

ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРОЛОНГИРОВАННОГО ГЕЛЯ ИБУПРОФЕНА

Е.О. Бахрушина

аспирант, кафедра фармацевтической технологии,
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
E-mail: bachrauschenh@mail.ru

М.Н. Анурова

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической технологии,
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Н.Б. Демина

д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической технологии,
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

И.И. Краснюк

д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии,
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Представлены результаты изучения технологических и биофармацевтических характеристик экспериментальных образцов пероральных пролонгированных гелей ибупрофена на основе производных акриловой кислоты. Выбран состав лекарственной формы ибупрофена, обеспечивающий пролонгированное высвобождение лекарственного вещества и стабильность геля в процессе хранения.

Ключевые слова: ибупрофен, пероральный пролонгированный гель, композиционный полимерный носитель, карбополы, производные акриловой кислоты, Soluplus®.

Ибупрофен – нестероидное противовоспалительное средство, являющееся производным фенилпропионовой кислоты. Данное лекарственное вещество впервые синтезировано в 1962 г. фармацевтической компанией Boots (Великобритания). Изначально ибупрофен применялся только как противовоспалительное средство для лечения ревматоидного артрита, но затем его стали позиционировать как безрецептурный препарат болеутоляющего и жаропонижающего действия [1]. Режим дозирования препарата устанавливают индивидуально в зависимости от нозологической формы заболевания и выраженности симптомов. При приеме внутрь разовая доза составляет 200–400 мг 3–4 раза/сут для взрослых и 20–40 мг/кг/сут в несколько приемов для детей [2]. В настоящее время ибупрофен входит в перечни основных лекарственных средств ВОЗ для взрослых и детей, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 г., утвержденный распоряжением Правительства РФ от 26 декабря 2015 г. № 2724-р.

На российском фармацевтическом рынке лекарственные препараты ибупрофена представлены в виде твердых, жидких и вязко-пластичных ле-

карственных форм. Зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные формы ибупрофена приведены на рис. 1.

По состоянию на 2016 г. ассортимент лекарственных препаратов ибупрофена насчитывает 86 наименований в 12 лекарственных формах, среди которых присутствуют пролонгированные таблетки [3].

Несмотря на популярность, таблетки, как лекарственная форма, имеют ряд существенных недостатков: неудобство применения у детей, у больных, испытывающих сложности при глотании и страдающих дисфагиями различной этиологии. Разработка новой лекарственной формы ибупрофена – перорального пролонгированного геля, сочетающей достоинства твердых и жидких лекарственных форм, позволит сократить кратность приема препарата, уменьшить частоту побочных эффектов, повысить комплаентность лечения. Лекарственная форма будет удобна для применения в педиатрической и гериатрической практике.

Ц е л ь р а б о т ы – разработка состава и технологии перорального пролонгированного геля ибупрофена, обладающего оптимальными биофармацевтическими характеристиками.



Рис. 1. Лекарственные формы ибупрофена, зарегистрированные в Российской Федерации

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использована субстанция ибупрофена (BASF, Германия), предварительно микронизированная на лабораторной мельнице (ZM 200, Retsch) до размера частиц 90–120 мкм, а также вспомогательные вещества – матрицеобразователи, загустители, солюбилизаторы, консерванты и растворители. В качестве матрицеобразователей использовались следующие полимеры: производные акриловой кислоты – композиционный полимерный носитель (КПН) (НИИ Полимеров им. В.А. Каргина, г. Дзержинск), представляющий собой сополимер полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля, в концентрациях от 2 до 7%; Kollicoat® MAE 100 P (BASF) – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, в диапазоне концентраций 5–15%; рекомендуемая производителем комбинация редкосшитых акриловых полимеров для создания пролонгированных лекарственных форм Carbopol 974P и Carbopol 971P 1:1 (Lubrizol), в концентрациях 1–3% [4]. В [5] было показано, что солюбилизатор Soluplus®, являясь мицеллообразующим поверхностно-активным веществом, в концентрации 4% способен положительно влиять на стабильность гелевых композиций, поэтому его вводили в состав разрабатываемого геля. В качестве консерванта использовали сорбиновую кислоту в концентрации 0,05%. Загуститель Na-карбоксиметилцеллюлозу (Blanose®, Ashland) в концентрации 2% вводили в состав матричных систем на основе Kollicoat® MAE 100 P и КПН, так как эти матрицеобразователи в

меньшей степени проявляют способность к гелеобразованию [6].

Экспериментальные образцы гелей получали путем последовательного диспергирования действующего и вспомогательных веществ в растворителе на магнитной мешалке ИКА (Германия) в диапазоне температур 20–45 °С [4].

Агрегативную устойчивость экспериментальных образцов определяли по значению коэффициента кинетической устойчивости (K_k). Эксперимент проводили через установленные промежутки времени хранения образцов при температуре 20 °С [7]. Высвобождение действующего вещества из лекарственной формы изучали на тестере «Растворение» ERWEKA DT-600 (Германия) «Вращающаяся корзинка» последовательно в двух средах: 0,1 М хлористоводородной кислоты и фосфатном буферном растворе pH 6,8. Количественное определение содержания ибупрофена в пробе проводили методом дифференциальной УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре Shimadzu UV-3600 (Япония) при длине волны 220±2 нм [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На базе ранее проведенных исследований [6] по разработке комплексной полимерной матрицы геля для субстанции нимесулида выбраны модельные составы образцов гелей ибупрофена на основе различных производных акриловой кислоты (табл. 1). Однако в связи с низкой агрегативной стабильностью образцов на основе КПН и Kollicoat® (структура гелей разрушалась в течение суток при хранении в

естественных условиях) в состав гелей вводили в качестве стабилизатора Soluplus®, представляющий собой привитый сополимер поливинилкапролактам-поливинилацетат-поливинилгликоль.

При хранении в течение двух-трех суток в естественных условиях в полимерной упаковке у экспериментальных образцов на основе Kollicoat® MAE

100 P и Soluplus® (№№ 1–3) образовывались крупные агломераты, в связи с этим дальнейшее изучение этих образцов посчитали неперспективным.

Полученные образцы на основе смеси карбополов (№№ 4–6) представляли собой гомогенные массы, результаты определения агрегативной стабильности приведены в табл. 2.

Таблица 1. Составы экспериментальных образцов пероральных гелей ибупрофена, %

Вещество	№ образца									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kollocoat® MAE 100 P	5,00	10,0	15,0	–	–	–	–	–	–	–
Carbopol 971P	–	–	–	0,50	1,00	1,50	–	–	–	–
Carbopol 974P	–	–	–	0,50	1,00	1,50	–	–	–	–
КПН	–	–	–	–	–	–	7,00	5,00	3,50	2,00
Blanose®	2,00	2,00	2,00	–	–	–	2,00	2,00	2,00	2,00
Soluplus®	4,00	4,00	4,00	–	–	–	4,00	4,00	4,00	4,00
Ибупрофен	2,67	2,67	2,67	2,67	2,67	2,67	2,67	2,67	2,67	2,67
Сорбиновая кислота	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Вода очищенная	–	–	–	До 100	До 100	До 100	–	–	–	–
Буферный раствор pH 6,8	До 100	До 100	До 100	–	–	–	До 100	До 100	До 100	До 100

Таблица 2. Значения коэффициентов кинетической устойчивости экспериментальных образцов пероральных гелей ибупрофена

№ образца	Длительность хранения, сут		
	1	7	30
4	0,14±0,01	0,29±0,01	0,57±0,01
5	0,17±0,01	0,27±0,01	0,32±0,01
6	0,16±0,01	0,27±0,01	0,31±0,01
7	0,75±0,01	0,75±0,01	0,81±0,01
8	0,67±0,01	0,79±0,01	0,82±0,01
9	0,04±0,01	0,07±0,01	0,1±0,01
10	0,05±0,01	0,15±0,01	0,39±0,01

Все образцы обладают достаточно высокой агрегативной стабильностью (табл. 2), коэффициенты кинетической устойчивости не превышают 0,6, однако у образца № 4, через 30 сут в естественных условиях в полимерной упаковке коэффициент вырос почти в четыре раза. Для дальнейших исследований был выбран состав № 5, как наиболее стабильный и с минимальным содержанием полимера.

Далее изучали высвобождение ибупрофена из образца геля. При проведении теста «Растворение» в среде 0,1 М хлористоводородной кислоты структура геля подвергалась полной деструкции в течение первого часа эксперимента, в раствор переходило более 80% лекарственного вещества, поэтому смену среды растворения провести не представлялось возможным. Дальнейшее изучение образцов гелей на основе карбополов посчитали нецелесообразным.

Следующим этапом стало изучение экспериментальных образцов пероральных пролонгированных гелей ибупрофена на основе матрицеобразователя КПН. Из данных табл. 2 видно, что наименьшими коэффициентами кинетической устойчивости обладает состав № 9 с 2%-ным содержанием КПН: за время хранения (30 сут) коэффициент увеличился от 0,04 до 0,1.

Высвобождение ибупрофена из матрицы геля на основе КПН в среде 0,1 М хлористоводородной кислоты не превышало 4% за счет pH-зависимого

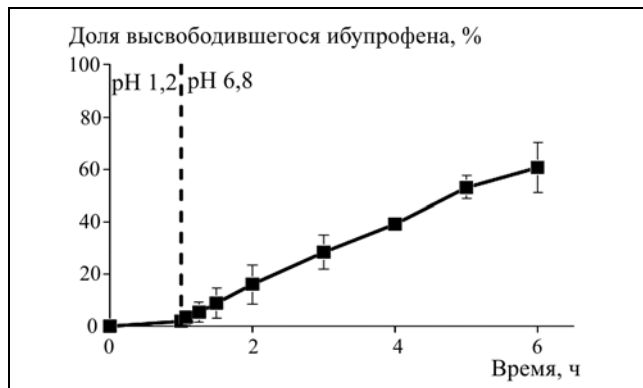


Рис. 2. Усредненный профиль растворения образца на основе КПН

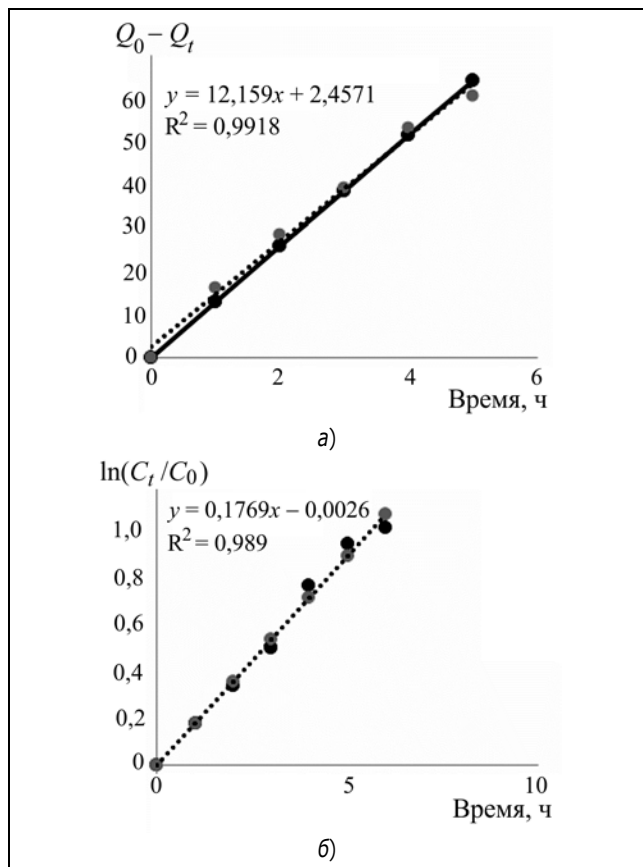


Рис. 3. Кинетические кривые, соответствующие уравнениям кинетики нулевого (а) и первого (б) порядков

растворения полимера-матрицеобразователя, что позволило проводить эксперимент в двух средах, последовательно. В среде буферного раствора pH 6,8 за 2 ч эксперимента в раствор переходит $28,35 \pm 6,8\%$ ибупрофена, за 4 ч – $53,15 \pm 8,5\%$, за 6 ч растворения – $63,34 \pm 3,6\%$. Таким образом, образец на основе КПН 5,0%/Blanose® 2,0%/Soluplus®4,0% обладает пролонгированным высвобождением ибупрофена из лекарственной формы (рис. 2).

На основе полученного профиля растворения были построены кинетические кривые моделей уравнений кинетики нулевого и первого порядков и по методу наименьших квадратов рассчитаны их параметры [8]. Для аппроксимации данных теста «Растворение» исследуемого образца были выбраны шесть временных точек, соответствующих растворению лекарственной формы в среде фосфатного буферного раствора (рис. 3).

Таким образом, можно предположить, что кинетику высвобождения ибупрофена из лекарственной формы с наибольшей достоверностью аппроксимации ($R^2=0,9918$) описывает уравнение кинетики нулевого порядка ($p \leq 0,05$).

ВЫВОДЫ

В ходе проведенных исследований научно обоснован состав перорального геля ибупрофена, обладающий оптимальными технологическими и биофармацевтическими характеристиками: высокой агрегативной стабильностью, пролонгированным высвобождением лекарственного вещества, подчиняющимся уравнению нулевого порядка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мубаракишина О.А. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных средств для лечения лихорадки у детей // ВСП. 2010. № 2. С. 156–160.
2. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: ЮБМ Медика Рус. 2014. 1600 с.
3. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 01.03.2016).
4. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. Обзор современных гелеобразователей в технологии лекарственных форм // Химико-фармацевтический журнал. 2015. № 9. С. 39–46.
5. Бахрушина Е.О., Анурова М.Н. Обоснование состава перорального пролонгированного геля ибупрофена на основе отечественного матрицеобразователя композиционного полимерного носителя // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 15. № 5. С. 117–120.
6. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. Разработка состава и технологии пероральных пролонгированных гелей нимесулида на основе производных акриловой и полимелакриловой кислот // Фармация. 2016. № 6. С. 35–39.

7. Федотова А.А. Разработка и исследование вагинальных гелей с сорбентами и оксиметилурацилом: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. Уфа. 2011. 191 с.
8. Зуев В.В., Успенская М.В., Олехнович А.О. Физика и химия полимеров. СПб.: СПбГУ ИТМО. 2010. С. 379–420.

Поступила 25 ноября 2016 г.

STUDYING OF THE TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL SAMPLES OF IBUPROFEN ORAL GEL WITH PROLONGED RELEASE

© Authors, 2017

E.O. Bakhrushina

Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Technology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
E-mail: bachrauschenh@mail.ru

M.N. Anurova

Ph.D.(Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

N.B. Diomina

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of Pharmaceutical Technology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

I.I. Krasnuk

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

This article consecrates experiment to study the technological and biopharmaceutical characteristics of the experimental samples of oral sustained-release ibuprofen gel. The Russian pharmaceutical market drugs ibuprofen are presented in the form of solid, liquid and viscous-plastic formulations. As of the 2016 range of drugs ibuprofen has 86 titles in 12 dosage forms. Development of a new dosage form of ibuprofen - oral sustained release gel, combining advantages of solid and liquid dosage forms, will reduce the dosing frequency of the drug, reduce the incidence of side effects, improve treatment compliance. The aim of this work was the development of composition and technology of oral sustained-release ibuprofen gel having optimal biopharmaceutical characteristics.

In the used substance ibuprofen (BASF, Germany), previously micronized to a particle size of 90-120 microns. Developed oral prolonged gels were combined matrix, in which as matritseobrazovatelye to achieve prolonged effect used acrylic acid derivatives at various concentrations (interpolymer complex polymethacrylic acid and polyethylene glycol CPV, a copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate Kollicoat® MAE 100 P, redkoshtyie acrylic polymers Carbopol 974P, Carbopol 971 P), as well as thickening agents - cellulose derivatives (Blanose®, Benecel®) at a concentration of 2%. Due to the low stability aggregate samples based on a CPV and Kollicoat® composition administered as gels Soluplus® stabilizer concentration of 4%, which is a graft copolymer of polyvinyl-polyvinylacetate polivinilglikol.

For the experimental samples studied aggregative stability during storage for 6 months, and evaluated ibuprofen release from the dosage form by the test "Dissolution" using the "rotating basket".

During the scientific research had been chosen the optimal in technological and biopharmaceutical characteristics of the sample of oral sustained-release ibuprofen gel: composition of CPV 5,0% / Blanose® 2,0% / Soluplus® 4,0%. The buffer medium of pH 6.8 2 hours solution passes experiment $28.35 \pm 6.8\%$ ibuprofen for 4 hours - $53.15 \pm 8.5\%$, for 6 hours of dissolution of - $63.34 \pm 3.6\%$. Therefore, the selected sample based on CPV has a sustained release dosage form of ibuprofen.

Key words: *ibuprofen, oral gel with prolonged release, derivatives of acrylic acid, Soluplus®.*

References

- Mubarakshina O.A. Aktual'nost' primeneniya nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv dlja lecheniya lihoradki u detej // VSP. 2010. № 2. S. 156–160.
- Lekarstvennye preparaty v Rossii: Spravochnik. M.: JuBM Medika Rus. 2014. 1600 s.
- Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (data obrashheniya 01.03.2016).
- Anurova M.N., Bahrushina E.O., Demina N.B. Obzor sovremennyh geleobrazovatelye v tehnologii lekarstvennyh form // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2015. № 9. S. 39–46.
- Bahrushina E.O., Anurova M.N. Obosnovanie sostava peroral'nogo prolongirovannogo gelja ibuprofena na osnove otechestvennogo matriceobrazovatelye kompozitsionnogo polimernogo nositelja // Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2016. T. 15. № 5. С. 117–120.
- Anurova M.N., Bahrushina E.O., Demina N.B. Razrabotka sostava i tehnologii peroral'nyh prolongirovannyh gelej nimesulida na osnove proizvodnyh akrilovoj i polimetakrilovoj kislot // Farmacija. 2016. № 6. S. 35–39.
- Fedotova A.A. Razrabotka i issledovanie vaginal'nyh gelej s sorbentami i oksimetiluracilom: Avtoref. diss. ... kand. farm. nauk. Ufa. 2011. 191 s.
- Zuev V.V., Uspenskaja M.V., Olehnovich A.O. Fizika i himija polimerov. SPb.: SPbGU ITMO. 2010. S. 379–420.