

1 – ГБОУ ВПО
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Минздрава России, 119991,
Россия, г. Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

1 – First Moscow State
Medical University, 8/2,
Trubetskaya str., Moscow,
119991, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: liky145@gmail.com
Тел.: 8 (929) 581 20 08

ПРИМЕНЕНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ С НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ В ФАРМАЦИИ

И.И. Краснюк (мл.)¹, Л.В. Овсянникова^{1*}, О.И. Степанова¹,
А.В. Беляцкая¹, И.И. Краснюк¹, Ю.Я. Харитонов¹, В.В. Грих¹,
Т.М. Кошелева¹, Л.А. Король¹

Резюме. В статье представлен краткий обзор применения твердых дисперсий нестероидных противовоспалительных средств с полимерными носителями. Твердые дисперсии вводятся в различные лекарственные формы с различными целями. Приводятся данные о применении дисперсий для оптимизации различных биофармацевтических свойств. Раскрываются различные аспекты получения, исследования и перспективы применения в медицине лекарственных препаратов на основе твердых дисперсий.

Ключевые слова: твердые дисперсии, нестероидные противовоспалительные средства, растворимость, биодоступность.

APPLICATION OF SOLID DISPERSIONS WITH NON STEROIDAL ANTI INFLAMMATORY DRUGS IN PHARMACY

I.I. Krasnuk (junior)¹, L.V. Ovsyannikova¹, O.I. Stepanova¹, A.V. Belyatskaya¹, I.I. Krasnuk¹, Yu.Ya. Kharitonov¹, V.V. Grikh¹, T.M. Kosheleva¹, L.A. Korol¹

Abstract. The article provides a brief overview of the use of solid dispersions of NSAIDs with polymeric carriers. Solid dispersions are entered in various dosage forms for different purposes. The data are provided on the use of different dispersions to optimize biopharmaceutical properties. Various aspects are disclosed of producing, research and the medical uses of drugs on the basis of solid dispersions.

Keywords: solid dispersions, non-steroidal anti-inflammatory drugs, solubility, bioavailability.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются важнейшими симптоматическими лекарственными препаратами (ЛП) современности, которые за счет уникальной комбинации фармакологических свойств – противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических – применяются практически во всех областях медицины. Несмотря на существенные успехи, достигнутые в лечении ревматических заболеваний, их фармакотерапия продолжает оставаться одним из наиболее сложных разделов клинической медицины [1–4].

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

Ацетилсалициловая кислота (аспирин), более приемлемая форма салициловой кислоты, была выведена на фармацевтический рынок в 1899 г. компанией «Байер». Однако механизм действия противовоспалительных и анальгетических лекарственных средств (ЛС), таких как аспирин и индометацин, оста-

вался неизученным до начала 1960-х годов. Существенные изменения произошли в семидесятые годы XX в., когда Джон Вейн открыл механизм действия аспирина и других НПВС, что положило начало успеху дальнейшего применения противовоспалительной терапии в лечении таких воспалительных заболеваний, как ревматоидный артрит и остеоартрит, связанный с ингибированием фермента простагландин-Н-синтазы или циклооксигеназы (ЦОГ). В начале 1990-х годов Недельман, Симмонс и группа Хиршмана сообщили о существовании индуцибельной изоформы фермента ЦОГ, позже идентифицированной как ЦОГ-2 [5].

Традиционные НПВС, как известно, ингибируют обе изоформы ЦОГ, и их неблагоприятные побочные эффекты связаны в основном с ингибированием ЦОГ-1-пути. Вскоре после этого ученые сосредоточили свои усилия на разработке селективных ингибиторов ЦОГ-2 в целях развития противовоспалительных и обезболивающих агентов с пониженными побочными эффектами по сравнению с традиционными НПВС [6,

7]. В 1999 г. компания G.D. Searle и Pfizer запустила первый селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб. За ним последовал выпуск компанией Merck селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба. В течение короткого периода эти препараты достигли высокого уровня продаж в Северной Америке [2–5, 7].

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС

К классу НПВС относятся около 20 оригинальных ЛП, которые по химической структуре подразделяются на несколько групп: производных салициловой индолил- и гетероарилкарбоновых, уксусной, пропионовой, эноликовой кислот, пиразолона, трехядерных сульфонамидов или сульфонов – коксибы и др. (таблица 1) [1, 2, 4].

Таблица 1.

Классификация НПВС по выраженности противовоспалительной активности и химической структуре

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью	
Кислоты	
Салицилаты	ацетилсалициловая кислота (аспирин), дифлунизал, лизиномоацетилсалицилат
Пиразолидины	фенилбутазон
Производные индолуксусной кислоты	индометацин, сулиндак, этодолак
Производные фенилуксусной кислоты	диклофенак
Оксикамы	пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам
Производные пропионовой кислоты	ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота
Некислотные производные	
Алканоны	набуметон
Производные сульфонида	нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб
НПВС со слабой противовоспалительной активностью	
Производные антралиловой кислоты	мефенамовая кислота, этофенамат
Пиразолоны	метамизол, аминофеназон, пропиофеназон
Производные парааминофенола	фенацетин, парацетамол
Производные гетероарилуксусной кислоты	кеторолак

При назначении НПВС-терапии особое внимание обращают на выбор эффективного препарата, оптимальной дозы и способа введения; определение длительности курса лечения; прогноз безопасности; оценку эффективности; оценку переносимости. В настоящее время основное внимание уделяется созданию и использованию не столько более эффективных, сколько безопасных НПВС.

Среди наиболее эффективных НПВС диклофенак натрия (Вольтарен, Диклак, Диклоберл, Диклобрю, Дикловит, Диклоген, Диклонак, Диклофенак, Олфен, Ортофен и др.) занимает ведущее место по сочетанию выраженного противовоспалительного и болеутоляющего действия и остается современным мировым стандартом лечения. Диклофенак является наиболее часто используемым ЛП для лечения воспалительных заболеваний суставов, облегчения посттравматического и послеоперационного болевого синдрома, но регулярное его применение связано с некоторыми побочными эффектами со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Внедрение в практику селективных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикама, нимесулида, рофекоксиба, целекоксиба, вальдекоксиба, парекоксиба и этодолака) открыло перспективы в плане высокой безопасности лечения НПВС. Однако эти препараты нельзя считать абсолютно безопасными, поскольку на фоне лечения ЦОГ-2-ингибиторами нередко отмечается развитие симптомов диспепсии и гастроэнтерологических побочных эффектов [1, 2, 4, 6–8].

Одной из проблем при создании ЛП на основе НПВС является их малая растворимость, так как НПВС – это соединения липофильной природы [9–11].

На сегодняшний день известен ряд малорастворимых в воде химических соединений, к которым также относятся и лекарственные вещества (ЛВ) группы НПВС. Таким образом, исследования по созданию новых препаратов НПВС направлены не только на синтез ЛВ, но также и на улучшение биофармацевтических характеристик, связанных с плохой растворимостью уже имеющихся. Диклофенак (кислотная форма) является хорошо изученным ЛВ, типичным представителем группы НПВС, и относится к наименее растворимым соединениям даже при использовании его в ЛП в качестве солевой составляющей в соответствующих лекарственных формах (ЛФ): таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, таблетках, покрытых оболочкой, суппозиториях, гелях и мазях для наружного применения [2, 7]. По биофармацевтической классификационной системе (БКС) при пероральном приеме диклофенак относят ко II классу ЛВ с преобладанием низкой растворимости и высокой проницаемости [12]. В свя-

зи с этим для ЛВ II и IV класса существует необходимость в технологическом повышении их растворимости [10, 13].

МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ

Для повышения растворимости используют различные физико-химические подходы: уменьшение размеров частиц, модификацию кристаллической структуры, получение твердых дисперсий (ТД). Один из способов повышения БД из лекарственных препаратов – введение лекарственных веществ в ТД. Получение ТД рассматривается как один из наиболее эффективных способов уменьшения размера частиц до коллоидного и молекулярного уровня. Под воздействием среды растворимый матрикс полимера растворяется, и коллоидные частицы или молекулы ЛВ сразу же высвобождаются в среду растворения, вызывая быструю солюбилизацию ЛВ. ТД приобретают огромное значение при создании пероральных твердых ЛФ с повышенной скоростью растворения для плохо растворимых в воде ЛВ. Таким образом, применение ТД способствует улучшению БД при пероральном приеме [9, 13–16].

Как правило, в ряде случаев различные ЛП, содержащие ЛВ группы НПВС, требуют модификации различных биофармацевтических свойств, например повышения растворимости (ацеклофенак, ацетаминофен, ибупрофен, эторикоксиб) или скорости растворения (парацетамол, эторикоксиб). В работах [16–21] приведены примеры исследований, целью которых являлось улучшение перечисленных ранее важных фармакологических показателей путем получения ТД.

ПРИМЕРЫ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ С НПВС

Ацеклофенак по химической структуре – производное фенилацетоксиной кислоты, предназначен для систематического лечения боли и воспаления [8, 15]. Ацеклофенак практически нерастворим в воде, по БКС относится к веществам с низкой растворимостью и высокой проницаемостью [12–15]. В работе [15] была проведена попытка повысить растворимость ацеклофенака включением в ТД с использованием водорастворимых носителей: полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 и бета-циклодекстрина (β-ЦД). ТД ацеклофенака с ПЭГ-6000 были получены методом плавления, а с β-ЦД – методом совместного механического измельчения порошка ЛВ с порошком циклодекстрина. ТД, а также механические смеси были получены при соотношении ЛВ : полимер 1:1, 1:2 (по массе).

ТД изучены с помощью следующих методов: сканирующей калориметрии, сканирующей микроскопии (СМ), теста растворения. Результаты СМ показали потерю кристалличности ацеклофенака в ТД. Для ТД ацеклофенак : ПЭГ в соотношении 1:2 продемонстрирована наилучшая растворимость среди всех ТД по сравнению с ТД ацеклофенак : β-ЦД. В дальнейшем полученную ТД запрессовывали в таблетку прямым прессованием и сравнивали свойства полученных таблеток с тремя ближайшими известными торговыми марками ацеклофенака. Полученные результаты теста «Растворение» свидетельствовали, что таблетки ацеклофенака с ТД показали лучшее высвобождение по сравнению с заводскими. Были получены ТД ацеклофенака с поливинилпирролидоном (ПВП) с молекулярной массой 3000 (1:1), с гидроксиметилцеллюлозой (ГМЦ) (1:1), с β-ЦД (1:1 и 1:2), с ПЭГ (1:1 и 1:2) [15]. Полученные ТД исследовали методами ИК-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), теста «Растворение» на содержание ЛВ. В результате показана повышенная растворимость ацеклофенака из ТД с ПВП и ГМЦ в среднем до 94%, с β-ЦД в соотношениях 1:1 – на 87%, 1:2 – на 80%, с ПЭГ в соотношениях 1:1 – на 67%, 1:2 – на 90%. Данные рентгеноструктурного анализа демонстрируют потерю кристаллической структуры ЛВ в изучаемых ТД. Повышенное высвобождение ЛВ определяется его переходом из кристаллического состояния в аморфное в условиях ТД.

Парацетамол относится к НПВС, используется в качестве анальгетика. Целью исследования в работе [16] являлось получение ТД парацетамола с ПЭГ и ПВП в различных соотношениях и сравнение их свойств. ТД получены в соотношениях ЛВ:полимер 1:1, 1:2, 2:1. Отмечено отсутствие взаимодействия между ЛВ и полимером. Наблюдалось повышение скорости растворения для ТД с ПВП (1:2) и для ТД с ПЭГ (1:2). ТД с ПЭГ (1:2), полученная методом замешивания, характеризовалась максимальным повышением высвобождения ЛВ – до 97%.

Ибупрофен относится ко II классу с низкой растворимостью и высокой проницаемостью, его биодоступность ограничена скоростью растворения [17]. ЛВ используется в терапевтической практике как болеутоляющие. Экспериментальная часть статьи посвящена изучению математических моделей прогнозирования растворения ЛВ в бинарных и тройных смесях с полимерами с последующим получением желатиновых капсул с ибупрофеном, и ПЭГ может быть использован в качестве солюбилизирующего агента при получении жидких ЛВ. Одной из моделей, изученных в статье, является модель Джойбан-Акри, которая дает точное математическое описание того,

как растворимость вещества зависит от температуры и состава растворителя.

В работе [18] представлены результаты изучения растворимости ибупрофена в бинарных смесях ПЭГ : этанол, ПЭГ : вода или тройных (ПЭГ : этанол : вода) при 25 °С. Определены константы растворимости для бинарных и тройных смесей растворителей, которые используются для прогнозирования растворимости ЛВ в различных композициях растворителей и при различных температурах. Модель обеспечивает точные прогнозы изменения растворимости в присутствии соразтворителей в водном растворе или комбинации двух соразтворителей. Полученные экспериментальные данные позволяют расширить базу данных о растворимости лекарственных средств в различных бинарных или тройных смесях, а также могут быть использованы в дальнейшем в исследованиях, посвященных изучению высвобождения ЛВ из мягких и твердых желатиновых капсул.

В другой статье [19], посвященной ТД ибупрофена, целью исследования являлось получение ТД с такими носителями, как гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза, декстроза, маннит, лактоза. ТД получены методом совместного плавления. Оценка свойств дисперсий проводили на основе исследования растворения. Наилучшее высвобождение ибупрофена было отмечено с ТД с использованием в качестве носителей сахарной пудры в соотношении 1:4, с декстрозой – в таком же соотношении.

Эторикоксиб относится к группе НПВС, ко II классу БКС, является производным сульфонида, используется для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита и острого подагрического артрита. Эторикоксиб практически нерастворим в воде. Работы [20, 21] проведены для повышения способности эторикоксиба растворяться путем получения ТД с использованием ПЭГ-6000 в различных соотношениях ЛВ : полимер (1:1, 1:3, 1:6, 1:9) с применением различных методов: физических смесей, метода выпаривания. Все ТД демонстрировали лучшую растворимость по сравнению с чистой субстанцией эторикоксиба. ТД изучали спектрофотометрическим методом. ТД с ПЭГ в соотношении 1:4, полученная методом выпаривания, показала максимальное повышение скорости растворения эторикоксиба. Это увеличение скорости растворения может быть связано с увеличением смачиваемости ЛП, солюбилизации ЛС путем использования носителей за счет снижения кристалличности ЛВ. На основе приведенных исследований был сделан вывод об успешности данного метода, повышающего скорость растворения эторикоксиба [19, 20].

Индометацин является производным индолилуксусной кислоты, относится ко II классу по БКС. В ра-

боте [22] приведены исследования по получению ТД малорастворимого в воде индометацина методом соосаждения с применением распылительной сушки с лактозой, используемой вместо полимера. В процессе соосаждения ЛВ и дисахарид растворяются в общем летучем растворителе, впоследствии растворитель удаляют для получения ТД. Для полученных ТД (ЛВ : дисахарид) в соотношениях 1:1, 1:2 изучали динамику растворения ЛВ. В задачи исследования входило изготовление на основе полученных ТД твердых желатиновых капсул, изучение их технологических характеристик в сравнении с заводскими аналогами капсул, содержащих индометацин. Индометацин часто назначается в виде капсул. Для полученных капсул с ТД индометацина с дисахаридом отмечено повышение высвобождения ЛВ до 80% за первые 20 мин эксперимента.

Для повышения растворимости индометацина с применением метода соосаждения получали ТД следующими водорастворимыми полимерами: ПЭГ-4000, ПЭГ-6000, ПВП, мономерным лаурилсульфатом натрия, а также с дисахаридами – декстрозой (сахарозой) и лактозой. Полученные ТД индометацина с лактозой в соотношениях 1:1, 1:2 показали более быстрое растворение ЛВ по сравнению с капсулами, содержащими субстанцию индометацина. Количество индометацина, перешедшее в раствор из капсул содержащих ТД индометацина с водорастворимыми полимерами, соответствует 100% к 45 мин по сравнению с заводскими капсулами, которые демонстрируют высвобождение порядка 80% к тому же моменту времени. Подобный результат связан с повышенным растворением индометацина из ТД с лактозой в соотношении 1:2. Таким образом, возможно получение капсул ТД с индометацином и лактозой с повышенной растворимостью ЛВ.

Нимесулид относится ко II классу по БКС противовоспалительного, обезболивающего, антипиретического действия. Одной из причин его успешного использования в ТД является его низкая растворимость в воде и нерегулярная абсорбция из ЖКТ. ТД получали комбинацией методов плавления и растворения с использованием ПЭГ-6000 и талька. В исследовании [23] проведено изучение высвобождения ЛВ из ТД. Результаты показали значительное повышение высвобождения ЛВ из ТД. ТД нимесулида, полученные сочетанием метода растворения и плавления с использованием в качестве полимера ПЭГ-6000 и талька, существенно улучшали растворимость нимесулида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам ряда исследований, посвященных изучению применения ТД с НПВС в фармацевтической практике, можно сделать заключение, что для

оптимизации биофармацевтических характеристик ЛП, содержащих ЛВ группы НПВС, могут с успехом применяться их ТД с различными носителями. В современной фармацевтической науке и практике ведутся исследования в области разработки ЛП на основе ТД. Активно разрабатываются технологические приемы получения ТД с НПВС и введения их в различные ЛФ. Подобный прием позволяет, не разрабатывая новых химических соединений, получить новые ЛП на основе ранее разработанных субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е.Л. Насонов. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения // РМЖ. 2001. Т. 9. № 7. С. 265–270.
2. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. Нестероидные противовоспалительные средства (методическое руководство). – Смоленск: СГМУ, 2008. 54 с.
3. S. Niklas, F.A. Russell, J.J. McDougall. Topical diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee // Orthopedic Research and Reviews. 2011. № 3. P. 1–8.
4. Е.Л. Насонов. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в начале XXI века // РМЖ. 2001. Т. 11. № 7. С. 375–378.
5. P.N. Praveen Rao, E.E. Knaus. Evolution of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond // J Pharm Pharmaceut Sci. 2008. №11 (2). P. 81–110.
6. S.L. Curry, S.M. Cogar, J.L. Cook. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a review // J Am Anim Hosp Assoc. 2005. V. 41. № 5. P. 298–309.
7. M. Batlouni. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Cardiovascular, Cerebrovascular and Renal Effects // Arq Bras Cardiol. 2010. № 94 (4). P. 522–529.
8. М.Д. Машковский. Лекарственные средства: пособие для врачей. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2012. 1216 с.
9. A. Sharma, C. Jain. Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug // Int. J. Drug Deliv. 2011. V. 1. № 2. P. 149–170.
10. R. Tiwari and etc. Solid dispersions: An overview to modify bioavailability of poorly water soluble drugs // Int. J. PharmTech Res. 2009. V. 1. № 4. P. 1338–1349.
11. K. Dhirendra and etc. Solid dispersions: A review // Pak. J. Pharm. Sci. 2009. V. 22. № 2. P. 234–246.
12. M. Yasir, M. Asif, A. Kumar. Biopharmaceutical Classification System; An Account // Int. J. PharmTech Res. 2010. V. 2. № 3. P. 1681–1690.
13. S. Dahiya. Studies on formulation development of a poorly water-soluble drug through solid dispersion technique // Thai. J. Pharm. Sci. 2010. V. 34. P. 77–87.
14. S. Sinha and etc. Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir // AAPS PharmSciTech. 2010. V. 11. № 2. P. 518–27.
15. S.K. Das and etc. Solid Dispersions : An Approach to Enhance the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs // Int. J. Pharmacol. Pharm. Technol. 1960. № 1. P. 37–46.
16. D. Akiladevi, P. Shanmugapandian, D. Jebasingh, B. Sachinandan. Preparation and evaluation of Paracetamol by solid dispersion technique // Int. J. Pharm. 2011. V. 3. №1. 188–191.
17. I.E. Shohin, J.I. Kulinich, G.F. Vasilenko, G.V. Ramenskaya. Interchangeability Evaluation of Multisource Ibuprofen Drug Products Using Biowaiver Procedure // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011.
18. S. Soltanpour, A. Jouyban. Solubility of Acetaminophen and Ibuprofen in Binary and Ternary Mixtures of Polyethylene Glycol 600, Ethanol and Water // Chem. Pharm. Bull. 2010. № 58 (2). P. 219–224.
19. N. Saffoon, Y. Jhanker, N. Huda. Dissolution profile of ibuprofen solid dispersion prepared with cellulosic polymers and sugar by fusion method // Stamford J. Pharm. Sci. 2011. V. 4. № 1. P. 31–37.
20. S. Muralidhar and etc. Enhancement of dissolution rate of etoricoxib through solid dispersion technique // J. Appl. Pharm. Sci. 2011. V. 1. № 5. P. 129–132.
21. B. Chauhan, S. Shimpi, A. Paradkar. Preparation and characterization of etoricoxib solid dispersions using lipid carriers by spray drying technique // AAPS PharmSciTech. 2005. V. 6. № 3. P. 405–412.
22. P. Dangrasirt, V. Limnong. Preparation of Fast Release Indomethacin solid dispersion by Spray Drying using Lactose as water-soluble Carrier // Thai J. Pharm Sci. 2005. № 29 (3–4). P. 103–111.
23. S. Ismail, M. El-Mahdy, S. Al-Kubati. Enhancement of solubility and dissolution of Nimesulide using solubilization, solid dispersion and complexation techniques // Bull. Pharm. Sci. 2009. V. 32. P. 321–328.