

УДК 615.454.546

**СУСПЕНЗИЯ ПИРОКСИКАМА: ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ,
СЕДИМЕНТАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ****SUSPENSION PIROXICAM: SELECT AUXILIARIES, SEDIMENTATION ANALYSIS****Е.В. Илькевич, Э.Ф. Степанова, Н.Н. Степанова, А.А. Глушко
E.V. Ilkevich, E.F. Stepanova, N.N. Stepanova, A.A. Glushko**Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University,
Russia, 357532, Pyatigorsk, Kalinin Ave., 11

E-mail: 5865@bk.ru

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 технологий.

Resume. Within this study, a sedimentation analysis of number piroxicam suspension series, which is 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.

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

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

Введение

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, тендениты, 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 [Гос. реестр лек. средств, 2016; Машковский, 2005].



В настоящее время разрабатываются производные пироксикама, изучаются новые возможные механизмы действия, проводятся исследования по расширению спектра действия и возрастного диапазона применения [Жолобова и др., 2009; Симанова, 2009; Шаповал, 2004]. Из этого следует, что пироксикам на данный момент является востребованным лекарственным соединением, широко применяющимся в различных странах [Гос. реестр лек. средств, 2016; Ph.Eur].

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 труднорастворимых веществ в виде жидкой лекарственной формы, поскольку облегчает пероральное применение, повышает комфортность применения и комплаентность. [Жураховская и др, 2011; Петрова, 2008].

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 [Гос. реестр лек. средств, 2016; Машковский, 2005].

Поскольку все большее предпочтение при назначении отдается жидким лекарственным препаратам [Жураховская и др, 2011; Лек. средства ВОЗ. 2007.], 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 [Шаповал, 2004].

Так как пироксикам плохо растворим в воде [Шохин и др, 2011], 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 [Chien, 2002. Voigt, 2000].

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 [Пантюхин и др. 2013; Степанова и др. 2007].

Для обеспечения эффективности препарата в виде суспензии требуется создать условия, повышающие их устойчивость и снижающие скорость седиментации частиц [Тихонова, 2002]. Поскольку суспензии полидисперсны, для оценки их устойчивости возникает необходимость в проведении седиментационного анализа, который дает представление о фракционном составе дисперсной системы [Ершов, 2012].

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.



Таблица 1
Table. 1

Композиции веществ, входящие в составы суспензий
Compositions of substances included in the suspension

Состав 1	МЦ 0.25%, ксантановая камедь 0.2% (Ph.Eur)
Состав 2	лецитин 0.25%, пласдон 0.4% (Ph.Eur)
Состав 3	лецитин 0.25%, коллидон 0.4% (Ph.Eur)

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 [Щукин и др., 2014].

Результаты и обсуждение

Анализ проводили по действующему веществу суспензии – пироксикаму, плотность которого равна 1481 кг/м³ [Шохин и др, 2011] 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) [Ершов, 2012; Щукин и др., 2014].

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

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

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:

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

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=1,103·10⁻³Па×С
- для суспензии состава 7 η=1,438·10⁻³Па×С

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

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

K – константа Стокса.

Используя рассчитанные для каждой фракции отношения $\frac{m}{\Delta r}$ (где Δr – разность значений радиусов последующей и предыдущей фракций), построили гистограммы, иллюстрирующие относительное содержание фракций в суспензиях [3, 5].

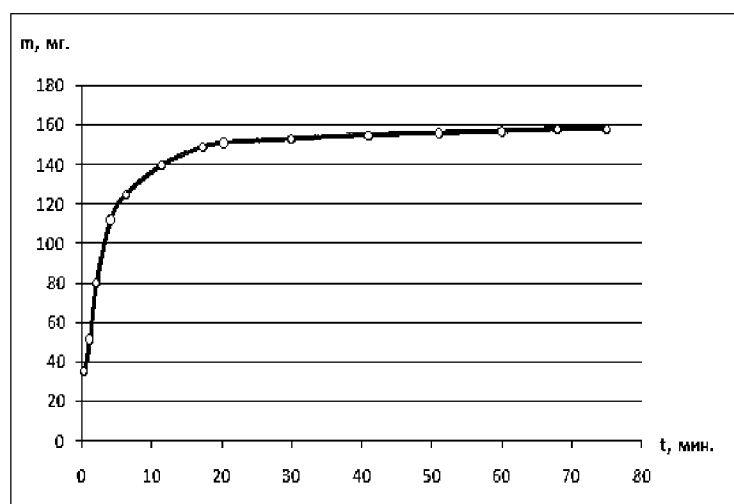


Рис. 1. Седиментационная кривая суспензии № 2
Fig.1. Sedimentation curve suspension № 2

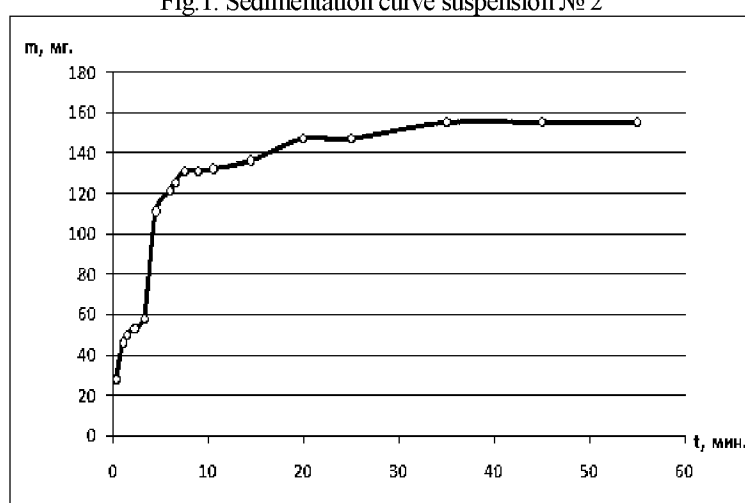


Рис. 2. Кривая седиментации суспензии № 3
Fig. 2. Sedimentation curve suspension № 3

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

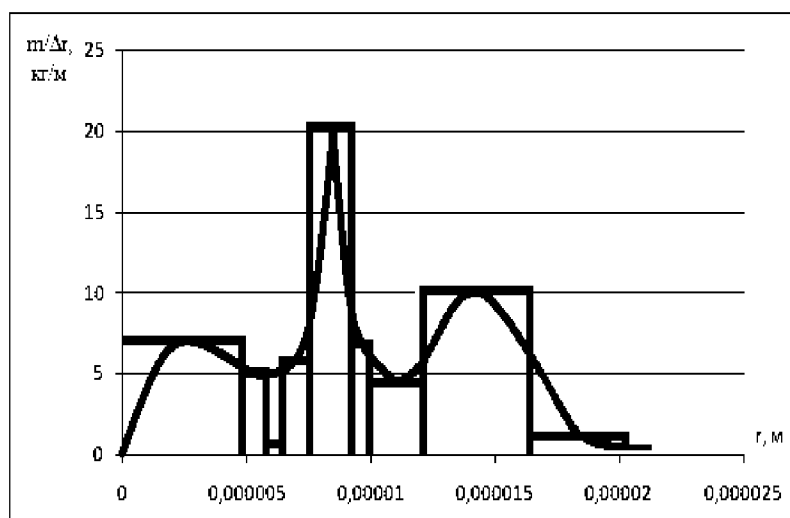


Рис. 3. Гистограмма суспензии № 2
Fig.3. Histogram suspension № 2

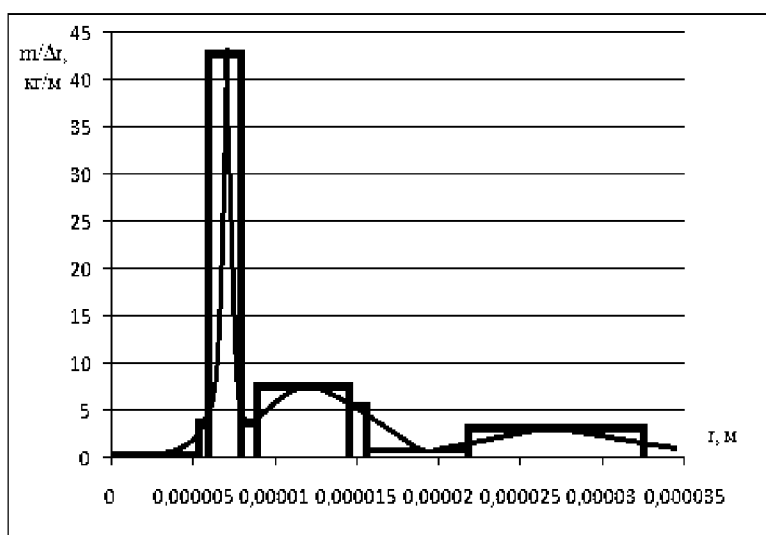


Рис 4. Гистограмма суспензии № 3
Fig. 4. Histogram suspension № 3

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 $9.42 \times 10^{-6} \text{ м} - 77.84 \times 10^{-6} \text{ м}$.

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 (микрорегетерогенным) 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 [Михеева и др., 2010]. 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 [Voigt, 2000].

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

Полученные данные будут использованы при дальнейшей разработке суспензии пироксикама.

Список литературы References

1. Государственный реестр лекарственных средств. 2016. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Gosudarstvennyiy reestr lekarstvennyih sredstv. [State Register of medicines]. 2016. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (accessed 3 August 2016). (in Russian)
2. Ершов Ю.А. 2012. Коллоидная химия: физическая химия дисперсных систем: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 351. Ershov Yu.A. 2012. Kolloidnaya himiya: fizicheskaya himiya dispersnyih sistem: uchebnoe posobie. [Colloid chemistry: Physical chemistry of disperse systems: a tutorial]. Moscow: GEOTAR Media, 351. (in Russian)
3. Ефимова А.И., Зотеев А.В., Склянкин А.А. 2012. Погрешности эксперимента: учебно-методическое пособие. Общий физический практикум физического факультета МГУ. Москва: МГУ, Физический факультет, 39. Efimova A.I., Zoteev A.V., Sklyankin A.A. 2012. Pogreshnosti eksperimenta: uchebno-metodicheskoe posobie. [The errors of the experiment: a teaching aid]. Obshchiy fizicheskii praktikum fizicheskogo fakulteta MGU. Moskva: MGU, Fizicheskii fakultet., 39. (in Russian)
4. Жолобова Е.С., Конопелько О.Ю., Гешева З.В. 2009. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии. Педиатрия, 88 (5): 154–160. Zholobova E.S., Konopelko O.Yu., Gesheva Z.V. 2009. Gepatotoksichnost nesteroidnyih protivovospalitelnyih preparatov, primenyaemyih v detskoj revmatologii. [Hepatotoxicity nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in pediatric rheumatology]. Pediatriya. 88 (5): 154–160. (in Russian)
5. Жураховская Д.В., Виноградова И.А. 2011. Анализ потребителей нестероидных противовоспалительных средств города Петрозаводска. Медицина. Экспериментальная и клиническая фармакология, 6. URL: http://www.rusnauka.com/30_NIEK_2011/Medecine/6_96111.doc.htm.



- Zhurahovskaya D.V., Vinogradova I.A. 2011. Analiz potrebiteley nesteroidnykh protivovospalitelnykh sredstv goroda Petrozavodsk. [Analysis of consumers NSAIDs Petrozavodsk]. Meditsina. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya, 6. URL: http://www.rusnauka.com/30_NIEK_2011/Medecine/6_96111.doc.htm. (in Russian)
6. Лекарственные средства ВОЗ. 2007. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf>. Lekarstvennyye sredstva VOZ. 2007/ [Medicines WHO funds]. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf>. (accessed 24 August 2010) (in Russian)
7. Машковский М.Д. 2005. Лекарственные средства. Справочник. М.: Новая Волна, 1164. Mashkovskiy M.D. 2005. Lekarstvennyye sredstva. Spravochnik. [Drugs. Directory]. M.: Novaya Volna, 1164. (in Russian)
8. Пантюхин А.В., Краснюк И.И. 2013. Разработка состава и фармакотехнологические исследования корригированной суспензии парацетамола. Медицинский альманах, N 1: 191–194. Pantyuhin A.V., Krasnyuk I.I. 2013. Razrabotka sostava i farmakotekhnologicheskie issledovaniya korrigirovannoy suspenzii parasetamola. [Development of composition and research farmakotekhnologicheskie corrected paracetamol suspension]. Meditsinskiy almanah, N 1: 191–194. (in Russian)
9. Петрова В.И. 2008. Прикладная фармакоэпидемиология: учебник для вузов. М.: Гэотар-Медиа, 384. Petrova V.I. 2008. Prikladnaya farmakoepidemiologiya: uchebnyy dlya vuzov. [Applied Pharmacoepidemiology: a textbook for high schools]. M.: Geotar-Media, 384. (in Russian)
10. Рудякова С.Е. Боль в суставах. Consilium Provisorum. 2005; 3 (5). URL: <http://www.consilium-medicum.com/provisorum/article/9290>. (12 февраля 2006) Rudyakova S.E. Bol v sustavah. [Joint pain]. Consilium Provisorum. 2005; 3 (5). URL: <http://www.consilium-medicum.com/provisorum/article/9290>. (accessed 12 February 2006) (in Russian)
11. Степанов Э.Ф., Головкин В.А., Сампиев А.М. 2007. Руководство к практическим занятиям по фармацевтической технологии. Омск: Издательство ОмГМА. 169–170. Stepanov E.F., Golovkin V.A., Sampiev A.M. 2007. Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam po farmatsevticheskoy tehnologii. [Guide to practical training in pharmaceutical technology]. Omsk: Izdatelstvo OmGMA. 169–170. (in Russian)
12. Симанова С.Н. 2009. Медико-социальные особенности формирования заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей дошкольного возраста. Социальные аспекты здоровья населения.; 4. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/149/30/lang/ru/> Simanova S.N. 2009. Mediko-sotsialnyye osobennosti formirovaniya zabolevaniy oporno-dvigatel'nogo apparata u detey doshkol'nogo vozrasta. [Medical and social peculiarities of diseases of the musculoskeletal system in preschool children]. Sotsialnyye aspekty zdorovya naseleniya.; 4. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/149/30/lang/ru/> (accessed 21 December 2009) (in Russian)
13. Тихонова А.И. 2002. Технология лекарств: учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Харьков: Издательство НФАУ. 704. Tihonova A.I. 2002. Tehnologiya lekarstv: uchebnyy dlya farmatsevticheskikh vuzov i fakultetov. [Technology of medicines: a textbook for pharmaceutical universities and faculties]. Harkov: Izdatelstvo NFAU. 704. (in Ukraine)
14. Шаповал О.Н. 2004. Нестероидные противовоспалительные средства: проблемы и перспективы применения в медицинской практике. Провизор, 12. 20–23. Shapoval O.N. 2004. Nesteroidnyye protivovospalitelnyye sredstva: problemy i perspektivy primeneniya v meditsinskoj praktike. [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems and prospects of application in medical practice]. Provisor, 12. 20–23. (in Russian)
15. Шохин И.Е., Раменская Г.В., Кулинич Ю.И., Василенко Г.Ф., Давыдова К.С. 2011. Определение равновесной биофармацевтической растворимости на примере субстанции пироксикама. Биофармацевтический журнал, 3 (3): 39–42. Shohin I.E., Ramenskaya G.V., Kulinich Yu.I., Vasilenko G.F., Davydova K.S. 2011. Opredelenie ravnovesnoy biofarmatsevticheskoy rastvorimosti na primere substantsii piroksikama. [Determination of equilibrium solubility of the example of the biopharmaceutical substance piroxicam]. Biofarmatsevticheskiy zhurnal. 3 (3): 39–42. (in Russian)
16. Шукин Е.Д., Е.А. Перцов, А.В. Амелина. 2014. Коллоидная химия: учебник для бакалавров. М.: Издательство Юрайт, 444. Schukin E.D., E.A. Pertsov, A.V. Amelina. 2014. Kolloidnaya himiya: uchebnyy dlya bakalavrov. [Colloidal chemistry: textbook for undergraduate]. M.: Izdatelstvo Yurayt, 444. (in Russian)
17. Михеева Е.В., Пикун Н.П. 2010. Физическая и коллоидная химия: учебное пособие. Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 267. Miheeva E.V., Pikula N.P. 2010. Fizicheskaya i kolloidnaya himiya: uchebnoye posobie. Tomsk: Izd-vo Tomskogo politehnicheskogo universiteta, 267. (in Russian)
18. Chien Y.W. 2002. Senshang LinDrug Delivery. Controlled Release. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 811–833.
19. European Pharmacopoeia, 5th edition. 2005. Strasbourg, 3333.
20. Voigt R. 2000. Pharmazeutische Technologie: fur Studium und Beruf. Stuttgart: Dt. Apotheker. 369–378.