеющие различные составы. Содержание пироксикама во всех трех суспензиях составляло 0.5 %. В качестве вспомогательных веществ, повышающих вязкость, суспензии содержали следующие композиции, представленные в таблице 1.

Для проведения эксперимента использовали торсионные весы, с помощью которых с течением времени измеряли массу осадка, оседающего на чашечку весов, которая погружена на определенную глубину (h) в цилиндр с суспензией [18].

Таблица 1

Композиции веществ, входящие в составы суспензий

Состав 1	МЦ 0.25%, ксантановая камедь 0.2%
Состав 2	лецитин 0.25%, пласдон 0.4%
Состав 3	лецитин 0.25%, коллидон 0.4%

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ проводили по действующему веществу суспензии - пироксикаму, плотность которого равна 1481 кг/м³ [9]. По экспериментальным данным построили седиментационные кривые, представленные на рисунках 1 и 2, являющиеся графическим изображением зависимости между массой выпавшего осадка (m) и временем оседания (t) [17, 18].

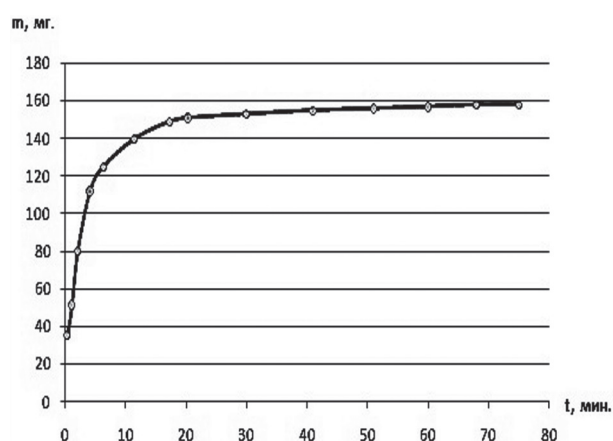


Рис. 1. Седиментационная кривая суспензии

№2

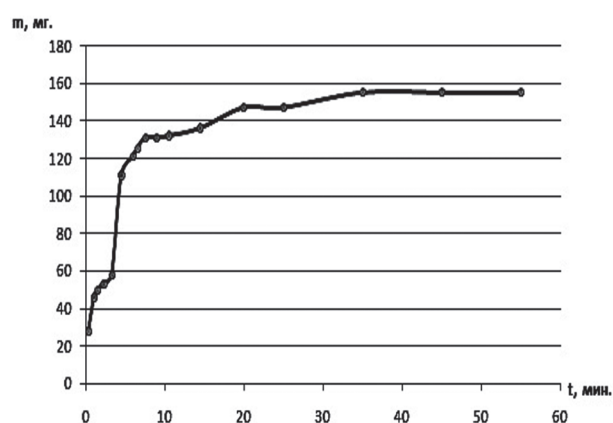


Рис. 2. Кривая седиментации суспензии №3

Масса каждой фракции частиц, оседающих к определенному моменту времени, находится путем построения касательных к кривой седиментации. Касательные проводились к наиболее значимым, учитывая кривизну, частям седиментационной кривой по 2 соседним точкам экспериментальных данных. Точки пересечения касательных с осью m находились по уравнениям

касательных [19]. Отрезки, отсекаемые на оси ординат касательными, равны массе соответствующей фракции (m). Относительное содержание каждой фракции рассчитывали в % от общей массы выпавшего осадка (m_∞):

$$\frac{m}{m_{\infty}} \times 100\%,$$

где m – масса фракции, m_∞ – общая масса выпавшего осадка

Зная время оседания каждой фракции (t₁, t₂, ..., t_i) и глубину погружения в суспензию чашечки весов (h), определяем среднюю скорость оседания частиц каждой фракции:

$$v_i = \frac{h}{t_i}$$

Используя уравнение Стокса для скорости седиментации:

$$v = \frac{2 \cdot r^2 \cdot (p - p_0) \cdot g}{9 \cdot \eta},$$

где r – средний радиус частиц; p – плотность оседающих частиц; p₀ – плотность дисперсионной среды, p₀ = 1000 кг/м³; g – ускорение свободного падения, g = 9.8 м/с²; η – вязкость дисперсионной среды: для суспензии состава 4 η = 1.103 · 10⁻³ Па·с для суспензии состава 7 η = 1.438 · 10⁻³ Па·с

Далее определяли средний радиус частиц каждой фракции, условно считая их шарообразными:

$$r = \sqrt{\frac{9 \cdot \eta \cdot v}{2 \cdot (p - p_0) \cdot g}} = K \cdot \sqrt{v},$$

где K – константа Стокса.

Используя рассчитанные для каждой фракции отношения m/Δr (где Δr – разность значений радиусов последующей и предыдущей фракций), построили гистограммы, иллюстрирующие относительное содержание фракций в суспензиях [17].

Соединив середины верхних сторон прямоугольников гистограмм плавной линией, получили дифференциальные кривые распределения частиц по фракциям, которые представлены на рисунках 3 и 4.

Как видно из рисунков, дифференциальная кривая суспензии состава 2 растянута, не имеет строго выраженного максимума, что свидетельствует о полидисперсности данной суспензии, размер частиц которой находится в пределах 9.42 × 10⁻⁶ м – 77.84 × 10⁻⁶ м.

Кривая распределения суспензии состава № 3, напротив, имеет высокий и узкий максимум, что говорит о том, что данная суспензия близка к

монодисперсной системе с размером частиц $r_{\text{ср.}} = 7.95 \times 10^{-6} \text{ м}$.

Согласно полученным данным обе суспензии можно отнести к тонкодисперсным (микрогетерогенным) системам [Михеева и др., 2010]. При этом процент частиц, имеющих размеры 10^{-6} , для суспензий №2 и №3 составляет 32% и 45% соответственно. Таким образом, суспензия №3 по размеру частиц приближается к коллоидам [20].

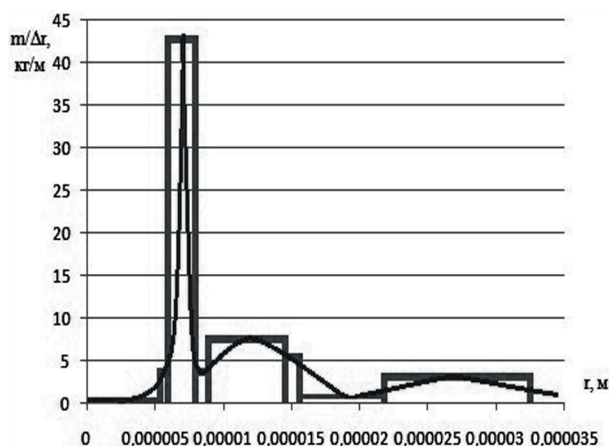


Рис. 3. Гистограмма суспензии №2

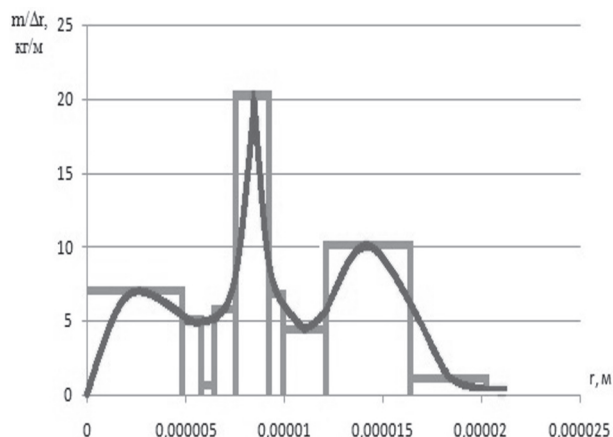


Рис. 4. Гистограмма суспензии №3

Кроме того, вязкость дисперсионной среды суспензии №3 более высокая ($\eta = 1.438 \times 10^{-3} \text{ Па}\cdot\text{с}$), что также будет повышать ее седиментационную устойчивость [13].

Для обеих суспензий также рассчитаны удельные поверхности по массе и по объему, которые являются важными технологическими характеристиками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные будут использованы при дальнейшей разработке суспензии пироксикама в совокупности с другими реологическими характеристиками, влияющими на высвобождение пироксикама, фармакологические эффекты дей-

ствующего вещества и обеспечивающими технологические свойства суспензии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (3 августа 2016).
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Справочник / М.Д. Машковский. — М.: Новая Волна, 2005. — 1164с.
3. Жолобова Е.С. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии / Е.С. Жолобова, О.Ю. Конопелько, З.В. Гешева // Педиатрия. — 88 (5) — 2009. — С. 154-160.
4. Симанова С.Н. Медико-социальные особенности формирования заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей дошкольного возраста / Социальные аспекты здоровья населения. — 2009. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/149/30/lang,ru/> (3 августа 2016).
5. Рудякова С.Е. Боль в суставах. Consilium Provisorum. — 2005. URL: <http://www.consilium-medicum.com/provisorum/article/9290> (3 августа 2016).
6. Шаповал О.Н. Нестероидные противовоспалительные средства: проблемы и перспективы применения в медицинской практике / О.Н. Шаповал. — Провизор. — 2004. — №12. — С. 20-23.
7. European Pharmacopoeia. — 5th edition. — Strasbourg, 2005. — 3333.
8. Жураховская Д.В. Виноградова И.А. Анализ потребителей нестероидных противовоспалительных средств города Петрозаводска. / Медицина. Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. URL: http://www.rusnauka.com/30_NIEK_2011/Medecine/6_96111.doc.htm. (3 августа 2016).
9. Петрова В.И. Прикладная фармакоэпидемиология / учебник для вузов / В.И. Петрова. - М.: Гэотар-Медиа. — 2008. — 384с.
10. Лекарственные средства ВОЗ. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf> (3 августа 2007).
11. Шохин И.Е. Определение равновесной биофармацевтической растворимости на примере субстанции пироксикама / И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, Ю.И. Кулинич // Биофармацевтический журнал. — 2011. — С. 39-42.
12. Chien Y.W. Senshang LinDrug Delivery. Controlled Release / Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. — 2002. — С. 811 – 833.

13. Voigt R. Pharmazeutische Technologie : fur Studium und Beruf. Stuttgart : Dt. Apotheker. — 2000. — С. 369 — 378.

14. Пантюхин А.В. Разработка состава и фармакотехнологические исследования скорректированной суспензии парацетамола / А.В. Пантюхин, И.И. Краснюк // Медицинский альманах. — 2013. — N 1. — С. 191-194.

15. Степанова Э.Ф. Руководство к практическим занятиям по фармацевтической технологии / Э.Ф. Степанова, В.А. Головкин, А.М. Сампиев. — Омск : Изд-во ОмГМА. — 2007. — С. 169-170.

16. Тихонова А.И. Технология лекарств / учебник для фармацевтических вузов и факультетов / А.И. Тихонова. — Харьков : Изд-во НФАУ. — 2002. — 704с.

17. Ершов Ю.А. Коллоидная химия: физическая химия дисперсных систем / учебное пособие / Ю.А. Ершов. — Москва : Изд-во ГЭОТАР – Медиа. — 2012. — 351с.

18. Щукин Е.Д. Коллоидная химия / учебник для бакалавров/ Е.Д. Щукин, Е.А. Перцов, А.В. Амелина. — М.: Изд-во Юрайт. — 2014. — 444с.

19. Ефимова А.И. Погрешности эксперимента / учебно-методическое пособие / А.И. Ефимова, А.В. Зотеев, А.А. Склянкин // Общий физический практикум физического факультета МГУ. — Москва : Изд-во МГУ, 2012. — 39с.

20. Михеева Е.В. Физическая и коллоидная химия / учебное пособие / Е.В. Михеева, Н.П. Пиккула. — Томск : Изд-во Томского политехнического университета. — 2010. — 267с.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Илькевич Е. В., преподаватель.

Тел.: +7 919 756-43-04

E-mail: 5865@bk.ru

Степанова Э. Ф., доктор фармацевтических наук, профессор

Тел.: +7 928 919-83-35

E-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Степанова Н. Н., кандидат фармацевтических наук, преподаватель.

Глушко А. А., кандидат фармацевтических наук, преподаватель.

Тел.: +7 918 766-51-03

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - a branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health

Ilkevich E. V., university lecturer

Ph.: +7 919 756-43-04

E-mail: 5865@bk.ru

Stepanova E. F., PhD (Pharmacy), DSci, Full Professor

Ph.: +7 928 919-83-35

E-mail: e.f.stepanova@mail.ru,

Stepanova N. N., PhD (Pharmacy), university lecturer

Glushko A. A., PhD (Pharmacy), university lecturer

Ph.: +7 918 766-51-03