

ШЛЯХИ ПОЛІПШЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ТВЕРДИХ ДОЗОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ НІМЕСУЛІДУ

Баула О.П., Іщенко О.В., Кисорець А.В., Бессарабов В.І.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м Київ, Україна, e-mail: baula.op@knutd.com.ua; ktpthv@knutd.edu.ua; anna.kisorets.97@ukr.net; v.bessarabov@kyivpharma.eu

У статті розглянуті підходи до вирішення проблем з біодоступністю твердих дозованих лікарських форм орального застосування на основі німесулідів шляхом вибору поліморфної модифікації, яка має кращу розчинність, та розробки технології методом гарячої екструзії. Проведена ідентифікація Форми II німесулідів методом оптичної мікроскопії, абсорбційною спектрофотометрією в інфрачервоній області, термічного аналізу методом диференціальної сканувальної калориметрії та встановленням температури плавлення. Експериментально підтверджено, що Форма II німесулідів у 2.5 рази має більшу розчинність ніж Форма I і може бути використана у виробництві таблеток або капсул. Для поліпшення біодоступності твердих дозованих лікарських форм на основі німесулідів запроваджено новий технологічний підхід з застосуванням методу гарячої екструзії. Розроблено склад препарату, параметри технологічного процесу, підтверджено тестом «Розчинення» швидкість вивільнення німесулідів з готового лікарського засобу, отриманого методом гарячої екструзії.

Ключові слова: німесулід, біодоступність, поліморфізм, розчинність, розчинення, метод гарячої екструзії.

WAYS TO IMPROVE THE BIOAVAILABILITY OF SOLID DOSAGE FORMS ON THE BASIS OF NIMESULIDE

Baula O.P. Ishchenko O.V, Kisorets A.V, Bessarabov V.I

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: baula.op@knutd.com.ua; ktpthv@knutd.edu.ua; anna.kisorets.97@ukr.net; v.bessarabov@kyivpharma.eu

The article deals with approaches to solving the bioavailability of solid dosage forms of nimesulide-based oral dosing are discussed by selecting polymorphic modification with better solubility and technology development by hot extrusion. The identification of Form II nimesulide by optical microscopy, absorption spectrophotometry in the infrared region,

thermal analysis by the method of differential scanning calorimetry and determination of the melting point. It has been experimentally confirmed that Form II nimesulide is 2.5 times more soluble than Form I and can be used in the manufacture of tablets or capsules. To improve the bioavailability of solid dosage forms based on nimesulide, a new technological approach has been introduced using the hot extrusion method. The composition of the drug was developed, the parameters of the technological process were confirmed by the Dissolution test of the rate of release of nimesulide from the finished drug obtained by hot extrusion.

Keywords: nimesulide, bioavailability, polymorphism, solubility, dissolution, hot melt extrusion.

Проблема біодоступності твердих дозованих лікарських форм, що містять активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) з низькою розчинністю і відносяться до другого або четвертого класів за біофармацевтичною системою класифікації (БСК) потребує вирішення на якісно новому рівні з застосуванням ефективних підходів. Понад 40% АФІ хімічного походження відносяться до речовин, що не розчиняються у водних розчинах з фізіологічними значеннями рН у діапазоні 1-7 і не можуть бути використані при виробництві таблеток або капсул орального застосування без особливих підходів до поліпшення розчинності [4]. До таких АФІ відноситься німесулід, що входить до групи нестероїдних протизапальних препаратів і по хімічній структурі є сульфонанлідом (сульфоновим похідним аніліну) [1]. Лікарські засоби на основі німесуліду відкрили еру селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) [3], які застосовуються як ефективні протизапальні, жарознижуючі та знеболювальні препарати [1]. Однак, проблема біодоступності для препаратів на основі німесуліду у твердих дозованих лікарських формах орального застосування залишається актуальною і по теперішній час і потребує комплексного вирішення.

Мета дослідження: розробити підходи до покращення біодоступності твердих лікарських форм орального застосування, що містять німесулід, з застосуванням технології отримання високо розчинних поліморфних модифікацій та методу гарячої екструзії (МГЕ).

Матеріали і методи дослідження.

Дослідження проводили на АФІ німесулід, допоміжних речовинах на основі поліфункціональних полімерів з застосування фізичних, фізико-хімічних методів та фармако-технологічних випробувань відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ), а також методів системного підходу, статистичного аналізу, бібліографічного, інформаційного пошуку, узагальнення та аналізу.

Результати дослідження.

На етапі досліджень біофармацевтичних факторів щодо фізико-хімічних характеристик АФІ, які впливають на біодоступність препарату, було встановлено, що німесулід має здатність знаходитись у різних кристалічних модифікаціях, маючи при цьому ідентичні хімічні властивості у розчині або у розплаві, і відмінні фізичні та фізико-хімічні параметри такі як, розчинність, температура плавлення, густина тощо. На основі проведеного бібліографічного пошуку [5] було встановлено, що для німесулідів характерна наявність двох поліморфних модифікацій у вигляді Форми I та Форми II, які отримані у різних умовах кристалізації. Форма I німесулідів була отримана шляхом кристалізації етилового спирту у присутності бурштинової кислоти як добавки при кристалізації. Поліморф Форми II отримували кристалізацією із системи органічних розчинників тетрагідрофуран/ацетон.

Здатність німесулідів у твердому стані знаходитись у різних кристалічних формах пояснюється особливостями його молекулярної структури, що призводить до конформаційного поліморфізму з утворенням стабільної Форми I та метастабільної Форми II. У роботі [7] методом рентгенівської дифракції монокристалів були встановлені відмінності кристалічних форм, які представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Монокристалічні дані Форми I та Форми II німесулід [7].

Німесулід	Форма I	Форма II
Формула	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Молекулярна маса	308.31	308.31
a (Å)	16.1268 (19)	33.231 (2)
b (Å)	5.0411 (6)	5.0720 (4)
c (Å)	32.761 (4)	15.8736 (12)
α (°)	90	90
β (°)	90	92.712 (2)
γ (°)	90	90
V (Å ³)	2663.4 (5)	2672.46
D _{calc} / g cm ⁻³	1.538	1.533
Z / Z'	8/2	8/1
R1 [I > 2 σ(I)]	0.0654	0.0341
wR ₂ (all)	0.1519	0.0889
GOF	1.066	1.081

Ідентифікація поліморфних Форм I та II проводилась методом оптичної мікроскопії, абсорбційною спектрофотометрією в інфрачервоній області (ІЧ-спектрофотометрія), термічного аналізу методом диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК) та встановленням температури плавлення.

Методом оптичної мікроскопії було визначена форма часток кристалічного порошку німесулід Форми I, які відповідно до фармако-технологічних випробувань 2.9.37. ДФУ були віднесені до форми рейки як клиноподібні частки. Аналогічним способом була визначена форма часток Форма II німесулід, яка мала голчасту форму з однаковою шириною і товщиною.

Аналіз інфрачервоних спектрів двох поліморфних модифікацій німесулід показав незначні відмінності для Форм I та II. Різниця у характеристичних смугах поглинання на інфрачервоних спектрах спостерігалась для зв'язків N-H, яка для Форми I була у області 3285 см⁻¹, а для Форма II – у області 3288 см⁻¹. Незначні

відмінності у спектрах продемонстрували з'язки S=O та S-N, які мали характеристичні смуги при 1154 см^{-1} (S=O), 907 см^{-1} (S-N) для Форми I і 1151 см^{-1} (S=O), 904 см^{-1} (S-N) для Форми II.

При визначенні температури плавлення було встановлено, що Форма I німесулідю плавиться при температурі 147°C , а Форма II німесулідю – при температурі 145°C .

За даними ДСК [6] Форма I німесулідю на термограмі показала одну ендотерму при $147,7^{\circ}\text{C}/149,0^{\circ}\text{C}$, що відповідало температурі плавлення для цього поліморфа. На термограмі Форми II німесулідю були отримані дві ендотерми при температурі початку $143,3^{\circ}\text{C}$ і $148,2^{\circ}\text{C}$. Отримана широка менша ендотерма ($T_{\text{початку}}=143,3^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{піку}}=146,0^{\circ}\text{C}$) для Форми II відповідає температурі плавлення цієї кристалічної форми. Дані термограм підтвердили більшу стабільність Форми I німесулідю у порівнянні з Формою II на що вказує велика ендотерма при температурі $148,2^{\circ}\text{C}/148,9^{\circ}\text{C}$, за якої відбувається фазовий перехід метастабільної Форми II німесулідю до стабільної Форми I.

Аналіз бібліографічних даних показав, що дві поліморфні модифікації німесулідю мають суттєві відмінності при розчинності у водних розчинах [7].

Розчинність двох поліморфних модифікацій німесулідю перевіряли шляхом розчинення по 100 мг кожної форми у 250 мл фосфатного буферного розчину зі значенням рН 7,0 при температурі $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ і постійному струшування протягом 24 годин. Концентрацію АФІ визначали методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області. Результати розчинності двох кристалічних модифікацій німесулідю представлені на рисунку 1.

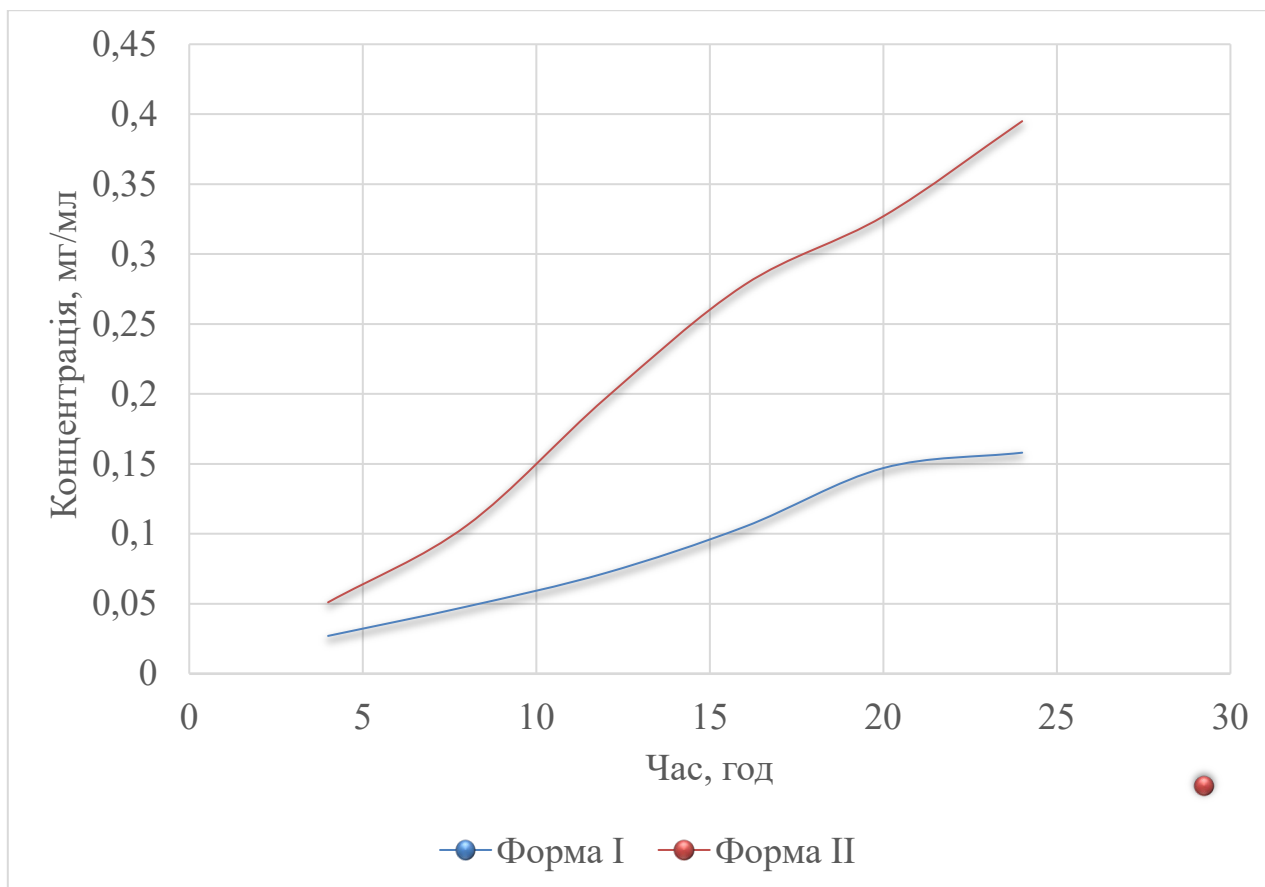


Рисунок 1. Профілі розчинності Форми I та Форми II німесулідю.

Літературні [6, 7] та експериментальні дані свідчать, що Форма II німесулідю майже у 2,5 рази має більшу розчинність ніж Форма I і є кращим кандидатом для розробки твердої лікарської форми орального застосування.

Іншим підходом до поліпшення біодоступності твердих дозованих лікарських форм на основі німесулідю у даних дослідженнях стала розробка технології МГЕ.

При розробці складу лікарського засобу було обрано референтний препарат Німід, виробництва Індії, який містить німесулід в дозуванні 100 мг, для розробляемого лікарського засобу МГЕ, також, було обрано дозування 100 мг німесулідю.

На основі літературного пошуку [8] та експериментальних даних, щодо допоміжних речовин, які застосовуються у МГЕ та сумісності АФІ і домоміжних

речовин, було обрано полівініловий спирт марки «17-99», виробництва Китаю, дана речовина має наступні фізико-хімічні властивості: температура плавлення – 200°C; температура кипіння – 22°C; рН – 5,0-8,0; густина – 1,25 г/см³; ліпофільність XLogP3 – 0,5; ступінь гідролізу – 70-80%. Кількість допоміжної речовини, яка використовувалася, становила близько 85%.

При виборі лікарської форми були враховані особливості МГЕ, зручність застосування препарату та зберігання властивостей лікарського засобу протягом терміну придатності, для виробництва ГЛЗ на основі німесулід у МГЕ, була обрана капсула.

МГЕ – це новий технологічний підхід для виробництва лікарських засобів у твердих дозованих формах орального застосування системної дії. МГЕ дозволяє переходити від кристалічної форми АФІ до форми твердого екструдату і мінімізувати фактори, які впливають на погіршення біодоступності ГЛЗ.

Взявши до уваги всі аспекти процесу виробництва ГЛЗ, за допомогою МГЕ [8], розроблено стадії та параметри технологічного процесу МГЕ. На першій стадії були підготовані німесулід і полівініловий спирт та завантажені в бункер екструдера, за допомогою шнека вихідна сировина транспортувалася у вигляді твердої маси до перехідної зони, де змішувалася, стискалася, плавилася і пластифікувалася. Технологічне екструдювання проводили при 197°C. На другій стадії готовий екструдат подрібнювали та просіювали через сито, який на третій стадії інкапсулювали, за допомогою капсульної машини. На останній стадії відбувається фасування, пакування, маркування лікарського засобу.

Встановлені критичні параметри технологічного процесу МГЕ, до яких були віднесені температура плавлення, швидкість і час подачі полімеру, швидкість обертання шнека, час змішування, температура нагрівання та охолодження.

Для підтвердження функціональних характеристик розробленого лікарського засобу у формі капсул, було задіяно тест «Розчинення». Як

модельний тест, з метою доведення ефективності вивільнення діючої речовини, тест «Розчинення» було проведено і для референтного препарату Німід, таблетки по 100 мг.

Тест «Розчинення» проводили у відповідності до вимог ДФУ [2] за наступною методикою:

- використовуючи прилад для визначення розчинності з кошиком;
- середовище розчинення – розчин дигідроортофосфату калію (KH_2PO_4) з натрію гідроксидом (NaOH) із значенням рН 7,4;
- об'єм середовища розчинення – 500 мл;
- швидкість обертання кошика – 75 об/хв;
- температура – 37 ($\pm 0,5^\circ\text{C}$).

Для дослідження в прилад поміщали по одній дозованій лікарській формі. Проби зразків відбирали через 5, 10, 15, 20, 30 та 45 хв, відбираючи по 5 мл розчину з центру посуду для розчинення, фільтрували через шприцевий фільтр «Agilent», діаметр пор 0.45 мкм.

Вміст німесулідру визначали за допомогою методу УФ спектрофотометрії, відповідно до ДФУ. 2.2.25, при довжині хвилі 392 нм, у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Результати кінетики вивільнення німесулідру з таблеток Німід представлені у таблиці 2, а результати кінетики вивільнення німесулідру з лікарського засобу, отриманого МГЕ у таблиці 3 (рисунок 2).

Таблиця 2. Результати кінетики вивільнення німесулідру з таблеток Німід.

Таблетки	Маса таблеток	% вивільнення німесулідру					
		5 хв.	10 хв.	15 хв.	20 хв.	30 хв.	45 хв.
1	400.5	18,75	29	37,5	44,25	51,5	58,5
2	399.6	18,7	28,7	37,2	44	51,2	58,3
3	398.1	18,74	29,3	37,5	44,16	51,25	58,5
4	400.4	18,9	29,2	37,4	44,3	51,3	58,4
5	398.7	18,6	29	37,35	44	51,2	58,25
6	400.9	18,85	29,1	37,7	44,5	51,7	58,55
Середнє значення		18,76	29,05	37,44	44,2	51,36	58,42
Мін значення		18,6	28,7	37,2	44	51,2	58,25
Мак значення		18,9	29,3	37,7	44,5	51,7	58,55
Відносне стандартне відхилення RSD, %		0,098	0,19	0,154	0,175	0,184	0,11

Таблиця 3. Результати кінетики вивільнення німесулідру з лікарського засобу, отриманого МГЕ.

Капсули	Маса капсули	% вивільнення німесулідру					
		5 хв.	10 хв.	15 хв.	20 хв.	30 хв.	45 хв.
1	698.1	5	16	29,25	42,5	63,75	86,3
2	697.5	5,2	16,25	29,5	42,8	63,2	86,2
3	698.0	5,15	16,4	29	43	63,5	86,4
4	700.2	5,3	16,5	29,3	42,7	63,9	86,5
5	697.6	5	16,29	29,2	43,1	63,4	86,35
6	701.0	5,2	16,55	29,5	43,5	63,7	86,7
Середнє значення		5,14	16,33	29,3	42,93	63,6	86,4
Мін значення		5	16	29	42,5	63,2	86,2
Мак значення		5,3	16,55	29,5	43,5	63,9	86,7
Відносне стандартне відхилення RSD, %		0,11	0,18	0,17	0,32	0,23	0,16

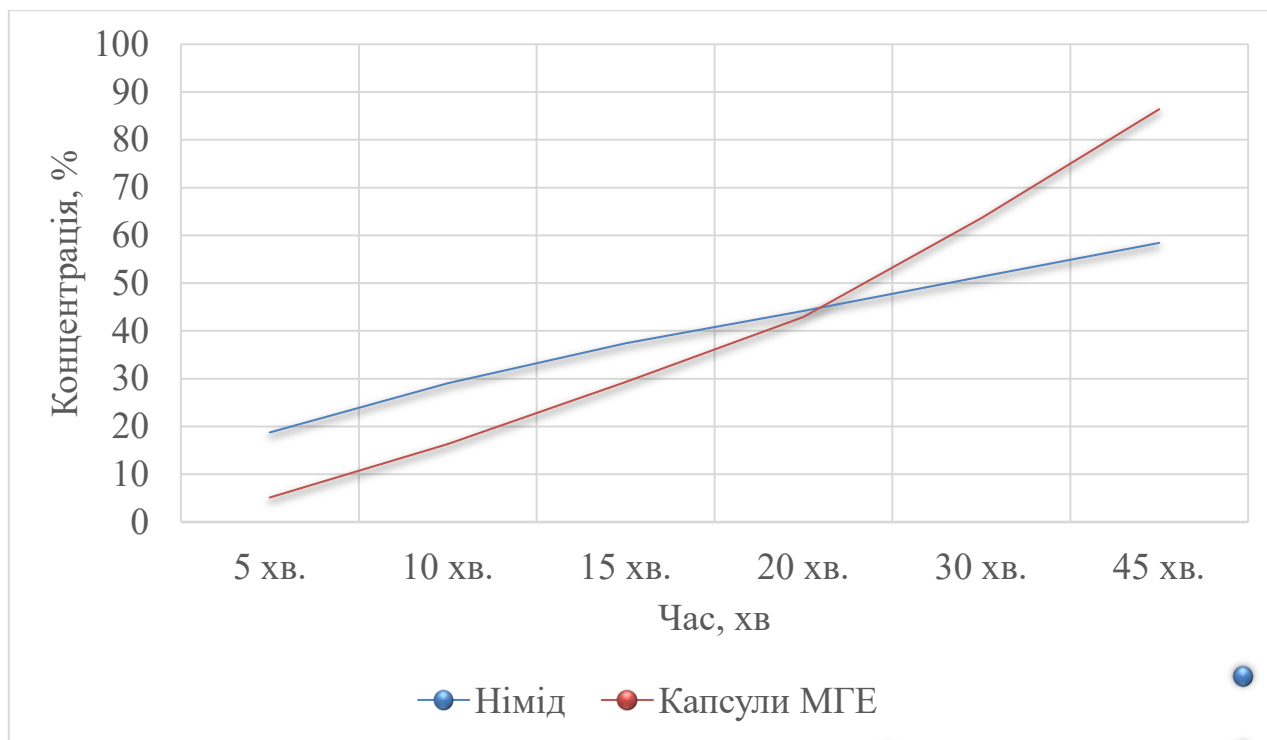


Рисунок 2. Кінетика вивільнення німесулідру з лікарського засобу, отриманого МГЕ, та референтного препарату Німід.

Результати експерименту свідчать, що лікарський засіб, отриманий МГЕ, має більшу швидкість розчинення ніж референтний препарат, тому застосування МГЕ для виробництва ГЛЗ орального застосування у твердих дозованих формах є доцільним.

Висновки.

1. Досліджено фізико-хімічні характеристики німесулідру. На підставі експериментальних даних, встановлено, що німесулід має дві поліморфні модифікації у вигляді Форми I та Форми II, які отримані у різних умовах кристалізації. Експериментально доведено, що Форма II німесулідру є в 2,5 рази більш розчинною, ніж Форма I, тому для отримання ГЛЗ на основі німесулідру є доцільним використання саме Форми II.

2. Проведено фармацевтичну розробку складу лікарської форми та технології виробництва лікарського засобу на основі німесулідру у формі капсул, з застосуванням МГЕ.

3. Проведені порівняльні дослідження кінетики вивільнення німесуліду з твердих дозованих лікарських форм орального застосування, методом *in vitro* з застосуванням тесту «Розчинення», в ході яких було встановлено, що розроблений лікарський засіб, за технологією МГЕ, має більшу швидкість розчинення, ніж референтний препарат.

Список літератури

1. Бунчук Н.В. Нестероїдні протизапальні препарати в лікуванні ревматоїдного артрити // Клин. фармакотерапія.- 1994.- № 3.- С. 42-45.
2. Державна фармакопея України//Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» 1-е вид. – Харків, 2001.
3. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты.— К.: Морион, 1999, — 122 с.
4. Лінденберг М., Копп S, Dressman JB. Класифікація лікарських препаратів, що вводяться перорально, у списку моделей Всесвітньої організації охорони здоров'я основних лікарських засобів відповідно до системи класифікації біофармацевтичних препаратів. *Європейський журнал фармацевтики та біофармацевтики* . 2004; 58 (2): 265–278.
5. Секігучі К і Обі Н. Дослідження по абсорбції евтектичних сумішей. *Chem. Pharm. Бук.* (1961) 9: 866-872
6. J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, J. Morris, *Pharm. Res.* 2001, 18, 859.
7. R. Hilfiker, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, Weinheim, Weinheim, 2006.
8. Rauwendaal Ch. Екструзія полімерів , видавці Hanser, М. Nchen (1986) 20-25