

УДК 615.453

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУСПЕНЗИИ ПИРОКСИКАМА**Илькевич Е.В., Курегян А.Г., Степанова Э.Ф.***Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, e-mail: 5865@bk.ru*

В работе рассматривается вопрос создания суспензии пироксикама, подбор композиции вспомогательных веществ – стабилизатора и пролонгатора, обеспечивающих оптимальные реологические параметры и позволяющих контролировать постоянную скорость высвобождения пироксикама из лекарственной формы. Исследования по выбору оптимальной композиции стабилизатора и пролонгатора включали проведение биофармацевтических исследований *in vitro*, заключающихся в анализе высвобождения пироксикама в соответствующих образцах через полупроницаемую мембрану в буферный раствор. Количественное определение пироксикама проводили спектрофотометрически. Согласно полученным данным для дальнейших исследований, в том числе фармакологических, были отобраны следующие композиции: 1) пироксикам 0,5%, метилцеллюлоза 0,25%, камедь 0,2%; 2) пироксикам 0,5%, лецитин 0,25%, пласдон 0,4%; 3) пироксикам 0,5%, лецитин 0,25%, коллидон 0,4%. Таким образом, впервые предложена оригинальная лекарственная форма (суспензия) для широко известного дженерика – пироксикама. Предварительно выбраны для нее оптимальные композиции, содержащие стабилизаторы и пролонгаторы.

Ключевые слова: суспензия, пироксикам, стабилизаторы, пролонгаторы**DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGICAL RESEARCH OF PEROXICAM SUSPENSION****Ilkevich E.V., Kuregyan A.G., Stepanova E.F.***Pyatigorsky Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, e-mail: 5865@bk.ru*

The paper deals with the issue of creating a suspension of piroxicam and selection of a composition of excipients – stabilizer and prolongator providing optimum rheology control and allowing a constant rate of release from the dosage form of piroxicam. Studies on the optimal composition of the stabilizer and prolongator included biopharmaceutical studies *in vitro* performed by analysing of the release of piroxicam from the respective samples through a semipermeable membrane into the buffer solution. Quantitative determination of piroxicam was performed spectrophotometrically. Based on the data obtained, following compositions were selected for further studies, including pharmacological: 1) Piroxicam 0,5%, methylcellulose 0,25%, Gum 0,2%; 2) 0,5% piroxicam, 0,25% lecithin, 0,4% pladon; 3) 0,5% piroxicam, 0,25% lecithin, 0,4% Caledon. Thus, for the first time a novel dosage form (suspension) was proposed for the well-known generic piroxicam. Optimal compositions containing stabilizers and prolongators were determined.

Keywords: suspension, piroxicam, stabilizers, prolongators

Одним из лекарственных препаратов, относящихся к классу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), подтвердивших свой отчетливый клинический эффект и удовлетворительную переносимость, является Пироксикам. Являясь НПВП группы оксиамов, пироксикам характеризуется широким диапазоном фармакологической активности. Он оказывает противовоспалительное, анальгетическое, антиагрегантное и жаропонижающее действие [2]. При этом, согласно данным литературы, этот диапазон, имеет перспективы к расширению [4, 5]. В эксперименте было обнаружено, что пироксикам способен выступать в роли регулятора аквапорина-4, оптимально связываясь с ним, что способствует циклооксигеназозависимому снижению формирования отека и образованию экссудата [4]. Также весьма существенной является способность пироксикама проявлять циклооксигеназозависимую нейропротекцию, опосредованную через фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/

Акт пути [5]. Так, в исследовании Tasaki Y. с соавторами показано, что пироксикам вызывает существенное нейропротекторное действие в отношении 1-метил-4-фенилпиридиния (MPP(+))-индуцированной токсичности в дофаминергических клетках нейробластомы человека [5].

Однако несмотря на такие серьезные фармакологические показатели, на фармацевтическом рынке Российской Федерации пироксикам зарегистрирован лишь в четырех лекарственных формах (ЛФ) – гель для наружного применения, суппозитории, таблетки и капсулы [2]. Что касается использования в детской практике, то пироксикам разрешен к применению детям с 6 лет, хотя существующие ЛФ с пироксикамом рекомендованы для детей старше 12 лет [2]. Такая несогласованность позволяет предполагать, что расширение ассортимента ЛФ приведет к персонализации терапии, с учетом особенностей каждого конкретного больного. Оптимальной представляется

разработка жидкой пероральной лекарственной формы, характеризующейся высокой биологической доступностью, эффективностью, комфортностью приема. В то же время, поскольку пироксикам трудно растворим в воде [2], то его использование возможно лишь в виде суспензии, которая позволяет обеспечить пролонгированное действие. При создании пероральных ЛФ одним из существенных технологических решений является подбор оптимальной композиции вспомогательных веществ.

Цель работы – создание суспензии пироксикама, подбор композиции вспомогательных веществ – стабилизатора и пролонгатора, обеспечивающих оптимальные реологические параметры и позволяющих контролировать постоянную скорость высвобождения пироксикама из ЛФ.

Материалы и методы исследования

На предварительном этапе исследований была проанализирована серия суспензий с различной комбинацией пролонгаторов и стабилизаторов по таким значимым показателям, как стабильность, седиментационная устойчивость, ресуспендируемость. В качестве стабилизаторов использовались: лецитин, метилцеллюлоза, беницил, эмульгатор Т2, слизь семян льна, флокар, крахмальный клейстер, декстран. В качестве пролонгаторов исследовались ксантановая камедь, пласдон и коллидон. Так как пироксикам существует в двух полиморфных формах, одним из критериев отбора композиций суспензий являлось обеспечение термодинамического равновесия процесса растворения [3], что оценивалось визуально по изменению окраски ЛФ до лимонно-желтой в процессе изготовления и хранения в течение полугода. В результате для дальнейших исследований были отобраны девять композиций суспензий, представленных в табл. 1.

Таблица 1

Композиционные составы суспензий

№ п/п	Композиционный состав суспензии на 100,0 г
1	Пироксикам 0,5; лецитин 0,25; ксантановая камедь 0,2
2	Пироксикам 0,5; метилцеллюлоза 0,25; ксантановая камедь 0,2
3	Пироксикам 0,5; беницил 0,25; ксантановая камедь 0,2
4	Пироксикам 0,5; лецитин 0,25; пласдон 0,4
5	Пироксикам 0,5; метилцеллюлоза 0,25; пласдон 0,4
6	Пироксикам 0,5; беницил 0,25; пласдон 0,4
7	Пироксикам 0,5; лецитин 0,25; коллидон 0,4
8	Пироксикам 0,5%; метилцеллюлоза 0,25; коллидон 0,4
9	Пироксикам 0,5; беницил 0,25; коллидон 0,4

Дальнейшие исследования по выбору оптимальной композиции стабилизатора и пролонгатора включали проведение биофармацевтических исследований *in vitro*. Анализ высвобождения пироксикама проводили для образцов 1–9 через полупроницаемую мембрану. Пироксикам является амфолитом, кислотные свойства, которого связаны с подвижным протоном енольной гидроксигруппы, а основные свойства обусловлены атомом азота пиридинового типа, однако более выраженными являются кислотные свойства. Поэтому в качестве диализной среды использовали 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной. Кроме того, в данном растворителе ожидалось наиболее высокое значение растворимости и его водородный показатель приближен к среде желудка (рН = 1–2) [1, 3]. Исследование проводили при температуре 37°C. В качестве полупроницаемой мембраны использовался целлофан марки «Купрофан» с диаметром пор 0,2 мкм. Отбор проб производился через 15, 30, 45, 60, 75 и 90 мин с немедленным возмещением объема диализной среды. Количественное определение пироксикама проводили спектрофотометрически, используя аналитическую длину волны 242 нм [3]. В качестве стандартного использовали раствор ГСО пироксикама с концентрацией $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл в том же растворителе.

Расчет высвобождения пироксикама проводили по формуле

$$x = \frac{A_x \cdot W \cdot a_0 \cdot V_{a_0} \cdot 100}{A_0 \cdot W'_0 \cdot W''_0 \cdot b},$$

где A_x – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца пироксикама; a_0 – навеска стандартного образца пироксикама, г; W – объем среды высвобождения, мл; W'_0 , W''_0 , V_{a_0} – разведения раствора стандартного образца пироксикама, мл; b – содержание пироксикама в испытуемом образце, г/мл.

Результаты исследования и их обсуждение

Наибольшее высвобождение пироксикама на 15 мин наблюдалось из композиций № 2 и № 7. Содержание пироксикама составило 73,71 и 73,34% соответственно. Данный уровень высвобождения был относительно постоянен с незначительным увеличением высвобождения пироксикама вплоть до 60 мин у состава № 2 и до 45 мин у состава № 7. После наступления максимумов высвобождения у данных составов наблюдалось постепенное снижение высвобождения пироксикама. Также хорошо зарекомендовал себя состав № 4. Для данной композиции наблюдалась обратная тенденция: наименьшее высвобождение пироксикама на 15 и 30 мин, что составило 35,47 и 49,32%. Максимум высвобождения

78,97% зафиксирован на 45 мин. Что касается 60, 75 и 90 мин, то количество высвободившегося пироксикама было относительно постоянно: 74,72; 74,08; 73,61%. Состав № 1, несмотря на высокие стабильные показатели высвобождения пироксикама на 60, 75, 90 мин, имел очень низкие показатели на

15 и 30 мин, что может свидетельствовать о замедлении высвобождения пироксикама из лекарственного средства. Самые низкие показатели высвобождения были установлены для составов № 3, № 5, № 6, № 8, № 9. Обобщенные данные по высвобождению пироксикама из ЛФ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Количество пироксикама, перешедшее в диализную среду, %

Композиции суспензий	Время забора пробы						
	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
Состав № 1	4,55	5,36	29,93	77,49	78,42	79,34	
Состав № 2	73,71	73,98	75,92	72,88	43,97	34,54	
Состав № 3	31,03	38,52	45,82	57,36	8,5	8,04	
Состав № 4	35,47	49,32	78,97	74,72	74,08	73,61	
Состав № 5	1,20	5,17	26,51	35,19	79,99	2,96	
Состав № 6	3,88	9,51	40,18	22,72	19,40	9,05	
Состав № 7	73,34	78,01	80,73	55,23	51,91	47,30	
Состав № 8	1,29	2,40	6,37	17,83	6,19	3,05	
Состав № 9	5,26	4,99	14,22	15,89	8,60	1,66	

Составы № 2, № 4, № 7 содержали действующего вещества 0,5 г на 100,0 г суспензии. Для составов № 4 и № 7 в качестве стабилизатора использовался лецитин, в составе № 2 – метилцеллюлоза. Оба стабилизатора вводятся в суспензию в количестве 0,25 г на 100,0 г суспензии. Для составов № 4 и № 7 содержание пролонгатора было одинаковым – 0,4 г на 100,0 г суспензии. В этих составах с целью лонгации использовали пласдон и коллидон соответственно. Таким образом, при соотношении пироксикама и лецитина 0,5/0,25 на 100,0 г суспензии пласдон и коллидон проявляют близкий пролонгирующий эффект.

Состав № 2 показал аналогичный пролонгирующий эффект, но при использовании в качестве пролонгатора камеди в количестве 0,2 г на 100,0 г суспензии.

На основании полученных данных перспективными составами для дальнейших исследований, в том числе фармакологических, являются композиции состав № 2, состав № 4, состав № 7.

Заключение

Таким образом, впервые для широко известного дженерика – пироксикама – предложена оригинальная лекарственная форма – суспензия. Проведен выбор оптимальной композиции, в частности подобранные стабилизаторы и пролонгаторы.

Список литературы

1. Бобокалон Д.Т., Касимова Г.Ф., Мухидинов З.К. и др. Кинетика высвобождения пироксикама из гидрогелей на основе низкометилированного цитрусового пектина и зеина // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, № 1 – С. 35–37.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 31.07.14).
3. Шохин И.Е., Раменская Г.В., Кулинич Ю.И. и др. Определение равновесной биофармацевтической раствори-

мости на примере субстанции пироксикама // Биофармацевтический журнал. – 2011. – Т. 3, № 3 – С. 39–42.

4. Bhattacharya P., Pandey A.K., Paul S., Patnaik R. Neuroprotective potential of Piroxicam in cerebral ischemia: an in silico evaluation of the hypothesis to explore its therapeutic efficacy by inhibition of aquaporin-4 and acid sensing ion channel1a / P. Bhattacharya et al // Med Hypotheses. – 2012 Sep. – № 79 (3). – P. 352.

5. Tasaki Y., Yamamoto J., Omura T., Noda T., Kamiyama N., Yoshida K., Satomi M., Sakaguchi T., Asari M., Ohkubo T., Shimizu K., Matsubara K. Oxicam structure in non-steroidal anti-inflammatory drugs is essential to exhibit Akt-mediated neuroprotection against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced cytotoxicity / Y. Tasaki et al // Eur J Pharmacol. – 2012 Feb 15. – № 676 (1–3). – P. 57–63.

References

1. Bobokalonov D.T., Kasymova G.F., Mukhidinov Z.K., Dzhonmurodov A.S., Khalikov D.Kh., Liu L.-S. Kinetics of Piroxicam Release from Low-Methylated Pectin/Zein Hydrogel Microspheres. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2012. Vol. 46, № 1, pp. 35–37.
2. National Register of Medicinal Products. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru> (accessed 31 July 2014).
3. Shohin I.E., Ramenskaya G.V., Kulnich Yu.I., Vasilenko G.F., Davydova K.S. Equilibrium biopharmaceutical solubility determination of piroxicam substance. *Journal of biopharmaceutical*. 2011, Vol. 3, no. 3, pp. 39–42.
4. Bhattacharya P., Pandey A.K., Paul S., Patnaik R. Neuroprotective potential of Piroxicam in cerebral ischemia: an in silico evaluation of the hypothesis to explore its therapeutic efficacy by inhibition of aquaporin-4 and acid sensing ion channel1a. *Med Hypotheses*. 2012 Sep; 79 (3): 352.
5. Tasaki Y., Yamamoto J., Omura T., Noda T., Kamiyama N., Yoshida K., Satomi M., Sakaguchi T., Asari M., Ohkubo T., Shimizu K., Matsubara K. Oxicam structure in non-steroidal anti-inflammatory drugs is essential to exhibit Akt-mediated neuroprotection against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced cytotoxicity. *Eur J Pharmacol*. 2012 Feb 15; 676 (1–3): 57–63.

Рецензенты:

Сливкин А.И., д.фарм.н., заведующий кафедрой фармациии фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет, г. Воронеж;

Шаталов Г.В., д.х.н., заведующий кафедрой химии высокомолекулярных соединений и коллоидов химического факультета, Воронежский государственный университет, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 26.08.2014.