

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы

На правах рукописи

Алходри Ахмед

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК
ЦЕЛЕКОКСИБА НЕМЕДЛЕННОГО И КОНТРОЛИРУЕМОГО
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ
доктор фармацевтических наук, доцент
Суслина Светлана Николаевна

Москва – 2023г

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	13
1.1 Современное состояние и перспективы применения нестероидных противовоспалительных средств.....	13
1.1.1 Применение препаратов НПВС в Арабских странах и, в частности, в Сирии	13
1.1.2 Современные препараты НПВС для лечения артритов и острой боли	166
1.2 Биофармацевтическая характеристика целекоксиба Ошибка! Закладка не определена. 19	
1.2.1 Опыт использования целекоксиба	1919
1.2.2 Физико-химические свойства целекоксиба и методы анализа	20
1.2.3 Механизм действия целекоксиба	2121
1.2.4 Дозировки, безопасность, побочные эффекты целекоксиба	233
1.3 Способы корректировки биофармацевтических характеристик фармацевтических субстанций	244
1.4 Вспомогательные вещества в системах модифицированного высвобождения.....	255
Заключение по главе 1	322
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	333
2.1. Материалы исследования.....	333
2.1.1 Фармацевтическая субстанция (Целекоксиб).....	333
2.1.2 Вспомогательные вещества	344
2.1.3 Растворители	38
2.1.4 Методика приготовления кислотного буфера раствора (рН 1,2)....	39

2.1.5 Методика приготовления щелочного буфера раствора (рН 7,4)	39
2.2. Методы исследования	39
2.2.1 Технологического-фармацевтические методы исследования	39
2.2.2 Аналитические методы исследования.....	456
2.2.3 Биофармацевтические методы	48
2.2.4 Статистические методы обработки данных.....	49
Заключение по главе 2.....	500
ГЛАВА 3. ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ ЦЕЛЕКОКСИБА.....	511
3.1 Изучение и корректировка растворимости целекоксиба.....	511
3.2 Изучение технологических характеристик целекоксиба.....	533
3.3 Разработка и валидация методики количественного определения целекоксиба экспериментальных образцах	555
3.4 Приготовление стандартной серии растворов целекоксиба для оценки высвобождения.....	611
3.4.1 Приготовление стандартной серии целекоксиба в кислой среде .	622
3.4.2 Приготовление стандартной серии целекоксиба в щелочной среде	633
Выводы по главе 3	666
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК ЦЕЛЕКОКСИБА НЕМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ.....	677
4.1 Разработка состава и технологии таблеток немедленного высвобождения целекоксиба	677
4.1.1 Получение гранулятов для приготовления таблеток немедленного высвобождения целекоксиба	677

4.1.2 Технология получения таблеток целекоксиба немедленного высвобождения	711
4.2 Стандартизация качества и определение сроков годности таблеток целекоксиба немедленного высвобождения.....	744
4.2.1 Определение органических остаточных растворителей (ООР) в разработанных таблетках	744
4.2.2 Разработка методик определения показателей качества таблеток целекоксиба немедленного высвобождения	7979
4.2.3 Оценка кинетических параметров таблеток целекоксиба немедленного высвобождения	87
4.3 Установление срока годности таблеток целекоксиба немедленного высвобождения.....	89
Выводы по главе 4	933
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК ЦЕЛЕКОКСИБА КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ	944
5.1 Разработка состава и технологии таблеток контролируемого высвобождения целекоксиба	944
5.1.1 Получение таблетлируемых масс контролируемого высвобождения целекоксиба	944
5.1.2 Определение технологических характеристик гранулятов составов контролируемого высвобождения целекоксиба	956
5.1.3 Технология получения таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения	99
5.2 Стандартизация качества и определение сроков годности таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения.....	1020
5.2.1 Определение органических остаточных растворителей (ООР) в разработанных таблетках	1000

5.2.2 Разработка методик и определение показателей качества таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения	1022
5.2.3 Факторы, влияющие на фармацевтическую доступность целекоксиба из таблеток контролируемого высвобождения	11010
5.2.4 Оценка кинетических параметров таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения.....	1133
5.3 Определение срока годности таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения.....	1155
Выводы по главе 5	12020
Общие Выводы.....	1211
Список литературы.....	1233
ПРИЛОЖЕНИЯ	14040
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	1411
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	1422
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	1433
ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....	1444
ПРИЛОЖЕНИЕ 5.....	1455
ПРИЛОЖЕНИЕ 6.....	1466

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Статистические данные всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представленные в феврале 2020 года, констатировали заболевания опорно-двигательного аппарата у 1,71 миллиарда человек, среди которых ревматоидным артритом страдают около 63 миллионов человек с риском развития до 78 миллионов к 2040 году, не менее распространены остеоартрит, боли спины и шеи¹. Терапия воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата предполагает снятие болевого синдрома и снижение воспалительного процесса, что достигается использованием селективных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Значимое место среди НПВС занимают производные сульфонамида – коксибы, являющиеся высокоселективными ингибиторами циклооксигеназы 2 (ЦОГ₂), что делает их как наиболее безопасными в отношении риска развития эрозивно-язвенного поражения пищеварительного тракта. Среди препаратов этой группы Целекоксиб, признан наиболее безопасным, однако, применение коксибов повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. При этом клиницисты отмечают, что длительный прием высоких доз и несоблюдение режима приема приводит к увеличению возникающих побочных эффектов. Исходя из этого создание двух видов таблеток целекоксиба с модифицированным (немедленным и контролируемым) высвобождением в дозировке 200 мг позволит улучшить лекарственную терапию за счет уменьшения побочных эффектов и упрощения соблюдения пациентом режима лечения.

Степень разработанности темы исследования. В фармакопях США, Европы, Великобритании, Китая, Индии и России имеются монографии на

¹ Cieza, A., Causey, K., Kamenov, K., Hanson, S. W., Chatterji, S., & Vos, T. (2021). Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10267), 2006–2017.

фармацевтическую субстанцию Целекоксиб. Nared R. (2020) исследовал получение гранул целекоксиба с двухфазным высвобождением. Mandale T. R. с соавт. (2020) разрабатывали методики определения целекоксиба в составе лекарственных форм и комбинированных препаратов. Pal A. с соавт. (2020) сравнивали фармакокинетические параметры капсул и раствора целекоксиба. Terse P. с соавт. (2020) разрабатывали лекарственную форму для ректальной доставки целекоксиба. Проводимые исследования свидетельствуют о высокой научной и практической значимости препаратов целекоксиба, однако, о таблетированных препаратах целекоксиба за последние годы информации не обнаружено. На сегодняшний день на российском рынке целекоксиб представлен в составах капсул прямого высвобождения различной дозировки и не существует в форме таблеток, препараты с контролируемым высвобождением также отсутствуют.

Цель исследования заключалась в создании и биофармацевтической оценке двух видов модифицированных таблеток целекоксиба, обеспечивающих немедленное и контролируемое высвобождение действующего вещества.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Изучить вопросы особенностей применения и режимов дозирования, стандартизации качества целекоксиба и его лекарственных форм, использования вспомогательных веществ для создания таблеток немедленного и контролируемого высвобождения;

2. Определить физико-химические и технологические характеристики субстанции целекоксиба, обосновать методику повышения её растворимости за счет солюбилизации;

3. Обосновать выбор вспомогательных веществ для получения двух составов таблеток целекоксиба обеспечивающих немедленное и контролируемое высвобождение;

4. Разработать состав и технологию таблеток целекоксиба немедленного высвобождения;

5. Разработать состав и технологию таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения;

6. Разработать методики стандартизации качества и проекты нормативных документов на таблетки целекоксиба немедленного высвобождения и таблетки целекоксиба контролируемого высвобождения;

7. Исследовать стабильность разработанных таблеток целекоксиба в процессе хранения для обоснования сроков годности.

Научная новизна исследования.

На основании анализа научной информации впервые:

- обоснован состав таблеток целекоксиба 200 мг с рискной, позволяющий варьировать дозировку для обеспечения немедленного высвобождения действующего вещества;
- предложена и экспериментально подтверждена технологическая корректировка растворимости целекоксиба с использованием натрия лаурил-сульфата в качестве солюбилизатора для обеспечения необходимых параметров его высвобождения из таблеток немедленного и контролируемого высвобождения;

С помощью фармацевтико-технологических методов исследования впервые:

- разработана технология получения таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения с предварительной влажной грануляцией, обеспечивающая их соответствие нормативным требованиям по показателям качества;
- на основе исследования влияния различных марок целлюлозы в качестве агента контроля высвобождения разработаны таблетки целекоксиба контролируемого высвобождения, результаты подтверждены

результатами фармакокинетических испытаний и теста «Растворение» (ГФ РФ XIV).

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическое значение проведенного исследования заключается в анализе и обобщении данных научной литературы о современном состоянии в области получения таблеток с немедленным и контролируемым высвобождением. Проведенная работа продемонстрировала, что экспериментальные образцы таблеток с немедленным и контролируемым высвобождением могут служить эффективным способом доставки плохо растворимой активной субстанции целекоксиба, что позволит снизить его ежедневное потребление при сохранении эффекта.

На основе проведенных экспериментальных исследований разработаны следующие нормативные документы:

1. Проект НД «Целекоксиб, таблетки 200 мг с риской немедленного высвобождения».
2. Проект НД «Целекоксиб, таблетки контролируемого высвобождения».
3. Проект Лабораторного регламента на производство Целекоксиб, таблетки 200 мг с риской немедленного высвобождения.
4. Проект Лабораторного регламента на производство Целекоксиб, таблетки контролируемого высвобождения.

Разработанные таблетки целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения в дальнейшем могут быть внедрены в фармацевтическое производство.

Научно-практические результаты исследования использованы в работе технологической лаборатории производственного фармацевтического предприятия «LEM pharma» (Сирия) (акт внедрения от 15.07.2020). Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов имени Патриса Лумумбы».

Методология и методы исследования. Методология исследования основана на традициях фармацевтической разработки таблетированных препаратов и учитывает опыт ученых разных стран (Россия, Индия, Пакистан, США), а также учитывает рекомендации International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use considerations (ICH) guideline Q8R2. В работе использованы методы фармакопейного анализа, включенные в Государственную Фармакопею РФ 14 издания (ГФ XIV). При проведении экспериментов применялись: 1) фармацевтико-технологические методы для определения технологических характеристик сыпучих материалов и твердых лекарственных форм; 2) физико-химические и химические методы для оценки подлинности и количественного содержания действующего вещества и остаточных органических растворителей - ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрия, ГХ и др.; 3) сравнительный документированный анализ данных, математические методы анализа и статистической обработки результатов, полученных в ходе экспериментальной работы.

Объектом исследования было получение таблеток с модифицированным высвобождением целекоксиба, соответствующих требованиям ГФ XIV по показателям качества.

Предметом исследования явилось изучение влияния фармацевтических факторов на достижение профилей немедленного и контролируемого высвобождения действующего вещества целекоксиба.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты изучения технологических характеристик субстанции целекоксиба, вспомогательных веществ и полупродуктов, необходимых для получения таблеток;
2. Результаты изучения высвобождения целекоксиба из экспериментальных составов таблеток с немедленным и контролируемым высвобождением;

3. Составы и технология таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения;
4. Результаты исследования стабильности разработанных таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения по показателям качества в условиях ускоренного старения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. При проведении экспериментальной работы использовано современное сертифицированное фармакопейное оборудование, имеющее действующие свидетельства о поверке. Методами статистической обработки установлена сходимость, правильность и воспроизводимость результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

Результаты проведенных исследований доложены в научных докладах на международных научно-практических конференциях: Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств - традиции и перспективы» (г. Томск, 2021г.), Международной научной конференции «Science4Health 2021» (г. Москва, 2021г.), Международной научной конференции «ТГМУ имени Абуали ибн Сино 2021» (Душанбе, Таджикистан, 2021г.), Международной научно-практической конференции «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (г. Москва, 2021г.).

Апробация результатов научной работы проведена на кафедре ОФиБМТ ФГАОУ ВО РУДН от 13 апреля 2023 года, протокол №8.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование проведено в соответствии с паспортом специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств. Результаты диссертационного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 2, 3, 4, паспорта специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Личное участие автора. Автор инициировал тему исследования, участвовал в постановке целей и задач исследования, их реализации, анализе

и обобщении экспериментальных данных. Автором лично проанализирована актуальная научная литература, экспериментально обоснованы составы и технология получения таблеток целекоксиба с немедленным и контролируемым высвобождением. Подготовлены тексты диссертационной работы, автореферата, научных публикаций по объекту исследования. В работах, выполненных в соавторстве, им проведена аналитическая и статистическая обработка экспериментальных данных, дано научное обоснование и обобщены полученные результаты. Личное участие автора на всех этапах не менее 85%.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 в изданиях из перечня рекомендованного РУДН/ВАК, и 2 в изданиях, индексируемых в международной базе цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 146 страницах компьютерного текста и состоит из введения, первой главы - обзора литературы, четырёх экспериментальных глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 156 источников, в том числе 125 на английском языке, 6 приложений. Работа содержит 20 рисунков и 57 таблиц.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Современное состояние и перспективы применения нестероидных противовоспалительных средств

По данным исследований 2017г. (James SL, Abate D, Abate KH, et al.), заболевания опорно-двигательного аппарата занимали второе место в регионе Восточного Средиземноморья среди факторов, приводящих к инвалидности [77]. Эти заболевания крайне негативно сказываются на функциональных возможностях людей всех возрастных групп и создают значительную нагрузку на здравоохранение и общество в целом [48]. Так, услуги ортопедической хирургии составляют наибольшие статьи расходов медицинских учреждений, а в 2011 г. такие заболевания обошлись в 213 миллиардов долларов США — 1,4% валового внутреннего продукта [134].

Анализ данных исследования ВОЗ по вопросам глобального старения и здоровья взрослых (SAGE) указывает на высокую распространённость артрита среди групп населения с низким и средним уровнем дохода, в том числе во многих в арабских странах [109]. Фармакотерапия этих заболеваний основана на использовании противовоспалительных ЛС, в частности селективных НПВС.

1.1.1 Применение препаратов НПВС в Арабских странах и, в частности, в Сирии

В Сирии около 20 миллионов упаковок НПВС ежегодно отпускаются и продаются по рецепту врача, а 70 миллионов - без рецепта [135, 137]. Использование НПВС увеличивается с возрастом, от 10% до 40% пожилого населения (старше 65 лет) используют НПВС постоянно [136]. Выявлено, что 74% всех НПВС в Сирии применяется в виде таблеток (рис.1).

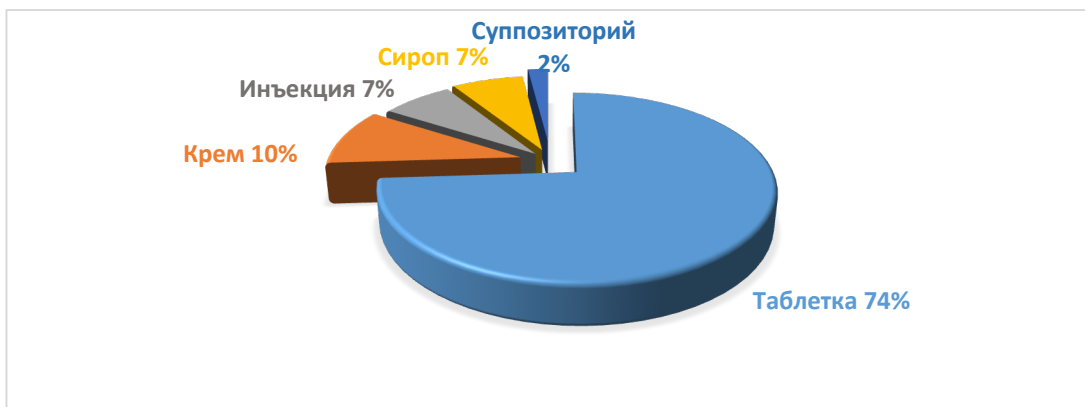


Рисунок 1. 1. Лекарственные формы НПВС применяемые в Сирии

Основной задачей применения НПВС являлось лечение боли - 72%, 15% - собственно противовоспалительная терапия и 13% - использовалось в качестве жаропонижающего средства (рис. 2).



Рисунок 1. 2. Показания к применению НПВС в Арабских странах

Источником информации для многих потребителей препаратов НПВС являются рекомендации компетентных специалистов: врача - 37% и фармацевта - 20%, в 43% случаев - в выборе препарата профессионалы не участвуют (рис. 3).

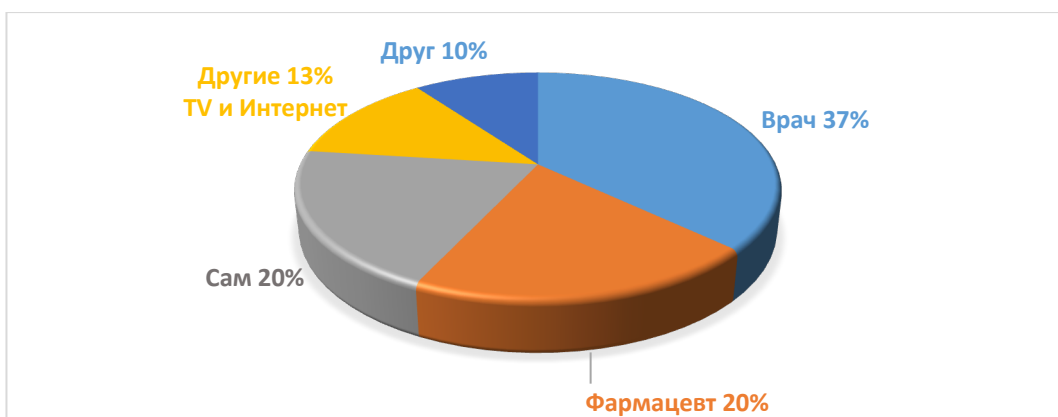


Рисунок 1. 3. Источник информации при приеме НПВС

В подавляющем большинстве НПВС принимаются в качестве монотерапии - 86%, в остальных случаях комбинируют с другими препаратами, кофеиносодержащими и фитопрепаратами (рис. 4) [56, 133].

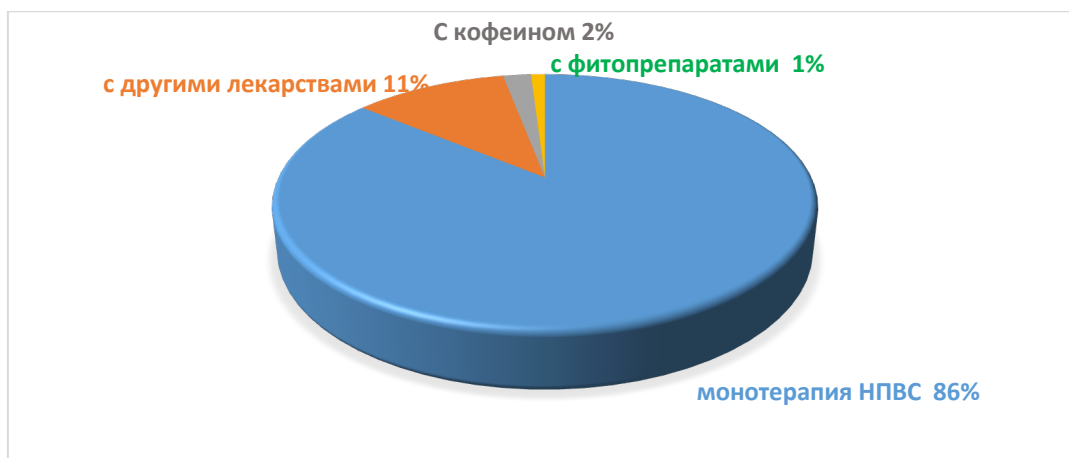


Рисунок 1. 4. Применение НПВС с другими средствами

В результате анализа [5] исследований, проведённых в Арабских странах (Сирия, Саудовская Аравия, ОАЭ, Йемен) выявлено, что наиболее часто применяемыми НПВС являются Диклофенак, Целекоксиб и Ибупрофен (табл. 1).

Таблица 1. 1. Наиболее часто применяемые НПВС в арабских странах

Страна	НПВС		
	Диклофенак	Ибупрофен	Целекоксиб
Саудовская Аравия	29,4%	61,9%	-
Сирия	32,6%	20,4%	29,8%
ОАЭ	51,6%	-	28,4%
Йемен	28,2%	-	22,6%

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что использование целекоксиба составляет от 1/3 до 1/5 наиболее популярных НПВС. [70, 123, 38, 30].

Авторами всех анализируемых данных отмечалась низкая осведомленность пациента в странах с низким уровнем дохода [34, 66, 146]. Например, в Нигерии (2017г.) выявлено, что 21,1% населения самостоятельно принимают противовоспалительные средства, при том, что 65,9% из них не знали о побочных эффектах принимаемых НПВС. [79]. Близкая ситуация выявлена и в более благополучном Королевстве Саудовская Аравия в 2019

году не более 1/3 пациентов знали о побочных эффектах НПВС и столько же считали, что их следует отпускать без рецепта, а большинство, более 87% считают, что НПВС используются не по назначению [30].

Турецкие исследователи отмечают, что одной из причин, по которой многие пациенты не принимают прописанные врачом рецептурные препараты, является ограниченность предоставляемой информации о препаратах [153]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что получение достоверной информации о применении НПВС, их побочных реакциях и взаимодействии с другими ЛС является основным фактором повышения эффективности НПВС и снижения частоты побочных реакций [152].

В Иордании и ОАЭ большинству пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и принимающими аспирин было показано сочетание с другим средством для облегчения боли, вызванной ревматоидным артритом, при этом предпочтение отдавалось противовоспалительному средству селективному ингибитору циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), наиболее безопасным среди которых является Целекоксиб [129, 122, 31].

Таким образом, выявленные особенности применения НПВС в арабских странах, свидетельствуют о целесообразности разработки доступных селективных противовоспалительных препаратов с меньшими побочными реакциями, кратностью приёма, что важно при назначении пациентам с определёнными сопутствующими заболеваниями, например со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и т.д.

1.1.2 Современные препараты НПВС для лечения артритов и острой боли

Аспирин - относится к группе салицилатов, ингибирует ЦОГ необратимо в отличие от остальных НПВС, в маленьких дозах он ингибирует ТХА₂ что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов [20], ASPIRIN[®] 500мг таблетки для лечения подагры (BAYER, США). Аспирин[®] Кардио

таблетки 100мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, антиагреганты (Байер Фарма Аг, Германия).

Диклофенак - относится к производным фенилуксусной кислоты, ингибирует ЦОГ обратимо, есть глазные препараты, сироп, суппозитории, Диклофенак[®] таблетки 100мг пролонгированного действия для лечения артрита (Немофарм reumatologica, Россия).

Ибупрофен - относится к производным пропионовой кислоты, ингибирует ЦОГ обратимо, выпускается в виде таблеток, капсул, геля и мази. Ибутард[®] 300мг капсулы пролонгированного действия, Борщаговский ХФЗ, Украина.

К селективным препаратам НПВС последнего поколения [51, 55] относятся:

МОВАЛИС[®] (Мелоксикам), ЛФ: ампулы таблетки суппозитории, (Bohringer Ingelheim Россия), для лечения артрита, купирования зубной и головной боли.

Нимесулид - превосходит многие НПВС по силе обезболивающего действия, оказывает антиоксидантное воздействие, положительно влияет на хрящи и коллагеновые волокна, не используется в США, ЛФ: Гель суспензия таблетки, Aulin[®] таблетки 100мг, (Vifor, Индия).

Эторикоксиб - для лечения артрита и болей в спине, ЛФ: таблетки с покрытием, Костарокс[®] таблетки 60мг (Novartis, Швейцария); Aracoxia[®] таблетки 60, 90, 120мг (Пфайзер, США).

Рофекоксиб - известен под торговым названием Денебол[®] и Vioxx[®]. (Merck, Германия). Добровольно изъят с рынка после обнаруженного в 2004 году повышенного риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Вальдекоксиб - был снят с производства в 2005г. из-за высокой частоты сердечных приступов и инсультов.

Люмиракоксиб - в 2007г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США опубликовало

заявление, запрещающее распространение люмиракоксиба на рынке из-за отсутствия дополнительных данных о безопасности.

Ингибиторы циклооксигеназы-2, такие как целекоксиб и эторикоксиб, продаются во всем мире для снятия хронической боли при остеоартрите и ревматоидном артрите [22, 111]. Современные данные показали, что эти классы лекарств вызывают минимальные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с НПВС других классов [125, 126]. Использование целекоксиба позволяет значительно сократить послеоперационное употребление опиоидов, вызывающих зависимости [98]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (Целекоксиб и Эторикоксиб) имеют меньше побочных эффектов, связанных с ЖКТ, чем неселективные ингибиторы ЦОГ-2 (Диклофенак, Ибупрофен и Напроксен). Однако, некоторые НПВС (Эторикоксиб, Диклофенак) чаще вызывают осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, чем другие. Эти первоначальные исследования показали, что коксибы, вводимые в высоких дозах и в течение более длительных периодов времени, могут вызывать сердечно-сосудистые проблемы, поэтому рофекоксиб и вальдекоксиб были изъяты с рынка [71]. Это позволяет предположить, что применение целекоксиба у пожилых людей, имеющих сердечно-сосудистые заболевания является приоритетным [62].

В России зарегистрированы несколько препаратов целекоксиба [22, 18]: Целебрекс[®] капсулы 50, 100, 200, 400 мг (Пфайзер Фармасьютикалз); Целекоксиб[®] капсулы 100, 200, 400 мг (ВЕРТЕКС Фармасьютикалз); ЦЕЛЕКОКСИБ-ВИАЛ[®] капсулы 50, 100 мг (ВИАЛ Фармасьютикалз); ДИЛАКСА[®] капсулы 100, 200, 400 мг (КРКА-РУС Фармасьютикалз); РОУКОКСИБ-РОУТЕК[®] капсулы 200 мг (АРС Фармасьютикалз).

В мире зарегистрированы: CELEBREX[®] капсулы 50, 100, 200, 400 мг (Pfizer Фармасьютикалз, США); COVIX-200[®] капсулы 200 мг (Cipla Фармасьютикалз, Индия); Celecoxib NIKSAN[®] таблетки 50, 100, 400 мг (NIKSAN Фармасьютикалз, Индия); ЛЕКОКСА[®] капсулы 200 мг (World Medicine Ilac San Ve Tic A.S, Турция); Celecoxib Apotex[®] капсулы 100, 200,

400 мг (Апотекс, Канада); Celebra[®] капсулы 100, 200 мг (Сирл, Германия); Artilog[®] капсулы 100, 200 мг (Эстев, Италия).

1.2 Биофармацевтическая характеристика целекоксиба

1.2.1 Опыт использования целекоксиба

Целекоксиб селективный НПВС последнего поколения. Он относится к первому поколению коксибов и был разработан в 1991 году. Его выпускает компания Пфайзер под торговым названием Целебрекс[®] в различных дозах капсул 50, 100, 200, 400 мг и был выпущен на фармацевтический рынок в 1998 году [54]. В 2002 году, были запатентованы G.D.Searle&Co в Европе [53] таблетки целекоксиба 100, 200 мг немедленного высвобождения. В 2005 году Целебрекс[®] получил одобрение (FDA) с предупреждением о риске сердечно-сосудистых заболеваний для лечения анкилозирующего спондилеза. В мае 2014 года срок действия патента Пфайзер истек, и другие производители дженериков (Тива, Майлан, Ватсон Фармасьютикалс) получили разрешение (FDA) на продажу дженериковой версии препарата. На основании анализа рекомбинантных ферментов человека целекоксиб считается в 375 раз более селективным по отношению к ЦОГ-2, чем ЦОГ-1. Однако, в рекомендуемых схемах лечения от 50 до 400 мг 2-5 раз в день могут возникать побочные явления - инфаркт миокарда и увеличение свёртываемости крови.

В настоящее время на фармацевтическом рынке целекоксиб представлен в форме капсул (Celebrex[®]- Pfizer Фармасьютикалз, США) и таблеток (Celecoxib[®] - NIKSAN Фармасьютикалз, Индия) дозировками 50, 100, 200, 400 мг. В составе капсул целекоксиб присутствует в виде гранул [54], полученных методом влажной грануляции, а таблетки целекоксиба получают методом сухой или влажной грануляции [54]. В существующих лекарственных формах высвобождение целекоксиба имеет немедленный характер и максимум концентрации в плазме достигается за 2-3 часа. Согласно информации о комбинации вспомогательных веществ (ВВ) зарегистрированных препаратов

содержащих целекоксиб – в ЛФ присутствуют [53]: лактоза моногидрат - наполнитель, лаурил сульфат натрия – солубилизатор, облегчающий всасывание практически нерастворимого в воде действующего вещества целекоксиба, поливинилпиролidon выполняющий роль связующего компонента при грануляции, кроскармеллоза натрия - дезинтегрант, стеарат магния – скользящее, и/или авицил (марка микрокристаллической целлюлозы – МКЦ 102) в таблетках в качестве наполнителя и связующего агента. Согласно данным патента G.D.Searle&Co на составы содержащие целекоксиб 100 и 200 мг, количество ВВ одинаково за исключением лактозы обеспечивающей массу капсулы 270 мг, высвобождение около 50 % фармацевтической субстанции из таблеток происходит за 30-45 минут, а из капсул за 15-30 минут [53].

1.2.2 Физико-химические свойства целекоксиба и методы анализа

Группа коксибов отличается по своей химической структуре полным отсутствием карбоновой группы, которая присутствует в классических НПВС [60]. Таким образом, целекоксиб и вальдекоксиб обладают сульфонамидной группой, в то время как рофекоксиб и эторикоксиб имеют метилсульфоновую группу, которая может быть ответственна за их различные фармакокинетические эффекты [154].

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) или флуоресцентным детектированием наиболее широко использовалась при детекции целекоксиба [110, 155, 95]. Разработали метод LC для количественного определения целекоксиба в больших дозах лекарств препаратов [127]. Впоследствии [28] разработали надёжную методику ВЭЖХ с масс-детекцией для анализа целекоксиба в плазме человека с использованием сулиндака в качестве внутреннего стандарта. Предложена экспресс методика ВЭЖХ для определения целекоксиба в плазме человека для определения фармакокинетики [155]. Для определения целекоксиба в

биологических образцах некоторые учёные использовали спектрофотометрию при длине волны 252 нм [117, 147].

1.2.3 Механизм действия целекоксиба

Для ингибирования ЦОГ-2 ароматические кольца в молекуле целекоксиба должны находиться в соседних положениях вокруг центрального кольца. Было обнаружено, что пара-сульфамоилфенил в положении 1 пиразола обладает высокой эффективностью для селективного ингибирования ЦОГ-2, чем пара-метоксифенил. Кроме того, известно, что 4-(метилсульфонил) фенил необходим для ингибирования ЦОГ-2 [154]. Например, замена любого из этих объектов заместителем $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ снижает ингибирующую активность в отношении ЦОГ-2. В положении 3 пиразола трифторметил обеспечивает превосходную селективность по сравнению с фторметильным замещением. При увеличении размера R1 от метила к пропилу эффективность ингибирования ЦОГ-2 снижается. В этих положениях электроноакцепторные группы, такие как $-\text{CN}$, плохо ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Электронодонорные группы, такие как метоксил, оказывают существенное ингибирующее действие на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что делает его неэффективным в качестве селективного ингибитора ЦОГ-2. Селективность целекоксиба в организме обусловлена тем что молекула целекоксиба с его полярной сульфонамидной боковой цепью связывается с остатком 523 в боковом связывающем кармане фермента циклооксигеназы. Который представляет собой изолейцин в ЦОГ-1 и валин в ЦОГ-2. Было отмечено, что эта мутация способствует селективности ЦОГ-2, создавая стерические препятствия между сульфонамидным кислородом и метильной группой Пе523, которая эффективно дестабилизирует комплекс целекоксиб- ЦОГ-1 [103].

В настоящее время целекоксиб одобрен для лечения симптомов ревматоидного артрита, остеоартрита и для снятия боли [61, 102, 26, 154, 56].

Целекоксиб оказывает противовоспалительный, жаропонижающий, анальгезирующий эффект. Селективно блокирует ЦОГ-2 и не затрагивает изофермент ЦОГ-1. Угнетая ЦОГ-2, уменьшает количество простагландинов (преимущественно в очаге воспаления), подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. в клинических испытаниях [17], целекоксиб не влияет на уменьшение агрегации тромбоцитов. Из-за отсутствия эффекта тромбоцитов целекоксиб не заменяет аспирин для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [71].

В 1995г, эпидемиологические и лабораторные исследования показали, что Целекоксиб и его производные как диметил-целекоксиб [121] обладают сильной профилактической химической активностью против канцерогенеза толстой кишки и желудка. Сверхэкспрессия ЦОГ-2 наблюдалась в опухолях толстой кишки и желудка; следовательно, специфические ингибиторы активности ЦОГ-2 потенциально могут служить химиопрофилактическими средствами [83, 74, 99]. В 2010 г, исследования показали, что целекоксиб является биологически активным в эпителии бронхов нынешних и бывших курильщиков, потому что оно приводит к снижению пролиферации клеток [86, 149].

Абсорбция: [148] изучали фармакокинетику целекоксиба после приема 200 мг у двенадцати добровольцев, один из которых имел генотип CYP2C9 с плохим метаболизмом. В этом исследовании авторы считали, что T_{max} составляет 2,9 часа, C_{max} составляет 842 мкг/л, а AUC от нуля до бесконечности составляет 6246 мкг / час / литр. Пероральная биодоступность целекоксиба около 20-40% из-за его плохой растворимости в водной среде [44]. Пиковые концентрации в плазме достигаются в течение 3 часов после перорального приёма. Фармакокинетика целекоксиба является линейной в диапазоне клинических терапевтических доз [106]. Его высокая липофильность делает целекоксиб секвестрированным в жировой ткани индивидуума, что приводит к медленной и неполной скорости абсорбции.

Краткое изложение кинетики дозы (200 мг) целекоксиба у здоровых субъектов:

Таблица 1. 2. Краткое изложение кинетики разовой дозы целекоксиба 200мг

Значения Параметров (ФК)				
С _{max} нг/мл	T _{max} , час	T _{1/2} , час	V _{ss/F,L}	CL/F, л/ч
705	2.8	8-11	429	27,7

Распределение: у *здоровых* людей целекоксиб в высокой степени связан с белками (~ 97%) в пределах клинических доз. Объем распределения в устойчивом состоянии (V / F) составляет приблизительно 429 л, что предполагает обширное распределение в тканях.

Метаболизм: метаболизм целекоксиба в основном опосредуется с помощью CYP2C9, однако метаболиты неактивны в качестве ингибиторов ЦОГ-1 или ЦОГ-2. Было обнаружено, что 35% народов в мире являются плохими метаболиторами целекоксиба из-за полиморфизма гена CYP2C9, что приводит к снижению активности фермента. Таким образом, существует риск, такой как сердечно-сосудистые побочные эффекты, связанные с введением целекоксиба из-за вариантов CYP2C9 [90, 115].

Экскреция: Целекоксиб устраняется печёночным метаболизмом, низкая растворимость целекоксиба продлевает процесс абсорбции, делая определения конечного периода полураспада (T 1/2) более вариабельными.

1.2.4 Дозировки, безопасность, побочные эффекты целекоксиба

В соответствии с рекомендациями, полученными при регистрации оригинального препарата разработчиком Pfaizer в 1997 году устоявлены следующие дозы целекоксиба для лечения определенных заболеваний, представлены в таблице 1.3.

Таблица 1. 3. Рекомендуемые дозы целекоксиба для лечения разных заболеваний

Диагноз/показание	Дозировка
Ревматоидный артрит (РА)	100-200 мг два раза в день
остеоартроз (ОА)	100 мг два раза в день
спондилоартрит анкилозирующий	200 мг два раза в день
сильная боль и первичная дисменорея	100-200 мг два раза в день

Рекомендуемая доза должна быть уменьшена вдвое у пациентов с патологией печени.

Передозировка: Дозы до 2400 мг/сут в период до 10 дней у 12 пациентов не привели к серьёзной токсичности [16, 39].

Безопасность: Гематологические события: частота клинически значимого снижения гемоглобина (> 2 г / дл) была ниже у пациентов, принимавших целекоксиб 400 мг два раза в день (0,5%), по сравнению с пациентами, принимавшими диклофенак 75 мг два раза в день (1,3%) или ибупрофен 800 мг три раза в день 1,9% [15].

Побочные эффекты: не опасные, отмечались с частотой менее 2% [40, 72]: запор, сухость во рту, астения, тиннит, эритематозная сыпь, агранулоцитоз. У пациентов с сердечными патологиями они увеличиваются с увеличением дозы. Целекоксиб не назначается пациентам с аллергией на сульфонамид.

1.3 Способы корректировки биофармацевтических характеристик фармацевтических субстанций

Моделирование и корректировка биофармацевтических характеристик фармацевтических субстанций возможно с использованием веществ, влияющих на их растворимость [8, 25]. Растворимость во многом определяет достижение фармакологического эффекта лекарственных веществ при приёме внутрь. Известно, что порядка 40 % фармацевтических субстанций характеризуются крайне низкой растворимостью. Согласно литературным данным 85% наиболее продаваемых лекарственных препаратов Европы и Америки, продаваемых в России предназначены для приёма внутрь. Эффективность применения подобных препаратов обеспечена использованием различных способов повышения растворимости фармацевтических субстанций [4, 85, 144].

Возможна химическая модификация структуры ЛВ за счёт получения солей, эфиров, ионизация ЛС, комплексообразования с α - или β -циклодекстринами). Активно практикуется получение твёрдых дисперсий с

ЛВ, микронизация, нанокапсулирование с использованием комбинации этилцеллюлозы / казеина [100]. Возможны более доступные приёмы: изменение рН, сорастворение, солюбилизация [1, 58]. Исключительно технологические способы воздействия [89]: эмульгирование с получением нано-, микро- и самоэмульгирующихся систем [43, 105], липосомирование, использование специализированных вспомогательных веществ (супердезинтегрантов, мукоадгезивных полимеров).

Одним из самых доступных и широко используемых методов является ведение в состав ЛФ ПАВ, и повышение растворимости ЛВ за счёт солюбилизации как в исследовании [12].

К основным факторам, влияющим на эффективность процесса солюбилизации, относят: природу ПАВ, концентрацию ПАВ (должна быть выше критической концентрации мицеллообразования), физико-химические свойства ЛВ, наличие электролитов. Солюбилизаторы представляют собой вязкие маслянистые жидкости, как твин-80 [14], или крупнозернистые порошки восковой консистенции, как полксамеры.

Одним из примеров рационального использования солюбилизации является получение препаратов с витаминами А, D, Е, К, в этом случае применяется «Кремофор ЕL» [131].

Другая группа веществ, используемых в целях коррекции растворимости, полксамеры – синтетические блок-сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида, например Kolliphor P188 [87].

1.4. Вспомогательные вещества в системах модифицированного высвобождения

Разработка лекарственных форм (ЛФ) с модифицированным высвобождением осуществляется в отношении действующих веществ различных фармакотерапевтических групп (анальгетики, антигистаминные, цитостатики, нейролептики и др.), в том числе и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для которых важно обеспечить

постоянство терапевтической концентрации в плазме, исключить возможные колебания, сократить частоту приёма и общую дозировку, уменьшить затраты на лечение, в том числе за счёт снижения побочных токсических явлений.

Получение контролируемого препарата НПВС по сравнению с традиционным препаратом уменьшает ежедневное потребление доз, снижает количество принимаемых таблеток, уменьшает фасовку и упаковку, улучшает соблюдение пациентом режима лечения, особенно у пожилых людей, принимающих препараты для лечения сопутствующих заболеваний. [41].

Производство матричных таблеток модифицированного высвобождения не требует сложного специфического оборудования или применения дорогостоящих технологических процессов. Поэтому создание матричных лекарственных препаратов - один из самых экономических путей разработки и производства инновационных ЛФ с контролируемым высвобождением.

Основное назначение систем с контролируемым высвобождением – постоянно и длительно поддерживать заданный уровень концентрации ФС в организме, снизить побочные эффекты ФС, сократить частоту приема ЛФ и дозы ЛВ (экономический эффект). [88, 81, 80].

За счёт замедленного высвобождения [37] и в результате не быстрого всасывания снижается токсичность и уменьшается общее количество ФС, принимаемой пациентом, что способствует минимизации бионакопления и негативного влияния на гепатобилиарную систему при длительном применении в случае хронических заболеваний [67].

На разработку препарата с контролируемым высвобождением влияют некоторые факторы [132, 114]: физико-химические свойства ФС, фармакодинамика и фармакокинетика ФС и другие.

Лекарственные формы с модифицированным высвобождением разделяют на: формы с немедленным высвобождением, формы с отсроченным высвобождением, формы с периодическим высвобождением, формы с непрерывным высвобождением.

Твёрдые лекарственные формы для внутреннего применения являются наиболее распространёнными среди форм с модифицированным высвобождением вследствие их простоты применения [94].

Вспомогательные вещества в максимальной степени влияют на кинетику высвобождения ЛС из приготовленных таблеток, высвобождение может увеличиваться или уменьшаться в зависимости от природы этих наполнителей, их отношения к воде, наличия и типа этапа предварительного гранулирования, а также времени смешивания [93]. Целлюлозные полимеры широко используются в качестве наполнителей [21, 3] для снижения кратности приёма и одновременного поддержания концентрации ФС в плазме в терапевтическом окне [32, 78]. Используются во многих исследованиях, например, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) и Этилцеллюлоза (ЭЦ) для контроля высвобождения действующего вещества [76, 118, 92], также высоковязкая гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ_в) и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) [112, 29]. Полимеры Carbopol (Carbomer®) использовали в качестве матрицеобразователя для разработки матричных таблеток с контролируемым высвобождением [107, 119].

Гранулирование –технологический процесс для корректировки свойств сыпучих смесей при получении таблеток и капсул для внутреннего применения. С помощью предварительной грануляции можно повысить устойчивость отсыревающих веществ, исключить взаимодействие при потенциальной вероятности совместного реагирования веществ, модифицировать растворение, улучшить органолептические характеристики порошковых смесей, в частности в составе лекарственных препаратов для детей [141].

Таким образом при разработке таблеток целекоксиба целесообразно проведение экспериментов по предварительной грануляции, что возможно в дальнейшем позволит получить иные лекарственные формы.

Основная цель системы доставки лекарств с контролируемым высвобождением - создание рентабельной системы контролируемого

высвобождения для доставки действующего вещества с постоянной скоростью. Согласно литературным данным более 50% выпускаемых промышленностью ЛФ с модифицированным высвобождением приходится именно на твёрдые матричные лекарственные формы [2, 3]. Это связано с тем, что, используя традиционную и освоенную фармацевтическими предприятиями технологию, с помощью современных вспомогательных веществ удаётся создавать лекарственные формы с заданными характеристиками высвобождения ФС. Для модификации высвобождения лекарственных веществ, уже несколько десятилетий применяются матричные лекарственные формы [35, 36]. В последнее время интерес к подобным формам значительно вырос благодаря возможности длительного поддержания концентрации действующего вещества в крови на терапевтическом уровне без колебаний [91], что позволяет сократить общее количество ФС, необходимой для достижения терапевтического эффекта за счет полного его использования. Также в исследованиях подтверждается уменьшение частоты возникновения и интенсивности побочных эффектов, связанных с перепадами концентрации ФС в крови [6]. С помощью технологий матричных систем удаётся добиваться снижения частоты возникновения устойчивой микрофлоры, аллергических реакций, увеличения биодоступности, уменьшения вводимой суточной дозы ФС, сокращения числа приемов в течение суток, удобства применения пациентами, и следовательно улучшения качества жизни.

Особенностью матричных ЛФ является то, что контроль высвобождения ФС обеспечивается за счет замедленного высвобождения действующего вещества, инкорпорированного в матрице. В матричных ЛФ вспомогательные вещества образуют непрерывную сетчатую структуру с равномерным распределением в ней ФС. Полимерный каркас играет роль регулятора скорости высвобождения действующего вещества, находящегося в его структуре [24, 45].

Различают два типа матричных систем: гидрофобные и гидрофильные. Использование гидрофильных и гидрофобных полимеров очень

распространено в настоящее время для получения системы с контролируемым высвобождением [139, 75].

Гидрофобные матрицы называют также инертными из-за того, что при попадании в организм, они не растворяются под действием биологических жидкостей. Такие системы получают, используя полимерные или липофильные матрицеобразующие ингредиенты.

Основной механизм высвобождения из гидрофобных полимерных матриц - диффузионный. Частицы ЛВ, расположенные в матрице полимера, растворяются после поступления в нее биологических жидкостей и выходят либо через саму матрицу, либо через сеть пор, сформированную в процессе получения лекарственной формы. Движущей силой является градиент концентрации фармацевтической субстанции внутри матрицы и в окружающей жидкости. В то же время в результате действия желудочного/кишечного сока происходит поверхностная эрозия матрицы плохо смачивающим растворителем, обеспечивая помимо диффузионного механизма высвобождения, еще и вымывание раствора ЛВ, образованного за счёт пенетрации растворителя [142, 32].

Для получения инертных гидрофобных матриц в настоящее время используются этилцеллюлоза, аминометакриловые сополимеры, продукты на основе поливинилацетата.

Гидрофильные матрицы называют также "активированные растворителем" из-за того, что под действием водной среды, полимер, как бы активизируется и изменяется: набухает с образованием гидрогеля или эрозирует [29].

При контакте гидрофильной матричной системы с биологической жидкостью сначала происходит смачивание матрицы, затем ее верхний слой набухает и образует вязкий слой гидрогеля, сформированный гидрофильным полимером, он замедляет проникновение воды и действует в качестве барьера для высвобождения. Внутри остаётся твёрдое ядро, представляющее собой не изменённую матрицу, выполняющее функции депо для ФС. Высвобождение

осуществляется путем диффузии через вязкий гидрогелевый слой. Примером такого полимера является успешно применяемая для создания матричных таблеток гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) [156].

Наиболее широкое прикладное значение для создания гидрофильных матричных лекарственных форм в настоящее время имеют синтетические производные целлюлозы, к которым относятся: ГМПЦ, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмала гликолят.

ГПМЦ разной степени вязкости (например, К4М, К15М и К100 М), сополимеры акриловой и метакриловой кислоты используются в качестве образующих матрицы для систем с модифицированным высвобождением [49, 120, 69]. Поливинилпирролидон (ПВП), также известный как повидон, используется в качестве солюбилизатора в пероральных и парентеральных составах [101]. Лаурилсульфат натрия (SLS) используется в качестве солюбилизующего агента. Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) в концентрациях (20-90%) используется в качестве наполнителя и разбавителя для пероральных твёрдых форм [63]. Смешивание порошка карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) с другими ГПМЦ приводит к увеличению скорости растворения и диспергирования плохо растворимой ФС. Полимер КМЦ не является эффективным средством, замедляющим высвобождение ФС, поэтому индивидуально для контроля высвобождения не используется [116].

Таблетки с немедленным высвобождением назначают для получения быстрого фармакологического эффекта за счет быстрой дезинтеграции при попадании в организм и смешивании с биологическими жидкостями. Чаще всего получают прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением вспомогательных веществ [10].

Преимущества таблеток немедленного высвобождения по сравнению с другими лекарственными формами обусловлены предпочтениями пациентов (85% лекарственных препаратов, принимаемых перорально). Процесс получения таблеток немедленного высвобождения не требует добавления

специальных вспомогательных веществ для контроля высвобождения активного вещества или проведения сложных технологических процессов как в случае производства таблеток с пролонгированным высвобождением, что делает их более доступными для разработки. В целом таблетки более устойчивы к внешним воздействиям, что позволяет обеспечить больший срок годности. Подбор вспомогательных веществ - солюбилизаторов позволяет обеспечить немедленное высвобождение действующего вещества и ускорить наступление эффекта, что в случае НПВС крайне важно для купирования боли.

Заключение по главе 1

На основании анализа научных публикаций установлено, что воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата распространены во всем Мире и по прогнозам ВОЗ количество пациентов будет расти, что требует увеличения производства лекарственных препаратов для их лечения.

Для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и других патологий с болевыми синдромами широко применяются НПВС, среди которых наиболее часто в Арабских странах назначают Целекоксиб, Диклофенак, и Ибупрофен.

Выбор целекоксиба в качестве объекта исследований обусловлен выраженной противовоспалительной активностью и сниженным побочным эффектом со стороны ЖКТ. Схемы его использования позволяют весьма успешно лечить болевые синдромы, однако длительный приём и высокие дозировки повышают риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Для снижения побочных эффектов и повышения эффективности лечения целесообразно использование лекарственных форм, обеспечивающих контролируемое высвобождение действующего вещества. Зарегистрированные лекарственные формы целекоксиба для приёма внутрь представлены в основном капсулами и 1 наименованием таблеток в дозировках 50-400 мг, и в некоторых случаях требующих 2-4 кратного применения, что крайне не безопасно. Для снижения кратности приёма и повышения безопасности при использовании целекоксиба целесообразна разработка таблеток контролируемого высвобождения и таблеток с немедленным высвобождением.

Таким образом, проведённый анализ научных публикаций и официальной информации свидетельствует об актуальности инициированной темы по созданию таблеток целекоксиба с немедленным и контролируемым высвобождением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

2.1.1 Фармацевтическая субстанция (Целекоксиб)

Целекоксиб (4-[5-(4-Метилфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил] бензолсульфонамид. CAS: 169590-42-5. Batch NO 1606036

Производитель: Chempfine chemicals – Индия.

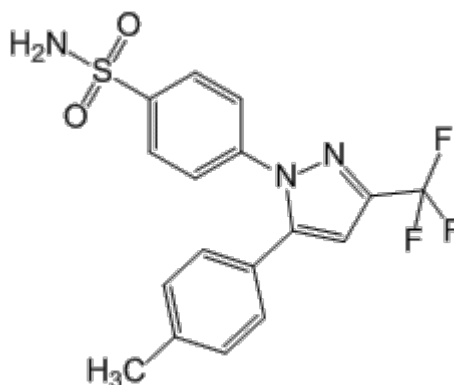


Рисунок 2. 1. Химическая формула целекоксиба

Брутто-формула: $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$

Химическое название ИЮПАК [50]: 4-[5-(4-Метилфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил] бензолсульфонамид.

Регистрационный номер CAS: 169590-42-5

Государственная фармакопея Российской Федерации [10]: Целекоксиб

Международное наименование: celecoxib .

Фармакопея США: celecoxib - USP (United States Pharmacopeia).

Фармакопея Франции: célecoxib - DCF (Dénominations Communes Françaises).

Фармакопея Японии: celecoxib - JAN (Japanese Accepted Name).

По данным американской фармакопеи USP 39 NF 34, Том 2 (2016) [142]: Молекулярная масса 381,38 г/мол. Содержание: От 98,0% до 102,0% (безводное вещество). НПВС. Селективный ингибитор ЦОГ-2.

Внешний вид: белый или почти белый, кристаллический или аморфный порошок.

Растворимость [138, 68]: Целекоксиб практически нерастворим в воде (3–7 мг / мл при 40 ° С и рН 7) и имеет низкую скорость растворения, легко растворимый в безводном этаноле, растворимый в метиленхлориде, низкое растворение в желудочно-кишечной жидкости может ограничивать скорость стадии процесса абсорбции.

Количественное определение методом ВЭЖХ.

В соответствии с сертификатом анализа производителя: целекоксиб белый аморфный порошок, чистота (ВЭЖХ) составляет 100,0% w/w, практически нерастворим в воде, тяжёлые металлы не более 20 ppm, золы общей 0,06% w/w, содержание толуола 41 ppm, общее количество примесей 0,05%, отсутствуют метанол, изопропиловый спирт, н-гексан.

2.1.2 Вспомогательные вещества

Hypromellose® к100м/2208: CAS 9004-65-3 (SUNHERE, Китай). Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) - белый или слегка желтоватый порошкообразный материал, без запаха и вкуса [25]. ГПМЦ неионный эфир целлюлозы растворимый в воде и метаноле. Насыпная плотность 0,229 г/мл. Вязкость раствора 117000 mPa.s, влажность 2,22%, рН 5,4, тяжелые металлы менее 20 ppm, общее количество из примесей 0,08%, плотность утряски 0,276 г/мл. Применяется для создания таблеток с гидрофильной пролонгирующей матрицей. Подходит для прямого прессования и влажной грануляции. [118]

Ethyl cellulose®: CAS 9004-57-3 (Chemist Group, Перу). Этилцеллюлоза (ЭЦ- 10cps) слегка желтовато-белый порошок без запаха и вкуса, не растворим в воде, инертен к щелочам и разбавленным кислотам, растворим в большинстве органических жидкостей, не растворим в глицерине. Насыпная плотность 0,371 г/мл. Вязкость 10 cps (5% раствор в 80/20 толуоле / этаноле, 25 ° С), влажность 2,11%, рН= 5,8. Плотность утряски 0,468 г/мл. Тяжелые металлы менее 20 ppm. Применяется для создания таблеток с гидрофобной

пролонгирующей матрицей. Подходит для прямого прессования и влажной грануляции.

NISSO HPC-H[®]: CAS 9004-64-2 (Nippon Soda, Япония). Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) растворимая представляет собой модифицированную целлюлозу, полученную в результате реакции пропиленоксида с целлюлозой. Насыпная плотность 0,238 г/мл, вязкость 2740 mPa.s и влажность 1,0%, pH= 6,7. Тяжёлые металлы менее 20 ppm. Хорошо растворима в воде и спиртах, нерастворима в горячей воде, плотность утряски 0,291 г/мл. Применяется для создания таблеток с модифицированным высвобождением.

Hypromellose[®] E6/2910: CAS 9004-65-3 (Farnasino, Китай). Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ-Е) нетоксичный белый с желтоватым оттенком порошок без запаха, вкуса, растворим в холодной воде, не растворим в этаноле. Вязкость 6,2 mPa.s, влажность 1,23%. Насыпная плотность 0,282 г/мл, pH 6,38. Тяжелые металлы менее 0,002%. Плотность утряски 0,349 г/мл. Применяется для нанесения плёночного покрытия, суспендирования, абсорбции, гелеобразования, удерживания воды и защиты коллоидов.

Carbomed 940[®]: CAS 9003-01-4 (Medulla, Испания). Carbomed 940 (Карбопол-940) белый, мелкодисперсный, довольно гигроскопичный порошок без запаха, который быстро диспергируется в воде, вязкость 56000 cps. Насыпная плотность 0,52 г/мл. Carbomed 940 не содержит бензола и абсолютно безопасен для применения. Плотность утряски 0,676 г/мл, чистота 94,5%. Применяется в качестве загустителя и суспендирующего агента в шампунях, а также в качестве стабилизатора в эмульсиях масло / вода, и для создания таблеток с пролонгированным высвобождением.

Tylose[®]: CAS 9004-32-4. (Vega, Китай). Поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза белый или слегка желтоватый порошок со средним размером частиц 60 мкм, насыпная плотность 491 мг/мл. Вязкость 1000 mPa.s, влажность 7,4%, pH= 7,00. Плотность утряски 638 мг/мл, чистота 92%.

Применяется в качестве дезинтегранта при сухом или влажном гранулировании и в прямом прессовании. Оптимальным является использование Solutab в рецептуре в количестве 0,5-5%. [18]

Comprecel®: CAS 9004-34-6. (MINGTAI, Тайвань). Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) - (авицел-ph102). МКЦ - очищенная частично деполимеризованная целлюлоза, представляет собой белый кристаллический порошок без запаха и вкуса, состоящий из пористых частиц. В зависимости от концентрации: 5-20% в качестве дезинтегранта, 20-90% в качестве связывающего и наполнителя. Влажность 4,3%, рН= 6,6, насыпная плотность 0,33г/мл, тяжёлые металлы менее 10 ppm, плотность утряски 0,676 г/мл, сульфатная зола 0,01%. МКЦ используется для производства таблеток с применением влажного и сухого гранулирования, прямого прессования, улучшает прессуемость таблеточных масс, используется для пролонгирования действия лекарственных средств, в смеси с другими вспомогательными веществами обеспечивает высокое качество гранулятов и таблеток. МКЦ играет дезинтегрирующую роль из-за своей способности впитывать большое количество воды и набухать. В целях настоящего исследования используется как связующее и дезинтегрант.

Повидон®: CAS 9003-39-8 (Farmasino, Китай) Поливинилпирролидон (PVP-K30) водорастворимый полимер, состоящий из мономерных единиц N-винилпирролидона (0,002%) белый кристаллический порошок, насыпная плотность 0,321г/мл, влажность 3,9%, рН 3,7, тяжелые металлы менее 10 ppm, пероксид менее 400 ppm. Плотность утряски 0,431 г/мл. Марка Kollidon 25 обладает средними показателями скорости растворения, склеивающей, комплексообразующей способностями. Применяется в производстве таблеток (влажное и сухое гранулирование, прямое прессование), нанесении пленочных оболочек на таблетки, гранулы, пеллеты и твёрдые желатиновые капсулы.

Kolliphor® SLS Fine: CAS 151-21-3 (BASF, Германия). Натрия лаурил сульфат (SLS) представляет собой смачивающий агент, белый или кремовый кристаллический порошок. SLS оказывает раздражающее действие на

слизистые оболочки органов дыхания и широко используется как солюбилизатор и анионный эмульгатор с высоким ГЛБ, который подходит для применения в микро эмульсиях и для создания таблеток. Насыпная плотность 245 мг/мл. Применяется в качестве поверхностно-активного вещества, чрезвычайно эффективен в составе таблеток способствуя растворению лекарственного средства и способствуя поглощению воды во время дезинтеграции конечного препарата.

PHARMATOSE® 200M: CAS 10039-26-6. (DFE pharma, Германия). Лактоза моногидрат - белый кристаллический порошок без запаха, растворяется в воде хорошо, имеет сладкий вкус, влажность 0,1%. Насыпная плотность 0,589 г/мл, тяжёлые металлы менее 5 ppm, сульфатная зола менее 0,1%, плотность утряски 0,759 г/мл. Размер частиц менее 45 мкм. Обеспечивает хорошее уплотнение, используется в качестве наполнителя для создания таблеток.

Kolliphor® PS 80: CAS 9005-65-6. (BASF, Германия). Твин 80 (Полисорбат 80) – молекулярная формула (C₆₄H₁₂₄O₂₆), эмульгатор образует эмульсии типа масло-в-воде (O/W) (ГЛБ = 15), представляет собой вязкую жидкость жёлтого цвета, растворим в воде и этаноле. Используется для стабилизации водных составов лекарственных препаратов для парентерального введения.

Cremophor® EL (Кремофор ЭЛ): CAS 61791-12-6. (BASF, Германия). Молекулярная формула (C₅H₁₂O₄) - липкая масса (при температуре 23° C) от белого до желтого цвета, растворимый во воде эмульгатор типа масло-в-воде (O/W). Полиэтокселированное поверхностно-активное вещество, представляет собой составную основу, используемую для различных плохо растворимых в воде лекарств. Его получают при взаимодействии 35 молей этиленоксида с молекулой касторового масла (PEG40-HCO). Используется в производстве средств по уходу за кожей.

Palmstar MGST®: CAS 557-04-0 (GREVEN, Малайзия). Стеарат магния Mg(C₁₇H₃₅COO)₂, бесцветные (белые) кристаллы, не растворяется в воде.

Тяжёлые металлы менее 0,002%, магний 4,95%, влажность 3,97%. Насыпная плотность 276 мг/мл. Температура плавления 143°C. 99,79% порошка проходит через сито 325 меш. Плотность утряски 361 мг/мл. Применяется в качестве скользящего вещества в технологии твёрдых лекарственных форм для предотвращения прилипания гранул к стенкам камеры прессования.

2.1.3 Растворители

Все растворители, используемые в работе, по качеству соответствовали требованиям государственной Фармакопеи РФ [27, 104].

А) Isopropyl alcohol[®] (Изопропанол). CAS 67-63-0 (Merck, Германия). $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$. Бесцветная, прозрачная жидкость с резким характерным запахом и мягким горьким вкусом. Легко растворяет многие эфирные масла, алкалоиды, некоторые синтетические смолы и другие химические соединения. Растворяет некоторые виды пластмасс. Растворим в ацетоне, хорошо растворим в бензоле, с остальными растворителями (вода, органические) смешивается в любых соотношениях. В исследовании использован в качестве увлажнителя в концентрации 99% в процессе влажной грануляции. Характеризуется способностью связывать гранулы больше, чем этанол. Предельно допустимая концентрация (ПДК) паров изопропанола в воздухе рабочей зоны составляет 10 мг/м³. В качестве примесей могут присутствовать: вода $\leq 0,2$ %, уксусная кислота $\leq 0,002$ %, ацетон $\leq 0,2$ %. Плотность 0,784 г/см³

В) Ethyl alcohol[®] (Этанол) 95%. CAS 64-17-5 (Merck, Германия). $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$. При стандартных условиях этанол - летучая, горючая, бесцветная прозрачная жидкость с характерным запахом и вкусом. Использован в качестве растворителя таблеток целекоксиба при проведении тест однородности содержания, для приготовления стандартной серии целекоксиба. А также для определения максимальной длина волны активного вещества с помощью спектрофотометрии.

2.1.4 Методика приготовления кислотного буферного раствора (рН 1,2)

8,28 мл хлористоводородной кислоты (плотность 1,19 г/мл, концентрация 37%) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, содержащую 200 мл воды очищенной, перемешивают и доводят водой очищенной до метки.

Доводят рН раствора до $1,2 \pm 0,05$ (потенциометрически) с помощью натрия гидроксида раствора 2 М или хлористоводородной кислоты раствора 2 М.

2.1.5 Методика приготовления щелочного буферного раствора (рН 7,4)

6,4 г калия дигидрофосфата (KH_2PO_4) (0,05 М) и 18,9 г динатрия гидрофосфата дигидрата ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) (0,1 М) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, приливают в 750 мл воды очищенной, перемешивают до полного растворения и доводят водой очищенной до метки.

Доводят рН раствора до $7,4 \pm 0,05$ (потенциометрически) с помощью натрия гидроксида раствора 2 М или хлористоводородной кислоты раствора 2 М.

2.2. Методы исследования

2.2.1 Технологико-фармацевтические методы исследования

2.2.1.1 Методики определения технологических характеристик сыпучих материалов

Определение фракционного состава порошка целекоксиба и гранулятов проводили в соответствии с ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ» на установке для ситового анализа Electromagnetic sieve shaker EMS-8, Китай. Тест выполняется на трех образцах каждого состава.

Точную навеску материала (20 г гранулята или 40 г активного вещества) разделяли на фракции путём просеивания через набор последовательно собранных сит с размерами отверстий: 90, 150, 180, 250, 500, 850 мкм. Навеску помещали на верхнее самое крупное сито и весь комплект встряхивали в

течение 10 минут. Затем сита снимали одно за другим, материал, оставшийся на каждом сите, отдельно взвешивали. Затем находили процентное содержание каждой фракции от общей массы навески и рассчитывали плотность распределения по формуле:

$$\text{плотность распределения} = \frac{\text{процентное содержание \%}}{\text{Диапазон} * 100}$$

Определение угла естественного откоса осуществляли в соответствии с ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» на тестере для измерения угла естественного откоса «ERWEKA GTB, Германия» с помощью лазерного сенсора.

Угол естественного откоса: величина угла между основанием и образующей конуса, выраженная в градусах, его значение указывает на сыпучесть материала как в таблице.

Точную навеску (100,0 г) целекоксиба или гранулята, насыпали в воронку устройства с диаметром сопла 10 мм. Истечение порошка из отверстия воронки производят на ровную горизонтальную поверхность. О результате судили в соответствии с данными таблицы 2.1.

Таблица 2. 1. Соотношение степени сыпучести и угла естественного откоса материалов

Угол естественного откоса, °	Сыпучесть
25-30	Отличная
31-35	Хорошая
36-45	Нормальная
46-55	Неудовлетворительная
56-65	Плохая

Определение насыпной плотности проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» на тестере для определения насыпной плотности «SVM 222» фирмы Erweka, Германия. Эта методика была согласована с соответствующими текстами европейской фармакопей, тесты выполняются на трех образцах каждого состава.

При проведении анализа взвешивали навеску материала (2 г) с точностью 0,001 г и засыпали ее в стеклянный мерный цилиндр вместимостью 25 мл.

Насыпная плотность: это вес материала на его объём в цилиндре.

Насыпная плотность после утряски: это вес материала на его объём в цилиндре после утряски. Точную навеску материала фиксируют в цилиндре и сначала подвергают сотне встряхиваний, фиксируют полученный объём. Затем подвергаются их пятистам встряхиваниям, фиксируют полученный объём (V1). Затем подвергают их дополнительным семистам ударов, фиксируют полученный объём (V2). Если разница между V1 и V2 менее 2%, тогда V2 является конечным объёмом. А если разница между V1 и V2 более 2%, мы продолжаем встряхивать ещё одну тысячу двести пятьдесят раз и фиксируем насыпную плотность после утряски.

Насыпную плотность рассчитывали по формуле:

$\rho = \frac{m}{v}$ где: ρ – насыпная плотность до или после утряски, г/ см³; m – масса материала, г; v – объём порошка в цилиндре до или после утряски, см³.

На основании значений насыпной плотности рассчитывают индекс Hausner и индекс Carr.

Индекс Hausner считается показателем сыпучести материала, если его значение менее 1,2 - сыпучесть приемлемая, а если более 1,5 - неудовлетворительная.

Индекс Hausner (H) $H = \frac{\rho_y}{\rho}$

Индекс Carr считается показателем для измерения сжимаемости материала и косвенным индикатором для измерения сыпучести материала.

Индекс Carr (J) $J = \frac{100 \cdot (\rho_y - \rho)}{\rho_y}$

Где: ρ_y – насыпная плотность после уплотнения, ρ – насыпная плотность.

Результаты сравнивали со значениями представленными в таблице 2.2.

Таблица 2. 2. Соотношение степени сыпучести, индекса Хауснера и индекса Карра материалов

Индекс Карра %	Сыпучесть	Индекс Хауснера
< 10	Отличная	1,00 - 1,11
11-15	Хорошая	1,12 - 1,18
16-25	Удовлетворительная	1,19 - 1,34
26-31	Неудовлетворительная	1,35 - 1,45
32-37	Плохая	1,46 - 1,59

Определение влагосодержания. Влагосодержание определяли гравиметрически с помощью лабораторного прибора «Sartorius MA35» Moisture Analyzer. Температура высушивания 105° С. Точность определения 0,01% /мин. Остаточная влажность играет важную роль в стабильности активных материалов, и влияет на силу и скорость прессования и тем самым влияет на механические свойства таблеток. Влажность обратно пропорциональна твёрдости. Влажность должна быть не более 5 %. Определение влажности выполнялось на трех образцах в навеске 1 г.

2.2.1.2. Методики определения технологических характеристик таблеток целекоксиба

Описание формы и цвета таблеток проводили визуально. Поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной. На поверхности таблетки могут быть нанесены штрихи, риски для деления, надписи и другие обозначения.

Определение высоты образцов таблеток выполняли на десяти таблетках с помощью устройства для измерения Gage 7313 (Mitutoyo, Япония). Затем рассчитывали среднее значение \pm Стандартное отклонение.

Однородность массы таблеток определяли в соответствии с ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» с использованием электронных весов. Однородность массы таблеток считается важным критерием, поскольку есть различия в массе таблеток, это указывает на разницу в количестве активного вещества и вспомогательных веществ между таблетками одной серии. 20 таблеток взвешивали индивидуально с помощью аналитических весов UniBloc (Sartorius TE1502S, Japan), а затем

рассчитывали среднюю массу. Отклонение массы каждой таблетки от средней массы было рассчитано по формуле:

$$\text{Отклонение от средней массы} = \frac{[(\text{масса таблетки} - \text{средняя масса}) / \text{средняя масса}] * 100}{}$$

Результаты сравнивали с данными, представленными в таблице 2.3.

Таблица 2. 3. Отклонения средней массы, разрешенные в соответствии с ГФ

Средняя масса таблетки, мг	Допустимые отклонения, %
< 80	±10
80 – 250	±7,5
> 250	±5

Таблетки считаются приемлемыми, если не более двух таблеток превышают допустимую разницу, и ни одна таблетка не превышает эту разницу вдвое.

Однородность дозирования определяли в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования» расчётно-массовым методом.

Прочность таблеток на истирание осуществляли в соответствии с ОФС.1.4.1.0015.15 «Истираемость таблеток» на барабанном истирателе TAR 220 фирмы Erweka, Германия. Использовали барабан, имеющий 12 лопастей, скорость вращения барабана составляла 25 об/мин, время работы прибора – 4 минуты. Вес таблеток, необходимых для проведения теста, должен быть эквивалентен 6,5 граммам. Таким образом количество таблеток равно 11 таблеток. Истираемость должна быть менее 1%.

$$\text{Хрупкость (\%)} = \frac{(\text{начальная масса таблеток} - \text{конечная масса})}{\text{начальная масса}} * 100$$

Прочность таблеток на раздавливание определяли в соответствии с ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание» на тестере твёрдости таблеток ТВН 125 GmbH фирмы Erweka, Германия. Тест выполняется на десяти таблетках каждого состава. Затем рассчитывается среднее значение ± среднеквадратичное отклонение для этих таблеток.

Фармакопейных требований к твёрдости таблеток нет, но как правило, минимальное требование к твёрдости таблеток составляет 4 кг / см².

Распадаемость таблеток осуществляли в соответствии с ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» на приборе типа «качающаяся корзинка» ZT 222 фирмы Erweka, Германия. В качестве среды использовали кислотный буфер (рН= 1,2) для составов немедленного высвобождения, кислотный и щелочной буфер (рН= 7,4) для составов контролируемого высвобождения в объёме 900 мл при температуре среды 37±0,5 °С. Регистрировали время, необходимое для выхода каждой таблетки из сетки в растворяющую среду. Тест выполняется на шести таблетках, рассчитывается среднее значение ± среднеквадратичное отклонение.

Тест растворения таблеток проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество высвободившихся из таблеток действующих веществ в отобранных пробах определяли по формуле: $Q = \frac{C \cdot v \cdot n}{D} \cdot 100\%$

где: **Q** – количество высвободившихся действующих веществ через интервалы времени, %;

C – концентрация действующих веществ в среде растворения, найденная по уравнению стандартной серии в кислой или щелочной среде $A = m C + p$ (**A** - поглощение образца), г/мл;

v - объём среды растворения, мл;

n - фактор разведения.

D - доза активного вещества, мг.

Тест растворения проводили в приборе с лопастной мешалкой DT600 фирмы Erweka GmbH (Apparatus 2, Paddle Apparatus), со скоростью вращения 50 об / мин при температуре 37± 0,5 °С. Сначала тест выполняли в кислой среде (кислотный буфер, рН= 1,2) с объёмом 900 мл в течение 2 часов. Затем тест продолжается в щелочной среде (фосфатный буфер, рН= 7,4) с 1% натрия лаурилсульфата в объёме 900 мл. Для составов немедленного высвобождения тест проводили только в фосфатном буфере, где растворение целекоксиба

очень низкое в кислотном буфере. Тест выполняли на шести образцах. Аликвоты среды высвобождения (10 мл) отбирали через выбранные интервалы времени с восполнением 10 мл чистой среды (кислотной или щелочной) вместо отобранной аликвоты, и образцы фильтровали через микрофильтр «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм. Из полученного 10 мл фильтрата, взяли определённый объём, помещали в мерную колбу и доводили объём чистой среды до получения объёма с концентрацией, эквивалентной концентрации стандартного образца целекоксиба и абсорбцией меньше 1 по Закону Ламберта. Абсорбция целекоксиба в отобранных образцах измеряется спектрофотометрически с помощью УФ-СФМ Shimadzu UV1800 [2UV/33], (Shimadzu, Japan) при длине волны 252 ± 3 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Затем рассчитывали среднее значение.

В целом, оценка технологических характеристик экспериментальных образцов в ходе фармацевтической разработки проводилась:

- сыпучие материалы:
 - порошки: насыпная плотность, степень сыпучести и сжимаемости, влагосодержание;
 - грануляты: плотность распределения, влажность, насыпная плотность до и после утряски, сыпучесть и прессуемость (определение индекса Карра и индекса Хауснера).
- таблетки: внешний вид, однородность дозирования, однородность массы, механическая прочность (твёрдость и хрупкость), распадаемость, тест растворения (in vitro).

2.2.2 Аналитические методы исследования

Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра. для количественной оценки высвобождения фармацевтической субстанции из таблеток. Концентрацию растворов проб определяли по калибровочным графикам, построенным из серии разведений. В качестве растворителей использовали кислотный буферный раствор с рН 1,2 и фосфатный буферный

раствор с рН 7,4. Оптическую плотность определяли при длине волны 252 ± 3 нм.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) для количественного определения фармацевтической субстанции целекоксиба в разработанных таблетках. Исследование проводили на системе ВЭЖХ Agilent 1100 (Agilent, Германия), времяпролетным масс-селективным детектором Agilent 6200 TOF LC/MS с ионизацией электрораспылением. Колонка октадецилсиликагель 5 мкм, $250 \times 4,6$ (ProteCol C18 HPH125), температура колонки - $25 \text{ }^\circ\text{C}$; скорость подвижной фазы - 0,5 мл/мин, объем вводимой пробы - 10 мкл. Аналитическая длина волны – 255 нм. Сканирование масс проводили в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне m/z 200–1000. Рабочие параметры источника ионизации: напряжение на капилляре - 3500 В, поток газа-осушителя (азот) – 5 л/мин, температура – $325 \text{ }^\circ\text{C}$, давление на распылителе – 0,34 МПа.

Определение органических остаточных растворителей (ООР) в разработанных таблетках было проведено в соответствии с ОФС.42-0004-01 методом газовой хроматографии (ГХ) на приборе (Agilent 6850, Германия) оснащённом детектором FID и автоматическим пробоотборником ALS G4513A. Колонка для ГХ представляет собой капиллярную колонку из плавленного кварца J&W DB-624 (6% цианопропилфенил/94% диметилполисилоксан), длина колонки – 30 м, диаметр колонки – 0,53 мм, высота плёнки 3 мкм. В качестве подвижной фазы использовался газообразный гелий.

Остаточные органические растворители — это примеси, образующиеся в фармацевтических препаратах, которые могут влиять на стабильность и физико-химические свойства активной субстанции. Поэтому определение этих растворителей необходимо для контроля качества твёрдых лекарственных форм. Валидация методики контроля остаточных растворителей методом газовой хроматографии предусмотрена Фармакопеей РФ. Международная конференция по гармонизации технических требований

к регистрации фармацевтических препаратов для человека (ICH) устанавливает пределы остаточных растворителей. Согласно требованиям ОФС.1.1.0008.15, ООР распределены на три класса по предельно допустимому содержанию в лекарственных средствах и степени их возможного влияния на здоровье человека. Изопропиловый спирт, этанол, ацетон относятся к третьему классу низкой токсичности с предельным содержанием не более 5000 ppm, метанол и ацетонитрил принадлежат ко второму классу с предельным содержанием не выше 3000 ppm и 400 ppm соответственно. Методика определения ООР в таблетках оценивалась с помощью ГХ по валидационным характеристикам: специфичность, линейность, точность, сходимость, предел обнаружения (LoD), предел количественного определения (LoQ), и воспроизводимость в соответствии с ГФ РФ и принципами ICH.

Метод ускоренного старения использован для установления срока годности разработанных таблеток целекоксиба 200 мг немедленного высвобождения и таблеток целекоксиба 200 мг контролируемого высвобождения. Исследования стабильности по показателям качества разработанного препарата проводятся как этап фармацевтической разработки в соответствии с рекомендациями международной конференции по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам (ICH) [128]. Тесты определения стабильности на стадии разработки лекарственных препаратов позволяют создать данные для корректировки качества препарата и систем укупорки контейнеров для разработки нового продукта, для определения сроков годности и условий хранения, для улучшения версии препарата, подготовки регистрационного досье и проверки отсутствия изменения в процесс производства [108]. При ускоренном испытании стабильности новых препаратов образцы хранят при высоких температуре (более высокой, чем окружающая) и влажности в термостате в течение 6 месяцев, что подвергает продукт воздействиям, ускоряющим реакции деградации. Затем эта информация используется для прогнозирования срока годности или используется для сравнения относительной стабильности

альтернативных составов. Обычно это обеспечивает раннюю индикацию срока годности продукта и, таким образом, сокращает график разработки [113].

Эксперименты проводили в термостате IPP plus 55 с объёмом 115 L (Memmert GmbH, Германия) при температуре 40 °C и влажности 75% в течение 6 месяцев, в соответствии с ICH, FDA «Asian guideline on stability study of drug products» [34] и ГФ РФ в пластиковых банках из полиэтилена низкого давления (ПЭНД) по 100 штук в упаковке.

2.2.3 Биофармацевтические методы

Тест растворения проводился в соответствии с требованиями ГФ РФ для предварительной оценки фармацевтической эквивалентности таблеток целекоксиба с немедленным и контролируемым высвобождением.

Условия проведения испытания:

- Аппарат лопастная мешалка, DT600 (Erweka GmbH, Германия)
- Скорость вращения 50 ± 2 об/мин
- Среды растворения для составов контролируемого высвобождения хлористоводородной кислоты раствор pH 1,2 (кислотная стадия), буферный раствор pH 7,4 (щелочная стадия).
- Среда растворения для составов немедленного высвобождения: буферный раствор pH 7,4 (щелочная стадия).
- Объем среды растворения (кислотная стадия) 900 мл
- Объем среды растворения (щелочная стадия) 900 мл
- Температура ($37 \pm 0,5$) °C
- Количество единиц для испытания - по 1 таблетке на каждый сосуд (6 сосудов)

Измерение оптической плотности раствора проводили на спектрофотометре при длине волны 252 ± 3 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения среду растворения.

2.2.4 Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка данных выполнена в MS Office Excel 2016. Данные представлены в числах в виде среднего значения и стандартных отклонений для нескольких измерений.

Заключение по главе 2

1. В работе использованы фармацевтические субстанции, реактивы и растворители ведущих мировых производителей фармацевтических ингредиентов.
2. Использованы сертифицированные и валидированные устройства, аналитические приборы имеющие свидетельства о поверке (приборный парк фармацевтического предприятия Лемфарма, Сирия).
3. Приготовлены кислотный буфер с рН 1,2 и щелочной буфер с рН 7,4 в соответствии с фармакопейными требованиями для проведения теста дезинтеграции и теста растворения разработанных таблеток.
4. Использованы фармакопейные технолого-фармацевтические методики для определения технологических характеристики образцов полупродуктов и готовых ЛФ и физико-химические методы исследования (ВЭЖХ, ГХ и УФ-спектрофотометрия) для определения количественного содержания активной фармацевтической субстанции целекоксиба и остаточных органических растворителей в таблетках, а также целекоксиба в среде высвобождения при изучении фармакокинетических параметров. Все методики проведены в соответствии с требованиями действующих в настоящее время нормативных документов для определения технологических характеристик.

ГЛАВА 3. ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ ЦЕЛЕКОКСИБА

Для создания лекарственных форм целекоксиба с модифицированным, в частности с контролируемым и немедленным высвобождением необходимо оценить технологические характеристики фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, выявить направления их корректировки для достижения необходимых профилей высвобождения, а также разработать доступную методику количественного определения, используемую на этапах разработки.

3.1. Изучение и корректировка растворимости целекоксиба

Ведущую роль при получении систем модифицированного высвобождения играет растворимость субстанции, поскольку оказывает значительное влияние на выбор вспомогательных веществ и технологии получения лекарственного препарата. В случае целекоксиба важен способ гранулирования, выбор гранулирующей жидкости, выбор сред растворения для анализа лекарственной формы.

Согласно данным литературы в качестве приёма технологической корректировки растворимости целекоксиба является введение в лекарственную форму солюбилизаторов.

Для повышения растворимости целекоксиба изучали несколько солюбилизаторов, традиционно используемых для решения подобных технологических задач: натрия лаурил сульфат (Kolliphor[®] SLS Fine), Твин 80 (Kolliphor[®] PS 80), Кремофор ЭЛ (Cremophor[®] EL).

Для выбора солюбилизатора приготовлены по 6 модельных растворов с содержанием каждого солюбилизатора 0,02, 0,10, 0,15 0,20, 0,30, 0,40 г в фосфатном буфере. В каждом модельном растворе диспергировали навеску 0,020 г целекоксиба и фиксировали результат растворения. В качестве раствора сравнения использовали фосфатный буфер. Растворение целекоксиба в среде фосфатного буфера с добавлением солюбилизаторов изучали при

перемешивании с помощью лопастной мешалки при скорости вращения 50 ± 2 об/мин и температуре $37 \pm 0,5$ °С.

Концентрацию растворившегося целекоксиба определяли через 1 час и 8 часов от начала опыта определяли прямой УФ- спектрофотометрией при длине волны 252 ± 3 нм по методике описанной в разделе 3.3.1.

Результаты изучения влияния вспомогательных веществ (тип и концентрация солюбилизатора) на растворимость целекоксиба в фосфатном буфере с объёмом 900 мл (рН 7,4) приведены на рисунках 3.1 и 3.2.

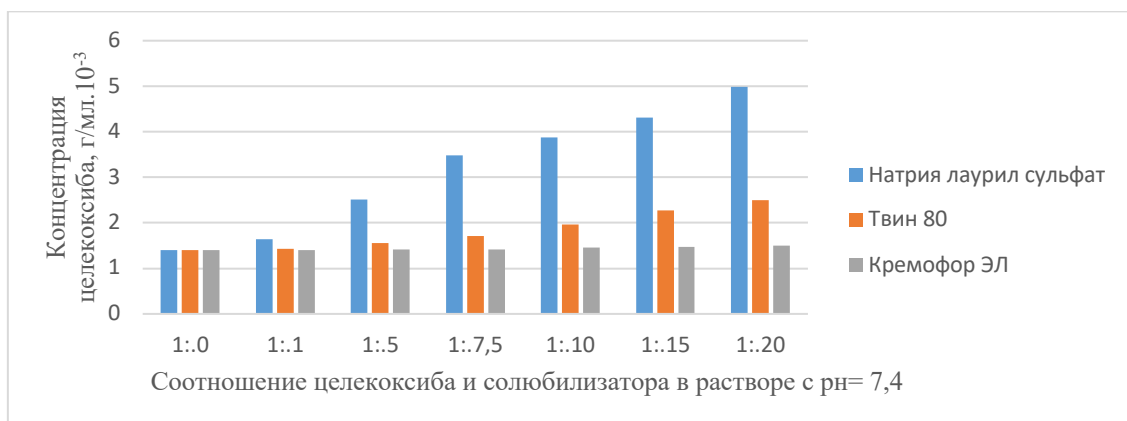


Рисунок 3. 1. Зависимость растворимости целекоксиба в фосфатном буфере (рН 7,4) от соотношения целекоксиба и солюбилизаторов в течение 1 часа

В течение 1 часа растворения целекоксиба в среде фосфатного буфера наилучшие результаты показал натрия лаурил сульфат, обеспечив возрастание растворимости в два раза при соотношении целекоксиба и солюбилизатора 1:7,5, при том что другие солюбилизаторы не привели к достижению этого уровня при любых соотношениях.

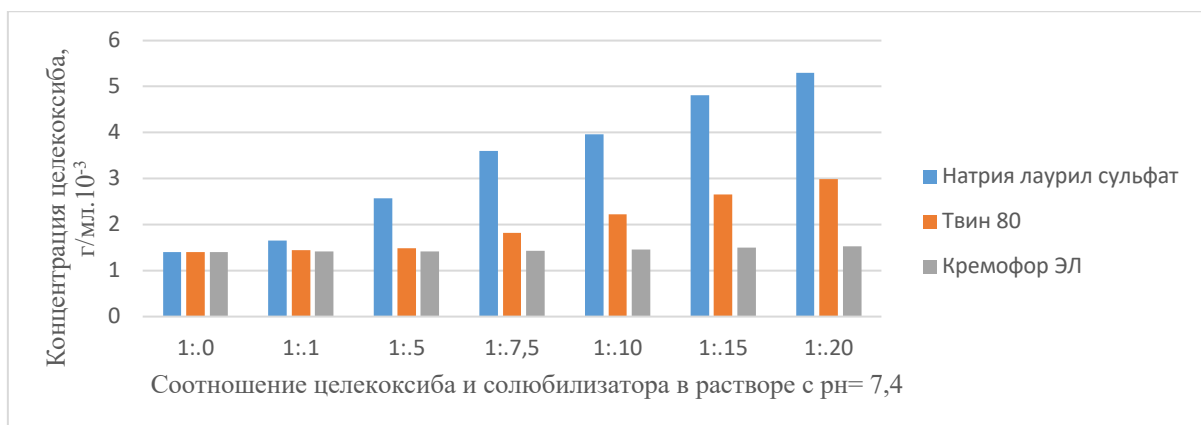


Рисунок 3. 2. Зависимость растворимости целекоксиба в фосфатном буфере (рН 7,4) от соотношения целекоксиба и солюбилизаторов в течение 8 часов

Представленные данные свидетельствуют, что твин 80 и кремофор ЭЛ практически не влияют на растворимость целекоксиба и эффективны только, при соотношении целекоксиба и солубилизатора 1:20. Натрия лаурил сульфат показал более высокую солубилизирующую способность в отношении целекоксиба.

На основании полученных результатов наиболее перспективным для разработки лекарственных форм целекоксиба с немедленным и контролируемым высвобождением выбран натрия лаурил сульфат.

3.2 Изучение технологических характеристик целекоксиба

Технологические характеристики активной субстанции оказывают значительное влияние на выбор вида лекарственной формы, состава вспомогательных веществ и технологию получения лекарственного препарата. Содержание целекоксиба в составе таблеток обосновано 0,2 г, а масса таблеток 0,6 г – таким образом количество вспомогательных веществ, обеспечивающих все биофармацевтические характеристики ЛП будет составлять около 0,4 г.

Показатель влажности субстанции целекоксиба необходимо оценить, поскольку он может влиять на прессуемость и стабильность в процессе хранения, результаты приведены в таблице 3.1.

Таблица 3. 1. Влажность активного вещества целекоксиба

Целекоксиб	Влажность (%)
1	2,17
2	2,25
3	2,21
Средние значения \pm SD	2,21 \pm 0,04

Значения показателя влажности целекоксиба, установленные при температуре +105 °С с точностью определения 0,01% /мин, находятся в приемлемом диапазоне от 1 до 5%, что соответствует требованиям ГФ.

Для разработки твёрдых дозированных лекарственных форм необходимо определить физические параметры частиц фармацевтической

субстанции целекоксиба: фракционный состав и плотность распределения, результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3. 2. Фракционный состав и плотность распределения целекоксиба

Поле размеров сита, микрон	Средний размер сита, микрон	Диапазон, микрон	Оставшееся количество, грамм	Оставшееся количество, %	Плотность распределения
0-90	45	90	2,385	5,96	0,00066
90-150	120	60	28,677	71,69	0,02389
150-180	165	30	7,125	17,81	0,00296
180-250	215	70	1,795	4,48	0,00064
250-500	375	250	0	0	0
500-850	675	350	0	0	0

Как видно из таблицы 3.2, большинство частиц целекоксиба около 70 % находятся в диапазоне размеров сита 90 – 150 мкм и около 20 % составляют более крупные частицы в диапазоне 150 – 180 мкм. В целом, размеры частиц целекоксиба подходят для получения гранулятов с хорошими технологическими характеристиками, но требуют подбора функциональных вспомогательных веществ.

Ключевое значение для получения таблетированных форм имеют технологические характеристики сыпучих материалов и в том числе фармацевтической субстанции целекоксиба, гранулятов и смесей для таблетирования.

Таблица 3. 3. Технологические характеристики образца фармацевтической субстанции целекоксиба

Образцы целекоксиба	Объёмная плотность (г/см ³)	Плотность утряски (г/см ³)	Индекс Хауснера	Индекс Карра (%)	Угол естественного откоса, °
1	0,5405	0,6896	1,275	21,621	43,17
2	0,5617	0,7117	1,267	21,076	39,32
3	0,5571	0,7017	1,259	20,607	42,12
Средние значения ±SD	0,5531 ± 0,0111	0,701 ± 0,011	1,267 ± 0,008	21,101 ± 0,5074	41,53 ± 1,99

Сравнение полученных результатов со значениями, приведёнными в разделе 2.2.1. в таблице 2.2. показало, что сыпучесть и прессуемость целекоксиба по индексу Хауснера > 1,19, индексу Карра > 16%, и углу

естественного откоса $> 36^{\circ}$) не гарантирует возможности получения таблетированных лекарственных форм приемлемого качества и свидетельствует о необходимости их технологической корректировки путём включения вспомогательных веществ, улучшающих технологические свойства порошковой массы, и/или использование грануляции.

3.3 Разработка и валидация методики количественного определения целекоксиба в экспериментальных образцах

Фармакопейным методом количественного определения целекоксиба является ВЭЖХ, однако использование этой методики в качестве рабочей при определении концентрации целекоксиба в среде высвобождения из многочисленных экспериментальных образцов различного состава – экономически затруднительно, поскольку требует использования сложного оборудования и расходных материалов. В целях фармацевтической разработки предложена (разработана и валидирована) рабочая СФМ методика в УФ-области для проведения рутинных замеров количественного содержания целекоксиба в различных экспериментальных пробах. Количественная спектрофотометрия - UV считается надёжным методом определения содержания фармацевтической субстанции в составе лекарственных форм, а также для оценки фармацевтической доступности с использованием теста «Растворение» в соответствии с фармакопейными требованиями.

Для установления максимума поглощения целекоксиба использовали 0,2 % раствор целекоксиба в 95% спирте, спектр поглощения фиксировали с помощью спектрометра Shimadzu UV1800 [2UV/33], (Japan) в диапазоне от 200 до 400 нм.

Определено, что спектр поглощения целекоксиба методом УФ-СФМ имеет максимальное значение в диапазоне длин волн от 200 до 400 нм при 252 ± 3 нм (рис. 3.3).

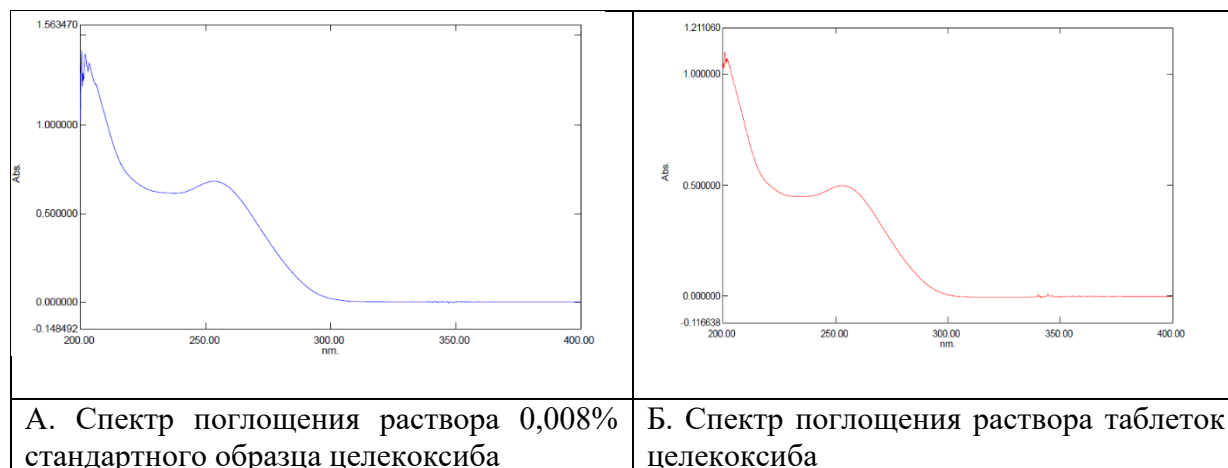


Рисунок 3. 3. Спектр поглощения растворов 0,008% целекоксиба (А) и таблеток целекоксиба (Б) в 95% спирте

Поскольку количество фармацевтической субстанции (200 мг) превышает 25% от массы состава (600 мг), количественное содержание целекоксиба каждого состава определяется расчётно-массовым методом в соответствии с ГФ РФ. Взяли 30 таблеток из каждого состава, взвешивали и 20 из них измельчали. Навеску измельчённых таблеток эквивалентную средней массе, помещали в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и растворяли в этаноле 95% и доводили объем раствора этанолом до метки. Отбирали 1 мл полученного раствора и помещали в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и доводили объем раствора этанолом 95% до метки. Аликвоту 1 мл полученного раствора переносили в мерную колбу 25,0 мл и доводили объем раствора этанолом 95% до объёма 5 мл. Абсорбцию этого образца измеряли на спектрофотометре при длине волны 252 ± 3 нм в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см.

Параллельно измеряли абсорбцию раствора рабочего стандартного образца целекоксиба, который приготовили следующим образом: 200 мг целекоксиба растворяли в 100,0 мл этанола 95%, и доводили объем раствора тем же растворителем до метки (2 мг/мл). Отбирали 1 мл полученного раствора и помещали в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и доводили объем раствора этанолом 95% до метки (0,04 мг/мл). Аликвоту 1мл полученного раствора переносили в мерную колбу 25,0 мл и доводили объем раствора тем

же растворителем до 5мл (0,008 мг/мл). Абсорбцию этого образца измеряли при длине волны 252 ± 3 нм.

На основе этого раствора приготовили серию концентраций стандартных образцов целекоксиба с 4 уровнями концентрации в диапазоне 0 – 0,008 мг/мл (0,008, 0,006, 0,004, 0,002 мг/мл). Оптическая плотность приготовленных растворов при длине волны 252 ± 3 нм в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см, составила 0,6785; 0,5075; 0,3372; 0,1692 соответственно. График зависимости оптической плотности от концентрации представлен на рисунке 3.4.

На основе стандартной серии с помощью программы «Excel» получили следующую формулу:

$Y = 84,855 X - 0,004$ где: Y - абсорбция раствора целекоксиба, X - концентрация раствора целекоксиба.



Рисунок 3. 4. График зависимости оптической плотности целекоксиба от концентрации

Количественное определение (А) целекоксиба в образце рассчитывали по формуле:

$A\% = (\text{абсорбция образца} \times \text{концентрация стандарта} \times 100) / (\text{абсорбция стандарта} \times \text{концентрация образца})$.

Где рассчитывали концентрацию образца на основе формулы стандартной серии.

Остальные десять таблеток взвешивали индивидуально. Однородность содержания целекоксиба в каждой из десяти таблеток рассчитывали по следующей формуле: $X_i = W_i \cdot \frac{A}{\omega}$

где: X_i - индивидуальное оценочное содержание каждой тестируемой единицы из десяти таблеток,

W_i - индивидуальная масса каждой тестируемой единицы из десяти таблеток,

A - актуальное содержание целекоксиба. ($A, X_i \in [95-105\%]$),

ω - вес образца.

После этого рассчитывали среднее содержание фармацевтической субстанции в десяти таблетках и приемлемое значение определяли по формуле: $AV = |M - X| + K \cdot S$

где, X : среднее содержание активного вещества в десяти таблетках.

M : эталонное значение, зависящее от значения X :

$X < 98,5 \rightarrow M = 98,5$

$X > 101,5 \rightarrow M = 101,5$

$98,5 < X < 101,5 \rightarrow M = X$

S : Среднеквадратичное отклонение содержания десяти таблеток.

K : константа, её значение связано с размером образца. ($n = 10 \rightarrow k = 2,4$; $n = 30 \rightarrow k = 2$).

Таблетки считаются приемлемыми, если AV десяти таблеток меньше или равно 15.

Методика количественного определения целекоксиба в таблетках методом спектрофотометрии оценивалась по валидационным характеристикам: точность, специфичность, линейность, сходимость и воспроизводимость в соответствии с ГФ РФ (ОФС.1.2.1.1.0007.15) [19, 22, 27].

Специфичность методики подтверждается тем, что при длине волны 252 ± 3 нм наблюдаются аналогичные максимумы поглощения в экспериментальных образцах таблеток целекоксиба (Рис. 3.3).

Оценка линейности проводилась на 4 уровнях концентраций стандартных образцов целекоксиба в диапазоне 0 – 0,008 мг/мл (0,008, 0,006, 0,004, 0,002 мг/мл) (рис. 3.4). Согласно рисунку, график зависимости имеет линейный характер, коэффициент корреляции (R^2) составил 0,9998, что соответствует критерию приемлемости (R^2 не ниже 0,995).

Для определения сходимости в течение одного дня взяли 3 образца таблеток и проводили 3 измерения нормируемого содержания целекоксиба для каждого образца на спектрофотометрии Shimadzu UV1800 [2UV/33] (Япония). Рассчитывали относительное стандартное отклонение ($Sr\%$), результаты представлены в таблице 3.4.

Таблица 3. 4. Математическая обработка результатов измерений и испытания сходимости методики определения целекоксиба

№ образца	1			2			3		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
измерения для того же образца x_i									
содержание целекоксиба, %	100,05	101,4	100,17	98,9	102,01	101,51	100,75	100,97	100,22
\bar{X} -среднее содержание целекоксиба, %	100,54			100,8			100,64		
$(x_i - \bar{X})^2$	0,24	0,739	0,136	3,61	1,466	0,504	0,012	0,108	0,176
Стандартное отклонение, S	$\sqrt{\frac{1,115}{2}} = 0,746$			$\sqrt{\frac{5,58}{2}} = 1,67$			$\sqrt{\frac{0,296}{2}} = 0,384$		
Относительное стандартное отклонение $Sr, \%$	0,74	0,735	0,744	1,68	1,63	1,64	0,381	0,38	0,383
Приемлемость результатов	удовлетворяет требованиям								

Таким образом, полученные значения свидетельствуют о прецизионности методики по сходимости, где значения $Sr < 5\%$.

Точность методики определили с использованием 10 параллельных образцов целекоксиба для каждого состава и проведением количественного

определения по разработанной методике, рассчитывали относительное стандартное отклонение ($Sr\%$), результаты представлены в таблице 3.5.

Таблица 3. 5. Математическая обработка результатов измерений и испытания точности методики определения целекоксиба

№ образца x_i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
содержание целекоксиба, %	98,11	105,67	101,47	102,31	100,46	100,96	101,97	100,29	100,96	97,6
\bar{X} -среднее содержание целекоксиба, %	100,98									
$(x_i - \bar{X})^2$	8,23	21,99	0,24	1,76	0,27	0,0004	0,98	0,47	0,0004	11,42
Стандартное отклонение, S	$\sqrt{\frac{45,36}{9}} = 2,244$									
Относительное стандартное отклонение $Sr, \%$	2,287	2,123	2,211	2,193	2,233	2,222	2,2	2,237	2,222	2,299
Приемлемость результатов	удовлетворяет требованиям									

Представленные в таблице 3.5. результаты удовлетворяют требованиям по точности, поскольку значения (Sr) менее 5% согласно ГФ.

Воспроизводимость методики оценивалась на основе проведения анализа количественного содержания целекоксиба на десяти образцах целекоксиба и на двух разных фирм спектрофотометрах Shimadzu UV-1800 и Jasco V-530, рассчитывали результаты, $Sr \%$, и проводили их статистическую обработку, результаты которой изложены в таблице 3.6. на странице 61.

Как указано в таблице выше, полученные результаты относительного стандартного отклонения ($Sr \%$) всех образцов не превышают 2%, что позволяет считать внутри лабораторную воспроизводимость результатов приемлемой.

Таблица 3. 6. Математическая обработка результатов измерений и испытания воспроизводимости методики определения целекоксиба

№ образца x_i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
содержание целекоксиба (Shimadzu UV-1800), %	98,11	105,67	101,47	102,31	100,46	100,96	101,97	100,29	100,96	97,6
содержание целекоксиба (Jasco V-530), %	98,57	104,99	101,5	102,66	99,89	101,11	101,51	100,12	101,13	98,1
\bar{X} -среднее содержание целекоксиба на двух устройствах, %	98,34	105,33	101,48	102,48	100,17	101,03	101,74	100,2	101,04	97,85
Стандартное отклонение, S	0,325	0,48	0,021	0,247	0,403	0,106	0,325	0,12	0,12	0,353
Относительное стандартное отклонение S_r , %	0,33	0,455	0,02	0,241	0,402	0,104	0,319	0,119	0,118	0,36
Приемлемость результатов	удовлетворяет требованиям									

На основе полученных результатов, проведённая валидация показала, что методика спектрофотометрического определения целекоксиба пригодная для количественного определения действующего вещества в процессе высвобождения и соответствует заложенным критериям приемлемости.

3.4 Приготовление стандартной серии растворов целекоксиба для оценки высвобождения

В целях фармацевтической разработки таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения необходимо проведение теста растворения в среде соответствующей кислой среде желудка и слабощелочной среде кишечника с уровнем pH 1,2 и 7,4 соответственно.

Для оценки высвобождения использовалась стандартная серия растворов целекоксиба, которая приготовлена с использованием

разработанной УФ-СФМ методики количественного определения целекоксиба при 252 ± 3 нм.

3.4.1 Приготовление стандартной серии целекоксиба в кислой среде

200 мг целекоксиба помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, приливали 50 мл спирта 95 %, переносили на ультразвуковую баню (Ultrasonic, Китай) (Объем 3 л, диапазон температур до 75 °С, частота ультразвука: 28 кГц) в течение 5 мин, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивали. 1,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили до метки средой растворения и перемешивали (0,04 мг/мл). Из полученного раствора готовили ещё три раствора со следующими концентрациями 0,03 мг/мл, 0,02 мг/мл, 0,01 мг/мл. По 1 мл каждого из четырёх предыдущих растворов доводили 4 мл средой растворения (раствор кислоты хлористоводородной рН 1,2) и перемешивали. Таким образом новые концентрации получены соответственно 0,008 мг/мл, 0,006 мг/мл, 0,004 мг/мл, 0,002 мг/мл. Измеряли абсорбцию трёх образцов из каждого нового раствора, а затем вычислили среднее значение \pm SD. Результаты первичных данных представлены в таблицах 3.7, 3.8, 3.9 и на рисунке 3.5.

Таблица 3. 7. Разведения целекоксиба в кислой среде

Концентрация мг/мл	0,04	0,03	0,02	0,01	0
Концентрация 1→5 мл	0,008	0,006	0,004	0,002	0
Абсорбция (среднее значение)	0,666	0,5205	0,358	0,1955	0

Таблица 3. 8. Первичные данные абсорбции растворов целекоксиба в кислой среде

Концентрация мг/мл	Значение абсорбции в кислотной среде				
	0,008	0,006	0,004	0,002	0
Абсорбция образца 1	0,6641	0,5274	0,349	0,1943	0
Абсорбция образца 2	0,6674	0,5217	0,351	0,1947	0
Абсорбция образца 3	0,6665	0,5124	0,374	0,1975	0
Среднее значение абсорбции	0,666	0,5205	0,358	0,1955	0
Стандартное отклонение	$\pm 0,001706$	$\pm 0,007572$	$\pm 0,013892$	$\pm 0,001744$	0

Таблица 3.9. Концентрации и абсорбции стандартной серии целекоксиба в кислой среде

C mg/ml	0	0,002	0,004	0,006	0,008
A	0	0,1955	0,358	0,5205	0,666

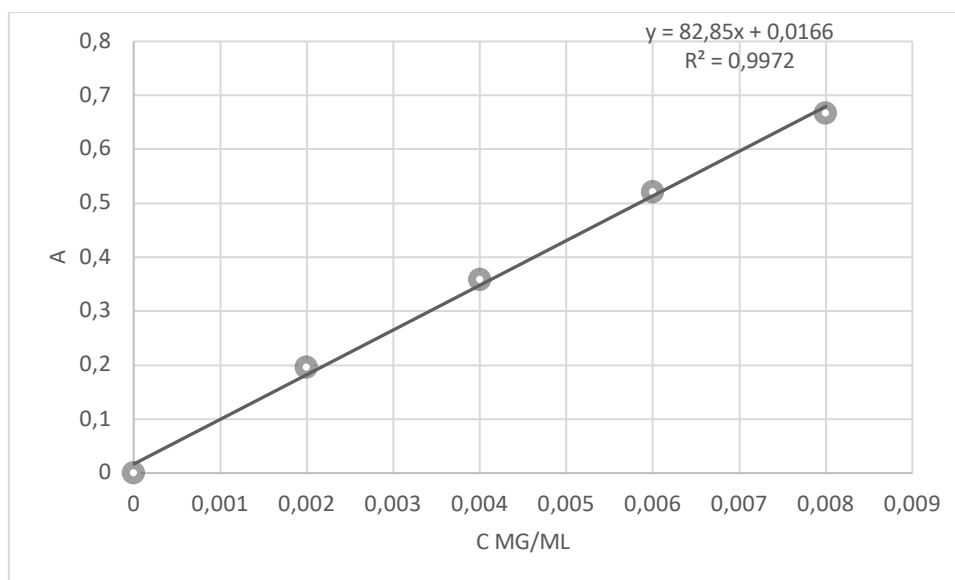


Рисунок 3. 5. Стандартная серия целекоксиба в кислой среде

Из табличных данных получена формула $Y = 82,85 X + 0,016$, которую возможно использовать для определения концентрации целекоксиба, высвобождаемого из разработанных таблеток в кислой среде растворения в течение 2 часов. На рисунке 3.5. видно, что коэффициент корреляции R^2 более 0,995, таким образом график зависимости носит линейный характер.

3.4.2 Приготовление стандартной серии целекоксиба в щелочной среде

200 мг целекоксиба помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, приливали 50 мл спирта 95 %, выдерживали в ультразвуковой бане в течение 5 мин, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивали. 1,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили до метки средой растворения и перемешивали 0,04 мг/мл. Из полученного раствора готовили ещё три раствора со следующими концентрациями 0,03 мг/мл, 0,02 мг/мл, 0,01 мг/мл. По 1 мл из каждого четырёх предыдущих растворов доводили 4 мл средой растворения

(фосфатный буфер рН 7,4) и перемешивали. Таким образом новые концентрации получали: 0,008 мг/мл, 0,006 мг/мл, 0,004 мг/мл, 0,002 мг/мл. Измеряли абсорбцию трёх образцов из каждого нового раствора, а затем вычислили среднее значение \pm SD. Полученные значения приведены в таблицах 3.10, 3.11, 3.12 и на рисунке 3.6.

Таблица 3. 10. Разведения целекоксиба в щелочной среде

Концентрация мг/мл	0,04	0,03	0,02	0,01	0
Концентрация 1→5 мл	0,008	0,006	0,004	0,002	0
Абсорбция (среднее значение)	0,8098	0,6168	0,4379	0,2489	0

Таблица 3. 11. Первичные данные абсорбции растворов целекоксиба в щелочной среде

Концентрация мг/мл	Значение щелочной абсорбции				
	0,008	0,006	0,004	0,002	0
Абсорбция образца 1	0,8124	0,6216	0,4313	0,256	0
Абсорбция образца 2	0,7999	0,6268	0,4329	0,2481	0
Абсорбция образца 3	0,8171	0,602	0,4495	0,2426	0
Абсорбция (среднее значение)	0,8098	0,6168	0,4379	0,2489	0
Стандартное отклонение	$\pm 0,00889$	$\pm 0,013078$	$\pm 0,010078$	$\pm 0,006736$	± 0

Таблица 3. 12. Концентрации и абсорбции стандартной серии целекоксиба в щелочной среде

C mg/ml	0	0,002	0,004	0,006	0,008
A	0	0,2489	0,4379	0,6168	0,8098

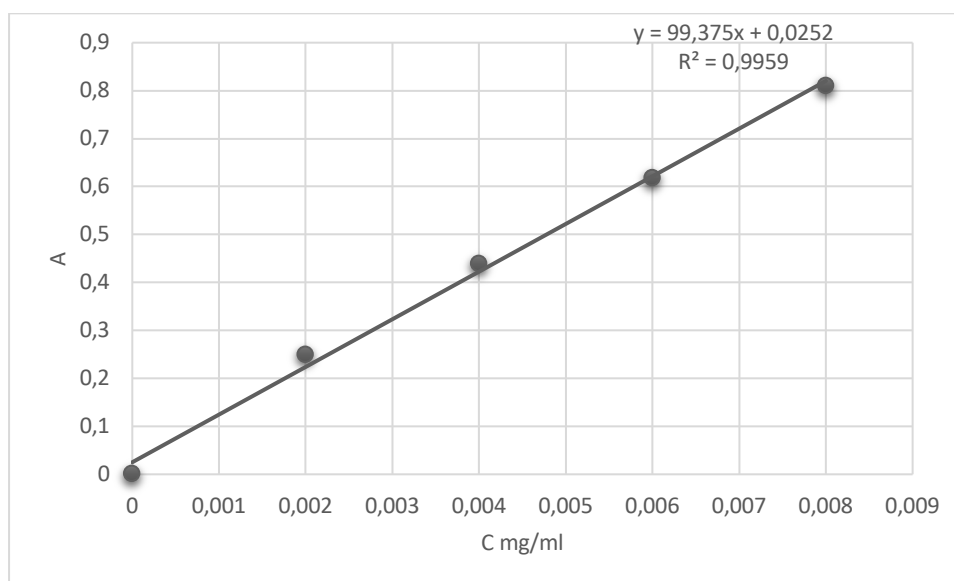


Рисунок 3. 6. Стандартная серия целекоксиба в щелочной среде

На основе результатов приготовления стандартной серии в щелочной среде растворения получили следующую формулу: $Y = 99,375 X + 0,025$, которую использовали для расчёта концентрации целекоксиба, высвобождаемого из таблеток. Из рисунка видно, что коэффициент корреляции $R^2 = 0,9959$, график зависимости носит линейный характер.

Выводы по главе 3

1. Изучена возможность улучшения растворимости целекоксиба с помощью солюбилизаторов. В качестве солюбилизатора, улучшающего растворение целекоксиба в фосфатном буфере выбран лаурил сульфат натрия. Достигнутые результаты технологической корректировки растворения целекоксиба необходимы для обеспечения высвобождения фармацевтической субстанции из таблеток;

2. Определены технологические характеристики фармацевтической субстанции целекоксиба, необходимые для разработки таблетированных лекарственных форм, показана необходимость технологической корректировки за счёт введения функциональных вспомогательных веществ;

3. Разработана и валидирована методика количественного определения целекоксиба методом УФ-спектрофотометрии, позволяющая контролировать высвобождение фармацевтической субстанции в кислой среде и щелочной среде для изучения профилей высвобождения таблеток с немедленным и контролируемым высвобождением;

4. Приготовлена стандартная серия для определения количества целекоксиба, высвобождаемого из таблетированных форм в кислой среде и щелочной среде при исследовании профилей высвобождения.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК ЦЕЛЕКОКСИБА НЕМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

Таблетки целекоксиба с немедленным высвобождением фармацевтической субстанции предназначены для достижения быстрого обезболивающего эффекта.

Немедленное высвобождение – процесс растворения лекарственного препарата в желудочно-кишечном содержимом без намерения отсрочки или пролонгации его растворения или абсорбции.

4.1 Разработка состава и технологии таблеток немедленного высвобождения целекоксиба

На первом этапе разработки таблеток целекоксиба немедленного высвобождения предложены составы гранулятов с различными количествами вспомогательных веществ, используемых для аналогичных целей в других исследованиях.

На таблетки может наноситься риска, позволяющая делить их на равные части для облегчения приёма лекарственного препарата или соответствия дозировке, уменьшения стоимости терапии.

4.1.1 Получение гранулятов для приготовления таблеток немедленного высвобождения целекоксиба

Образцы гранулятов немедленного высвобождения приготовлены с использованием в качестве наполнителя микрокристаллической целлюлозы-102 (МКЦ-102), лактозы моногидрата и связующего поливинилпирролидона-к30 (ПВП-к30). Экспериментальные составы приведены в таблице 4.1.

Таблица 4. 1. Экспериментальные составы таблеточных масс для немедленного высвобождения целекоксиба

Ингредиент	Состав, мг					
	1	2	3	4	5	6
Целекоксиб	200	200	200	200	200	200
МКЦ-102	60	164	70	100	75	110
Натрия лаурил сульфат	40	40	40	40	40	40
ПВП-к30	16	16	30	30	45	58
Лактоза моногидрат	264	160	240	210	220	172
Стерат магния	20	20	20	20	20	20
Масса состава	600	600	600	600	600	600

Грануляты получали, используя метод влажной грануляции. Поскольку целекоксиб легко растворим и стабилен в спиртах, а также исходя из аппаратного оснащения производственной площадки, на которой производилась данная фармацевтическая разработка, изучали возможность применения изопропилового спирта 99% в качестве гранулирующего агента. Выбор гранулирующего агента показал, что полученные грануляты, имели удовлетворительные технологические характеристики и пропорциональные размеры, а также лучшую однородность содержания фармацевтической субстанции. В связи с чем эту гранулирующую жидкость можно рассматривать в качестве увлажнителя таблеточной массы.

Методика приготовления массы для таблетирования: фармацевтическая субстанция целекоксиба и другие ВВ по отдельности просеивали, взвешивали с использованием весов Sartorius Te1502s (Sartorius, Япония) с точностью 0,001%. Далее материалы смешивали кроме стеарата магния и ПВП-к30 в планетарном смесителе фирма ERWEKA при скорости вращения ротора 100 об/мин в течение 15 минут.

Затем изопропиловый спирт смешивали с рассчитанным количеством ПВП-к30 для каждого состава в концентрации 3%, 5%, 7,5%, 10 % соответственно до получения гелеобразной консистенции увлажнителя. После этого добавляли увлажнитель в сухую смесь фармацевтических субстанций до получения влажной массы. Процесс грануляции проводили вручную через сито с размером отверстий 600 μm . Влажные гранулы высушивали в

лабораторной печи JSON-050 (JSR, Корея) при 55 °С в течение 20 минут, до контроля влажности. После этого высушенные гранулы подвергали опудриванию с добавлением 3,34% стеарата магния в качестве скользящего вещества и перемешивали в течение 5-7 мин.

Полученные экспериментальные образцы гранулятов для немедленного высвобождения целекоксиба оценивались по следующим технологическим характеристикам: сыпучесть, влажность, насыпная плотность, плотность до и после утряски, Индекс Хауснера, индекс Карра, угол естественного откоса, фракционный состав, плотность распределения, сжимаемость (прессуемость), полученные данные представлены в таблице 4.2.

Исходя из полученных результатов определения технологических характеристик гранулятов, установлено, что влажность гранулятов находится в приемлемом диапазоне 1-5%, однако значения сыпучести и сжимаемости гранулятов - не удовлетворительны, поскольку индекс Хауснера более 1,18 и индекс Карра более 15%. Введение стеарата магния в качестве скользящего вещества улучшает сыпучесть и сжимаемость экспериментальных образцов гранулятов. Значения угла естественного откоса находятся в предпочтительном диапазоне 31-35 °.

Полученные данные не дают оснований исключить ни один из исследуемых экспериментальных образцов гранулятов в качестве не пригодного для таблетирования.

Таблица 4. 2. Технологические характеристики таблеточных масс составов немедленного высвобождения целекоксиба

Технологическая характеристика		Составы					
		1	2	3	4	5	6
Влажность, %		2,76± 0,12	2,75± 0,07	2,81±0,1	2,8±0,05	2,64±0,11	2,71±0,02
Насыпная плотность, г/см ³		0,5729±0,0011	0,573±0,0014	0,5732±0,001	0,5728±0,0012	0,573±0,0015	0,5731±0,0013
Насыпная плотность после добавления скользящего вещества, г/см ³		0,586± 0,0014	0,587± 0,0015	0,5861±0,0013	0,5865±0,0013	0,5871±0,0011	0,5868±0,0017
Плотность утряски, г/см ³		0,6795±0,002	0,68±0,002	0,6789±0,001	0,6792±0,002	0,6797±0,002	0,6799±0,001
Плотность утряски после добавления скользящего вещества, г/см ³		0,667± 0,0017	0,668± 0,002	0,6661±0,0018	0,6677±0,0018	0,6675±0,002	0,668±0,0018
Индекс Хауснера		1,1861±0,006	1,1866±0,0005	1,1862±0,005	1,1865±0,005	1,864±0,0004	1,1866±0,006
Индекс Хауснера после добавления скользящего вещества		1,13± 0,0002	1,13± 0,0004	1,1364±0,0001	1,1384±0,0002	1,1369±0,0004	1,1383±0,0004
Индекс Карра, %		15,6888±0,427	15,7307±0,04	15,689±0,042	15,71±0,043	15,73±0,041	15,72±0,05
Индекс Карра после добавления скользящего вещества, %		12,15± 0,018	12,12± 0,032	12,17±0,011	12,16±0,03	12,15±0,019	12,14±0,03
Угол естественного откоса, °		31,88± 1,08	32,19± 1,02	32,16±1,07	32,18±1,06	31,95±1,03	32,1±1,08
Фракционный состав, %	0-90 мкм	1,13	1,14	1,105	1,085	1,035	0,985
	90-150 мкм	2,19	2,17	2,21	2,23	2,28	2,02
	150-180 мкм	3,22	3,2	3,17	3,15	3,1	3,05
	180-250 мкм	31,5	31,52	31,56	31,58	31,63	31,37
	250-500 мкм	56,61	56,64	56,61	56,59	56,54	56,49
	500-850 мкм	5,34	5,31	5,34	5,365	5,41	5,155
Плотность распределения	0-90 мкм	0,00013	0,00012	0,000122	0,00012	0,000115	0,000109
	90-150 мкм	0,00037	0,00036	0,000368	0,00037	0,00038	0,000336
	150-180 мкм	0,001	0,001	0,00105	0,00105	0,00103	0,00101
	180-250 мкм	0,0045	0,0045	0,0045	0,00451	0,00451	0,00448
	250-500 мкм	0,0022	0,0022	0,00226	0,00226	0,00226	0,00225
	500-850 мкм	0,00015	0,00015	0,000152	0,000153	0,000154	0,000147

4.1.2 Технология получения таблеток целекоксиба немедленного высвобождения

Процесс прессования гранулятов проводили с помощью однопуансонного пресса Punch (Erweka GmbH AR402, Германия), пресс инструмент диаметром 14 мм с насечкой для получения таблеток со риской.

Технологическая схема получения таблеток целекоксиба немедленного высвобождения состоит из следующих технологических стадий:

- Санитарная обработка производства
- Подготовка сырья
- Получение массы для таблетирования
- Таблетирование и отбраковка, полученных таблеток
- Фасовка и упаковка таблеток

BP 2.1. Измельчение веществ отдельно с помощью пестика и ступки: целекоксиб, МКЦ-102, натрия лаурил сульфат, ПВП-к30, стеарат магния, лактоза моногидрат.

BP 2.2. Просеивание целекоксиба через сито с диаметром отверстий 250 мкм.

BP 2.3. Отвешивание ингредиентов на весах Sartorius Te1502s с точностью 0,001% (Sartorius, Япония): целекоксиб, МКЦ-102, натрия лаурил сульфат, ПВП-к30, стеарат магния, лактоза моногидрат.

BP 2.4. Приготовление связующего раствора поливинилпирролидона К30 в изопропиловом спирте 99%.

ТП 3.1. Смешивание целекоксиба, МКЦ-102, натрия лаурил сульфата, лактозы моногидрат в планетарном смесителе фирма ERWEKA при скорости вращения ротора 100 об/мин в течение 15 минут.

ТП 3.2. Влажное гранулирование с добавлением связующего раствора и продавливание через сито с диаметром отверстий 600 мкм.

ТП 3.3. Сушка гранулятов в лабораторной печи JSON-050 (JSR, Корея) при 55 °С в течение 20 минут, до влажности 1 – 5%.

ТП 3.4. Сухое гранулирование для гомогенизации размеров частиц.

ТП 3.5. Опудривание гранулята с 3,34% стеарата магния в течение 5-7 мин. На данной стадии проводится оценка качества гранулятов, включая химический контроль.

ТП 4.1. Прессование таблеток массой 600 мг с помощью прессинструмента диаметром 14 мм.

УМО 5.1. Фасовка, упаковка в пластиковые банки с круглыми крышками по 20 штук, маркировка.

Полученные образцы таблеток всех составов оценивали по показателям качества и технологическим характеристикам, изложенным в разделе 4.2. Выбор оптимального состава таблеток целекоксиба немедленного высвобождения осуществлялся по результатам оценки показателей качества и параметрам высвобождения действующего вещества из экспериментальных образцов в соответствии с фармакопейными требованиями.

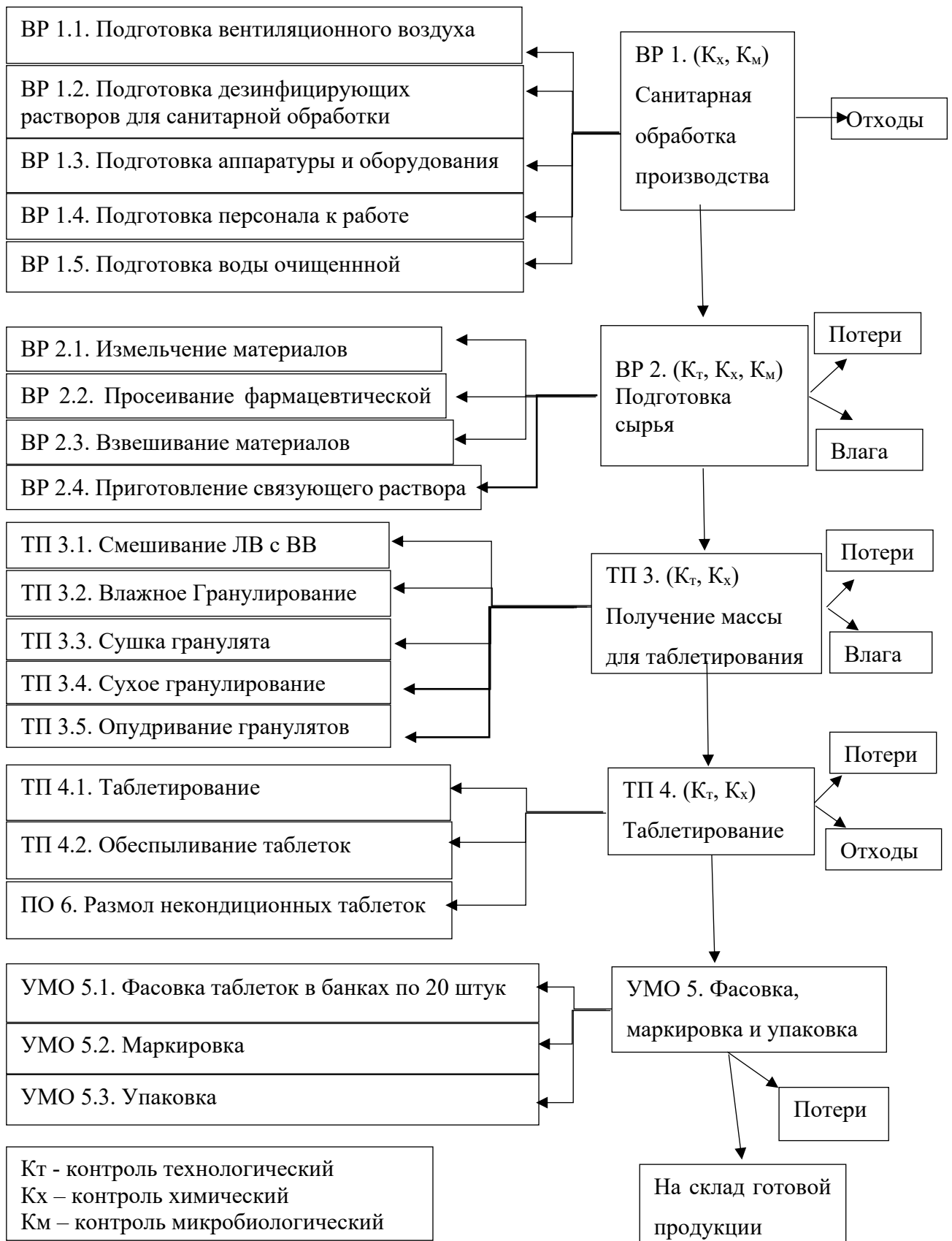


Рисунок 4. 1. Принципиальная технологическая схема получения таблеток цефалексима немедленного высвобождения

4.2 Стандартизация качества и определение сроков годности таблеток целекоксиба немедленного высвобождения

4.2.1 Определение органических остаточных растворителей (ООР) в разработанных таблетках

Определение органических остаточных растворителей в разработанных таблетках целекоксиба было проведено методом газовой хроматографии в условиях, представленных в таблице 4.3.

Таблица 4. 3. Условия хроматографирования при определении ООР

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ	
Температура испарителя (Inlet temperature)	180 С
Газ-носитель – гелий (He), скорость потока	48 мл/мин
Давление	15.68 КПа
Коэффициент разделения испарителя (Inlet split ratio)	15:1
Градиент температуры печи / со скоростью	40 С (2 мин) – 90 С (0 мин) 15 С/мин
Температура испарителя детектора	250 С
Скорость потока газа детектора Воздух & Водород	30 л/мин

Определение ООР проводили на приборе (Agilent 6850, Германия) оснащённом детектором FID и автоматическим пробоотборником ALS G4513A. Колонка для ГХ представляет собой капиллярную колонку из плавленого кварца J&W DB-624 (6% цианопропилфенил / 94% диметилполисилоксан), длина колонки – 30м, диаметр колонки – 0,53мм, высота пленки 3 мкм. В качестве подвижной фазы использовался газообразный гелий. Приготовление стандартного раствора. 2,5 мг изопропанола, 2,5 мг этанола, 1,5 мг метанола, 2,5 мг ацетона и 0,25 мг ацетонитрила (точная навеска) растворяли в мерной колбе вместимостью 25мл в 5 мл воды очищенной, доводили объём раствора до метки тем же растворителем и перемешивали. Подготовка образца. Образец из 20 таблеток

(средняя масса) целекоксиба разводили в 5 раз очищенной водой и анализировали. Цикл ГХ (время анализа) был 7 мин.

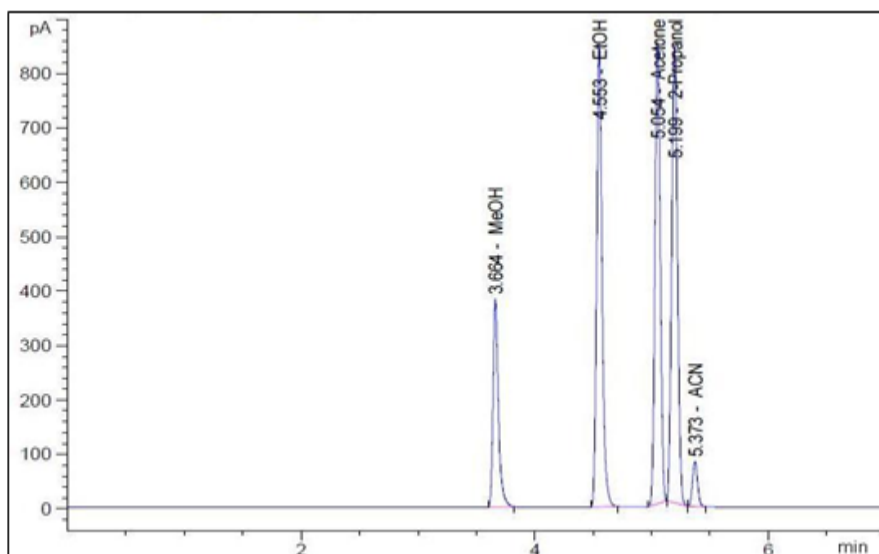


Рисунок 4. 2. Хроматограмма стандартного раствора метанола, этилового спирта, ацетона, изопропилового спирта, и ацетонитрила в воде очищенной.

Специфичность методики проверяли путем введения стандартных растворов каждого остаточного растворителя и смеси стандартных растворов этих соединений и сравнения времени удерживания каждого стандарта. Отмечали индивидуальное время удерживания остаточных растворителей. На хроматограмме, полученной при введении холостого раствора (очищенная вода), пика не наблюдалось. Никаких помех от холостой пробы при каждом времени удерживания аналитических пиков не наблюдалось.

Данные, полученные для стандартных растворов, представлены в таблице 4.4. Способность разделения между двумя последовательными пиками (*Resolution*) было выше 2,0, что соответствует критериям приемлемости для изопропанола, этанола, метанола, ацетона и ацетонитрила.

Таблица 4. 4 Результаты специфичности метода

Растворитель	Время удерживания (мин)	Относительное время удерживания	Способность разделения между пиками (<i>Resolution</i>)
Изопропанол	5,20	1,42	2,65
Этанола	4,55	1,24	10,97
Метанол	3,66	1,0	2,01
Ацетон	5,05	1,38	5,90
Ацетонитрил	5,37	1,47	2,00

Было показано, что метод является линейным путем построения минимум 6 точек в диапазоне 100-5000 ppm для этанола, ацетона, изопропанола, 60-3000 ppm для метанола, 10-400 ppm для ацетонитрила. Для всех растворителей была достигнута хорошая линейность. Метод оказался линейным с коэффициентами корреляции (R^2) выше 0,99 для всех исследованных аналитов. Линии калибровочных кривых представлены на рис. 4.3.

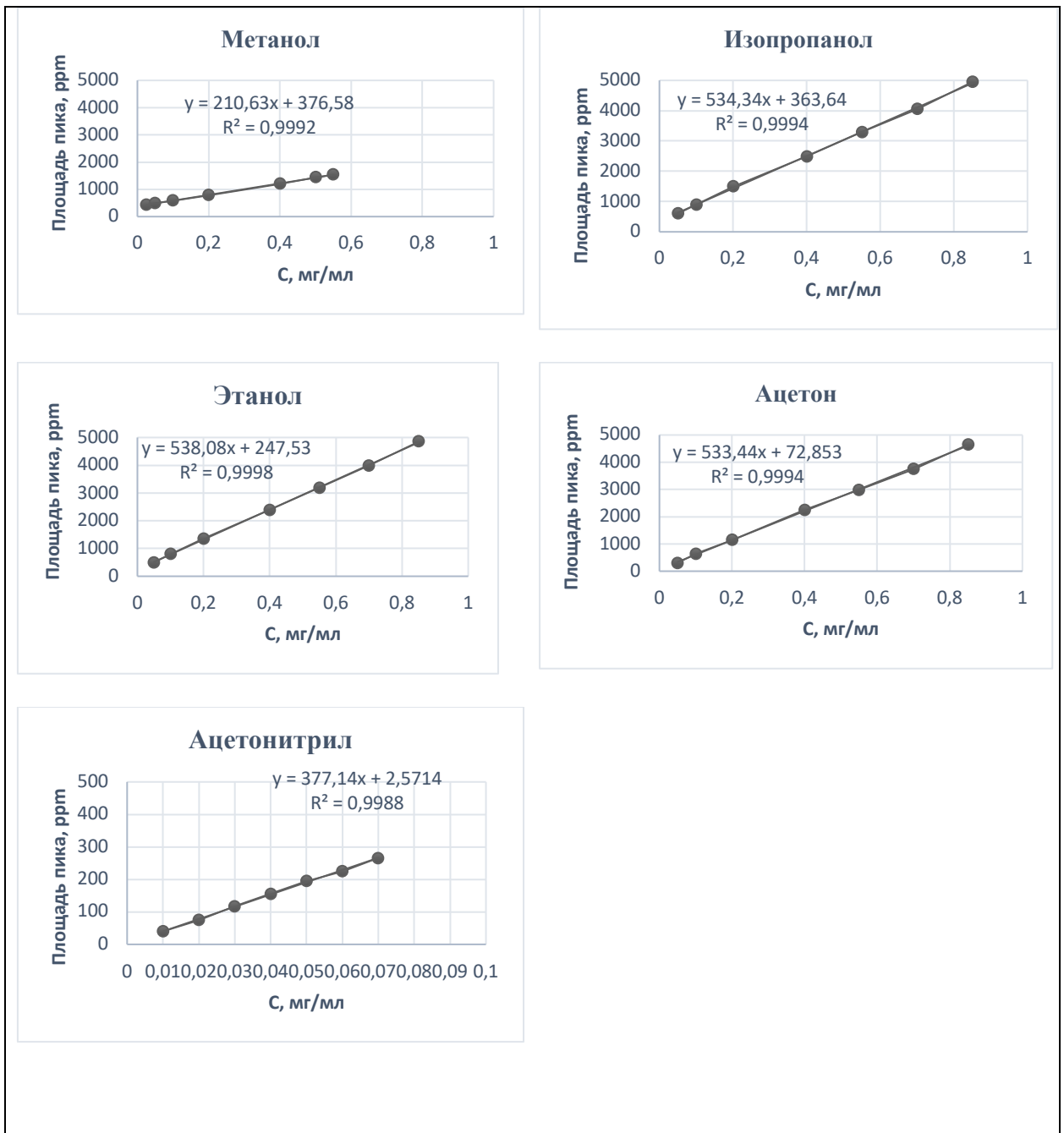


Рисунок 4. 3. Линейная зависимость между концентрацией и площадью пика для каждого растворителя

Точность методики оценивали по линейной зависимости между концентрацией и площадью пика для каждого растворителя. Линейную зависимость доказывают рассчитанные значения коэффициентов корреляции (r) градуировочных графиков каждого растворителя ($r > 0,99$): для изопроанола 0,9994, для этанола 0,9998, для ацетона 0,9994, для метанола 0,9992, для ацетонитрила 0,9988. Таким образом методика валидирована по показателям точность и линейность.

Сходимость методики была протестирована в шести повторностях, где в хроматограф вводили смесь 5000 ppm ацетона, этанола, изопропанола соответственно, 3000 ppm метанола и 400 ppm ацетонитрила из стандартного раствора. Для каждой площади пика растворителя рассчитывали стандартное отклонение (SD) и относительное стандартное отклонение (RSD). Для сходимости метода и системы %RSD пять растворителей соответствуют критерию приемлемости менее 5%. Заметно, что RSD составляет менее 2%. Все значения предоставлены в таблице.

Таблица 4. 3. Результаты специфичности метода

Номер образца	Площадь пика				
	Изопропанол	Этанол	Ацетон	Метанол	Ацетонитрил
1	2873,2	2838,9	2689,3	1219,9	248,1
2	2899,4	2860,7	2742,7	1237,5	262,6
3	2855,6	2815,8	2684,3	1213,5	255,0
4	2932,5	2885,7	2775,8	1250,6	260,1
5	2868,1	2822,9	2686,2	1218,0	248,1
6	2833,7	2881,4	2700,3	1220,5	257,4
Среднее значение	2877,08	2850,9	2713,11	1226,66	255,21
Стандартное отклонение	28,64	29,88	28,95	8,8	2,57
RSD %	1,01	0,72	1,08	0,71	1,01

Предел обнаружения (LoD), предел количественного определения (LoQ) рассчитывали по формулам: $LoD = 3,3\sigma/S$; где σ — стандартное отклонение отклика, S — наклон калибровочной кривой растворителя, $LoQ = 10\sigma/S$; где σ — стандартное отклонение отклика, а S — наклон калибровочной кривой растворителя. Результаты представлены в таблице

Таблица 4. 4. Результаты определения предела обнаружения (LoD) и предела количественного определения (LoQ) для каждого растворителя

Растворитель	Предел обнаружения (мг/мл)	предел количественного определения (мг/мл)
Изопропанол	0,008	0,024
Этанол	0,006	0,021
Ацетон	0,005	0,016
Метанол	0,003	0,012
Ацетонитрил	0,001	0,004

Воспроизводимость оценивалась путем анализа образца в шести повторностях оптимизированным методом, а также путем изменения скорости потока газа-носителя и температуры на входе. Параметры, характеризующие воспроизводимость метода, представлены в таблице 4.7. Видно, что RSD, рассчитанное для изопропанола, ацетонитрила, этанола, ацетона, и метанола, составляет менее 2%.

Таблица 4. 5. Параметры, характеризующие воспроизводимость метода для каждого растворителя

Растворитель	Параметры	Вариация параметров			
		Температура 170 °С	Температура 190 °С	Поток в колонке 2,8 мл/мин	Поток в колонке 3 мл/мин
Изопропанол	t _{уд}	5,18	5,19	5,2	5,1
	площадь	2824,3	2833,4	2806,3	2828,2
	RSD%	0,21	0,26	0,46	1,14
Этанол	t _{уд}	4,55	4,56	4,66	4,47
	площадь	2794,8	2783,8	2771,7	2777,5
	RSD%	0,51	0,63	0,51	1,34
Ацетон	t _{уд}	5,05	5,06	5,17	4,96
	площадь	2449,5	2451,7	2414,8	2437,7
	RSD%	0,46	0,45	0,48	1,89
Метанол	t _{уд}	3,64	3,65	3,75	3,57
	площадь	1203,5	1200,8	1195,8	1198,01
	RSD%	0,38	0,50	0,47	1,02
Ацетонитрил	t _{уд}	5,35	5,36	5,47	5,26
	площадь	237,0	238,4	234,5	226,8
	RSD%	0,81	0,40	0,50	1,35

Исходя из данных, содержание ООР (изопропанол, этанол, ацетон) не превышает 5000 ppm, а метанол и ацетонитрил не более 3000 ppm и 400 ppm соответственно, таким образом они удовлетворяют фармакопейным требованиям.

1.2.2 Разработка методик определения показателей качества таблеток целекоксиба немедленного высвобождения

Установление норм качества таблеток целекоксиба немедленного высвобождения проведено посредством определения следующих показателей: описание, высота, подлинность, количественное определение, однородность дозирования, однородность массы, прочность на истирание, прочность на раздавливание, распадаемость, растворение, микробиологическая чистота, упаковка и хранение.

- *Описание:* таблетки белого цвета с риской без пятен или изменения цвета диаметром 14 мм.

Дозу 100 мг можно получить разделением таблетки 200 мг пополам по риске.

- *Высота таблеток (таблица 4.8.):*

Таблица 4. 6. Высота таблеток целекоксиба немедленного высвобождения

Таблетка	Высота, мм					
	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6
1	4,7	4,91	4,89	4,79	4,81	4,93
2	4,66	4,92	4,77	4,84	4,78	4,82
3	4,93	4,65	4,85	4,81	4,76	4,81
4	4,9	4,71	4,71	4,76	4,8	4,73
5	4,72	4,9	4,69	4,74	4,91	4,73
6	4,7	4,71	4,83	4,8	4,78	4,89
7	4,91	4,71	4,89	4,8	4,91	4,89
8	4,65	4,65	4,79	4,73	4,9	4,9
9	4,65	4,66	4,84	4,82	4,88	4,91
10	4,7	4,65	4,78	4,83	4,86	4,9
Среднее значение \pm стандартное отклонение	4,75 \pm 0,113	4,74 \pm 0,115	4,8 \pm 0,068	4,79 \pm 0,037	4,83 \pm 0,059	4,85 \pm 0,074

Из таблицы 4.8, значения высоты таблеток каждого состава находятся в диапазоне 4,65 – 4,93 мм, также значения соответствуют размеру пресс-инструмента, таким образом они удовлетворяют фармакопейным требованиям.

- *Однородность массы таблеток (таблица 4.9):*

Таблица 4. 7. Однородность масса таблеток составов с немедленным высвобождением

Таблетка	Масса таблеток для каждого состава, мг					
	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6
1	614	616	615	616	595	616
2	620	622	621	620	592	618
3	593	592	595	596	598	595
4	593	597	592	593	596	591
5	592	590	593	594	608	592
6	590	592	597	598	601	588
7	594	594	593	594	607	596
8	611	613	611	610	613	609
9	602	600	601	602	609	604
10	600	598	599	598	615	602
11	602	602	603	602	614	601
12	609	611	610	611	605	596
13	613	612	611	612	618	611
14	600	598	597	612	613	601
15	597	597	599	600	598	595
16	610	613	615	602	604	608
17	602	603	601	598	599	600
18	602	605	604	595	597	599
19	593	593	594	590	593	598
20	590	592	593	591	590	590
Средняя масса (\bar{X}) \pm стандартное отклонение	601,35 \pm 8,892	602 \pm 9,47	602,2 \pm 8,751	601,7 \pm 8,808	603,25 \pm 8,521	600,5 \pm 8,394
(Наибольшее значение) [(Масса таблетки – средняя масса) / Средняя масса] * 100 (%)	3,1	3,32	3,27	3,26	3,29	3,15

Из предоставленных данных в таблице 4.9, видно, что масса каждой таблетки находится в приемлемом диапазоне 570 – 630 мг, а также высшее значение отклонения массы каждой таблетки от средней массы двадцати таблеток соответствует фармакопейным требованиям $\pm 5\%$.

- *Количественное определение* составов немедленного высвобождения (тест проводят на 20 таблетках):

Масса образца для всех составов (20 Таблеток) таблица 4.10:

Таблица 4. 8. Масса образца составов немедленного высвобождения

Таблетка	Состав					
	1	2	3	4	5	6
	Масса таблеток для каждого состава, мг					
1	608	619	617	593	578	615
2	604	619	611	616	598	599
3	593	586	587	619	603	623
4	601	607	598	616	605	620
5	596	593	591	584	596	621
6	592	593	599	579	571	590
7	600	596	601	577	587	617
8	588	595	600	579	611	613
9	600	590	598	601	605	590
10	585	587	605	602	621	581
11	591	587	598	605	578	576
12	586	598	595	599	580	581
13	597	590	591	595	618	614
14	591	598	602	595	611	626
15	609	594	612	610	600	619
16	584	594	603	604	607	619
17	603	611	603	593	598	603
18	617	586	597	602	599	616
19	619	611	588	600	606	617
20	617	607	596	602	594	599
Средняя масса \bar{X} (масса образца)	599,05	598,05	599,6	598,55	598,3	606,95

Из данных таблицы 4.12 видно, что результаты количественного определения целекоксиба в экспериментальных образцах немедленного высвобождения находятся в допустимом диапазоне 95 – 105 %, что соответствует фармакопейным требованиям.

Таблица 4. 9. Масса образца (\bar{X}), Абсорбция и концентрация образца, количественное содержание образца (A), A/\bar{X} для всех составов

Состав	Масса образца (\bar{X}), Средняя масса 20 таб, мг	Абсорбция образца	Концентрация образца, мг/мл	Количественное определение образца (A), %	A/\bar{X}
1	599,05	0,384	0,0045	102,4	0,1709
2	598,05	0,5683	0,0067	101,02	0,1689
3	599,6	0,3912	0,0046	100,3	0,1672
4	598,55	0,4255	0,005	100,41	0,1677
5	598,3	0,4007	0,0047	100,8	0,1684
6	606,95	0,4396	0,0052	99,9	0,1645

- *Однородность дозирования*, оценку этого показателя проводят на 10 таблетках, результаты приведены в таблицах 4.13 (для выбранного состава) и 4.14 (для всех составов):

Таблица 4. 10. Результаты однородности дозирования (10 таблеток) для таблеток состава 1

Масса таблетки, мг (10 табл.)	Масса образца (\bar{X}) мг, Средняя масса 20 табл.	Абсорбция образца	Количественное определение образца (A), %	A/\bar{X}	Однородность содержания табл., %	Приёмочное значение (AV)
604	599,05	0,384	102,4	0,1709	103,22	5,95 \in [0, 15]
608					103,9	
598					102,19	
581					99,29	
603					103,05	
611					104,41	
604					103,22	
575					98,26	
599					102,36	
612					104,59	

Таблица 4. 11. Однородность дозирования образцов таблеток немедленного высвобождения

Таблетка	Состав, %					
	1	2	3	4	5	6
1	103,22	100,15	100,48	101,29	101,04	94,91
2	103,9	100,49	100,98	101,79	97,33	95,08
3	102,19	102,52	100,65	99,61	102,55	97,71
4	99,29	98,97	101,82	101,12	102,72	95,08
5	103,05	104,54	100,98	102,46	102,89	101,33
6	104,41	99,65	99,98	101,45	100,02	100,18
7	103,22	99,14	103,32	101,79	102,55	101,66
8	98,26	101,002	101,65	101,45	102,55	99,52
9	102,36	100,32	102,15	99,94	102,38	101,003
10	104,59	103,19	99,98	96,42	97,33	100,67
Однородность содержания (Среднее результатов)	102,44	100,99	101,19	100,73	101,13	98,71
Среднеквадратичное отклонение (\pm SD)	2,09	1,84	1,04	1,73	2,19	2,77
Приёмочное значение (AV)	5,95	4,41	2,49	4,15	5,25	6,64

Из таблицы 4.14, видно, что содержание каждой таблетки из десяти таблеток экспериментальных образцов не более 105%, и приёмочное значение

(AV) относится к приемлемому диапазону 0 – 15 в соответствии с требованиями ГФ.

- *Прочность* образцов таблеток немедленного высвобождения на раздавливание, приведено в таблице 4.15.

Таблица 4. 12. Прочность таблеток образцов немедленного высвобождения на раздавливание

Таблетка	Твёрдость таблеток, кг / см ²					
	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6
1	6,2	6,3	4,1	6,2	4,2	5,8
2	6,4	5,7	3,9	5,7	4,3	6,6
3	5,7	5,3	3,8	5,8	3,9	5,9
4	6,3	5,8	3,4	6,8	3,1	6,3
5	6,2	6,5	3,5	7,2	3,9	7,6
6	5,4	7,2	3,8	8,1	3,7	7,6
7	5,3	6,8	4,3	7,9	3,8	7,3
8	5,5	7,3	3,9	5,8	4,1	7,5
9	5,4	7,3	3,4	7,2	3,9	7,4
10	5,7	7,6	4,1	7,1	4,6	7,1
Среднее значение ± SD	5,81 ± 0,422	6,58 ± 0,789	3,82 ± 0,308	6,78 ± 0,874	3,95 ± 0,4	6,91 ± 0,703

Из представленных данных по определению прочности, видно, что среднее значение твёрдости образца 3 и образца 5 таблеток менее 4 кг / см², так что они не соответствуют фармакопейным требованиям. Следует отметить, что твёрдость образцов 2, 4, 6 немедленного высвобождения выше значений этого показателя состава 1, что связано с увеличенным содержанием МКЦ в составах.

- *Прочность* экспериментальных образцов таблеток немедленного высвобождения на истирание, приведено в таблице 4.16.

Таблица 4. 13. Истираемость образцов таблеток немедленного высвобождения

N = 10 таблеток	Состав, мг			
	1	2	4	6
Масса десяти таблеток до проведения испытания	5995	5980	6007	6001
Масса десяти таблеток после проведения испытания	5957	5917	5968	5963
Истираемость, %	0,63	1,053	0,67	0,62

Результаты, представленные в таблице 4.16 свидетельствуют, о том что, значение истираемости таблеток образца 2 более 1% и не соответствует фармакопейным требованиям. Таким образом, экспериментальные образцы 1, 4, 6 таблеток целекоксиба немедленного высвобождения, имеют значения показателя истираемости 0,63%, 0,67%, 0,62% соответственно, что является удовлетворительным.

-Распадаемость таблеток целекоксиба немедленного высвобождения.

Тест дезинтеграции образцов 1, 4 и 6 таблеток целекоксиба немедленного высвобождения проводились в кислой среде с pH= 1,2 – результаты представлены в таблице 4.17.

Таблица 4. 14. Время распадаемости таблеток составов немедленного высвобождения

Состав немедленного высвобождения	Время распадаемости таблеток (сек)						Среднее значение \pm SD
	Таблетка						
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	
1	4	4,09	4,22	4,13	4,56	5,12	4,35 \pm 0,42
4	6,28	7,04	6,58	6,42	6,55	6,41	6,54 \pm 0,26
6	6,57	6,51	6,39	7,05	6,46	6,58	7,59 \pm 0,23

Из таблицы 4.17 видно, что образцы таблеток 1, 4, 6 целекоксиба немедленного высвобождения распадаются в желудочной среде, но растворение целекоксиба низкое.

- *«Тест растворение»* таблеток целекоксиба немедленного высвобождения. Результаты высвобождения действующего вещества из составов таблеток 1, 4, 6 приведены в таблице 4.18.

Таблица 4. 15. Высвобождение таблеток каждого состава целекоксиба немедленного высвобождения

Время, мин	Высвобождение, %		
	Состав 1	Состав 4	Состав 6
0	0	0	0
15	64,65	13,03	11,52
30	75,37	24,17	21,08
45	81,22	35,51	31,01
60	92,007	47,46	42,77
120	-	86,82	80,15

На рисунке 4.4. представлены кинетические кривые высвобождения целекоксиба из экспериментальных образцов

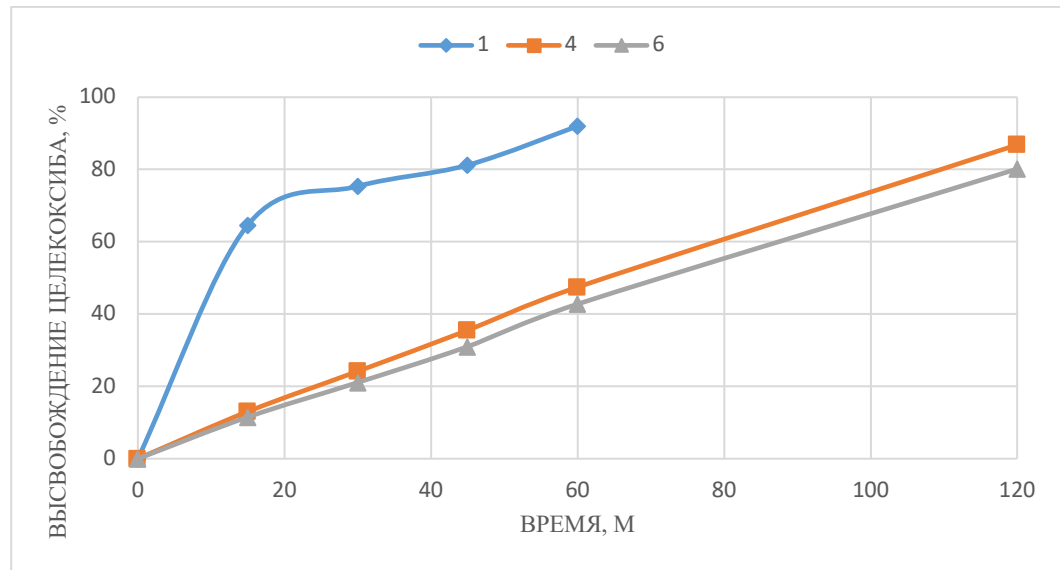


Рисунок 4. 4. Кинетика высвобождения таблеток составов целекоксиба немедленного высвобождения в указанное время

Высвобождение активной субстанции целекоксиба из экспериментальных образцов таблеток 1, 4, 6 оценивалось в щелочной среде. Увеличение концентрации связующего вещества в составе снижает количество высвобождаемой активной субстанции целекоксиба в указанное время.

Экспериментальные образцы 4 и 6 в течение 45 минут высвобождали $33 \pm 2,51$ %, $30 \pm 1,01$ % соответственно от начальной дозы, а образец 1 – высвобождает $80 \pm 1,22$ % действующего вещества за 45 минут и $90 \pm 2,007$ % в течение 60 минут. Таким образом, результаты оценки кинетики высвобождения целекоксиба из образцов экспериментальных таблеток, свидетельствуют, что образец 1 обеспечивает выход более 75% действующего вещества в течение 30 минут, это соответствует фармакопейным требованиям.

Для подтверждения эффективности фармацевтической разработки таблеток целекоксиба немедленного высвобождения проведено сравнительное исследование профиля высвобождения с образцом зарегистрированного препарата в виде капсул состава, приведённого в таблице

4.19 согласно патенту G.D.Searle&Co, результаты сравнительного исследования представлены в таблице 4.20.

Таблица 4. 16. Сравнение выбранного образца состава таблеток целекоксиба немедленного высвобождения и капсул

Ингредиент	Состав на 1 дозу, мг	
	Таблетка	Капсула
Целекоксиб	200	200
МКЦ-102	60	-
Натрия лаурил сульфат	40	8,1
Поливинилпириolidон-к30	16	6,75
Лактоза моногидрат	264	49,75
Стеарат магния	20	2,7
Кроскармеллоза натрия	-	2,7

Таблица 4. 17. Условия проведения теста растворения и результат высвобождения целекоксиба из разработанных таблеток и препарата сравнения

Условия испытания	Растворение таблеток (экспериментальные данные)	Растворение капсул (опубликованные данные)
Аппарат	лопастная мешалка	лопастная мешалка
Скорость вращения, об/мин	50 ± 2	50 ± 2
Объем среды, мл	900	1000
Температура, °С	37 ± 0,5	37 ± 0,5
Среда растворения	буферный раствор pH 7,4 с 1% SLS	буферный раствор pH 12,0 с 1% SLS
Время высвобождения, мин	Высвобождение целекоксиба, %	
0	0	0
15	54,65	55
30	75,37	82
45	81,22	89
60	92,007	92
120	-	-

Сравнение данных результатов теста растворения образца разработанных таблеток целекоксиба немедленного высвобождения и данных о высвобождении из капсул целекоксиба описанных в патенте G.D.Searle&Co показало их сопоставимость и свидетельствует о фармацевтической эквивалентности.

На основании проведенных экспериментов для состава 1 разработан проект нормативной документации таблеток целекоксиба немедленного высвобождения, титульный лист документа приведен в приложении.

1.2.3 Оценка кинетических параметров таблеток целекоксиба немедленного высвобождения

Оценка кинетических параметров таблеток целекоксиба проводилась путём изучения кинетики высвобождения *in vitro* и определения модели кинетики высвобождения для систем доставки лекарств.

Данные о высвобождении целекоксиба из экспериментальных составов таблеток немедленного высвобождения *in vitro* были применены к уравнениям высвобождения класса 0, класса I, Higuchi, Korsmeyer-Peppas с построением соответствующих графиков для определения модели высвобождения, которая наилучшим образом описывает кинетику этого процесса.

Значение n (экспонента диффузии) указывает механизм, с помощью которого происходит высвобождение, следующим образом:

$n \leq 0,45 \rightarrow$ высвобождение, контролируемое диффузией;

$0,89 > n > 0,45 \rightarrow$ характерно для высвобождения за счёт сочетания диффузии и эрозии;

$n \geq 0,89 \rightarrow$ свойственно эрозии полимерных цепей.

Для определения модели высвобождения целекоксиба из разработанных таблеток выбранного состава немедленного высвобождения был рассчитан коэффициент детерминации для каждой из четырёх моделей - модель высвобождения — это форма с наивысшим значением коэффициента детерминации, наиболее близкая к единице, результаты представлены в таблице 4.21. и проиллюстрированы на рисунке 4.5.

Таблица 4. 18. Кинетика высвобождения целекоксиба из составов немедленного высвобождения

Состав	Коэффициент детерминации r^2								экспонента диффузии n
	Zero Order		First Order		Higuchi		Korsmeyer-peppas		
	r^2_0	K_0 (hr^{-1})	r^2_1	k_1 (hr^{-1})	$r^2_{higuchi}$	k_H ($hr^{-1/2}$)	$r^2_{korsmeyer}$	k_{kp} (hr^{-n})	
1	0,9877	35,156	0,9306	1,892	0,9807	52,533	0,975	89,53	0,9422

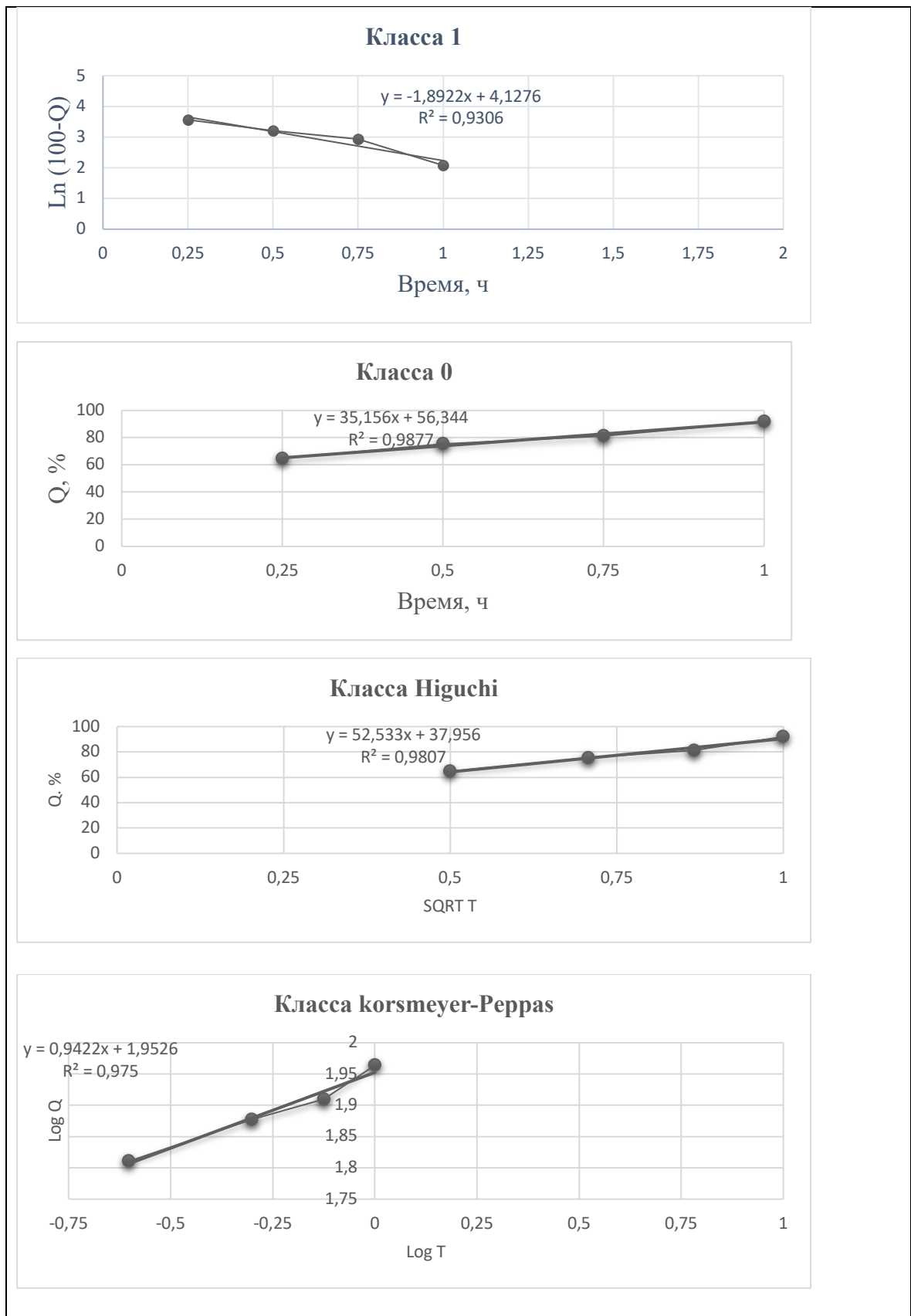


Рисунок 4. 5. Кинетика высвобождения из таблеток состава 1 немедленного высвобождения

В таблице 4.21 видно, что, кинетика высвобождения таблеток целекоксиба немедленного высвобождения соответствует модели класса 0

(линейное высвобождение). Такая модель высвобождения идеальна для гидрофобной фармацевтической субстанции, как целекоксиб, потому что концентрация действующего вещества в крови остаётся постоянной на протяжении всего периода высвобождения и не зависит от исходной концентрации целекоксиба.

1.3 Установление срока годности таблеток целекоксиба немедленного высвобождения

Исследование стабильности таблеток целекоксиба немедленного высвобождения проведено по показателям качества выбранного состава 1 в процессе хранения в условиях ускоренного старения при температуре 40 °С и влажности 75% в течение 6 месяцев, результаты представлены в таблице 4.22. и таблице 4.23.

Таблица 4. 19. Спецификации показателей качества разработанных таблеток целекоксиба немедленного высвобождения, в соответствии с проектом НД

Показатели	Метод определения по проекту НД согласно ГФ РФ	Нормы, согласно проекту НД
Описание	Визуально	Таблетки белого цвета без пятен или изменения цвета с риской
Потеря в массе при высушивании	Гравиметрически, прибор «Sartorius MA35»	Не более 5 %
Высота	ГФ, прибор Gage 7313 «Mitutoyo»	Не более 4,95 мм
Однородность дозирования	ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования», Расчетно-массовый метод, УФ-СФМ	$AV \leq 15$
Подлинность	УФ-СФМ	Спектр поглощения 0,04% раствора в 95% спирте в области от 200 до 400 нм имеет максимум поглощения при длине волны 252 ± 3 нм
	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца

Продолжение таблицы 4.22

Однородность массы	ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», электронные весы	570 – 630 мг
Прочность на раздавливание	ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание»	Не менее 4 кг/см ²
Истираемость	ОФС.1.4.1.0015.15 «Истираемость таблетки»	Не более 1 %
Количественное определения целекоксиба	ВЭЖХ	95 – 105 %
Распадаемость	ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки»	Не более 15 минут
Микробиологическая чистота	ГФ РФ	Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10 ³ КОЕ/г; Общее количество дрожжевых и плесневых грибов – не более 10 ² КОЕ/г; Отдельные виды микроорганизмов – отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (категория 3А)
Остаточные органические растворители	ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители»	Изопропанол (3 класса) [0-5000] ppm Этанол (3 класса) [0-5000] ppm Ацетон (3 класса) [0-5000] ppm Метанол (2 класса) [0-3000] ppm Ацетонитрил (2 класса) [0-400] ppm
Растворение	ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм»	Высвобожденное количество более 75% (Q) за 30 минут в щелочной среде
Упаковка	В пластиковых банках с круглыми крышками	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В защищённом от света при температуре от 15 °С до 25 °С.	
Срок годности	2 года	

Таблица 4. 20. Результаты определения стабильности по показателям качества таблеток целекоксиба немедленного высвобождения в условиях ускоренного старения

Показатели качества по проекту НД	Результаты определения показателей качества		Нормы согласно проекту НД
	Начало хранения 01.12.2020	через 6 месяцев 01.06.2021	
Визуальный тест	Таблетки белого цвета без пятен или изменения цвета с риской	без изменения	Таблетки белого цвета без пятен или изменения цвета с риской
Высота, мм	4,75 ± 0,113	Без изменения	Не более 4,95 мм

Продолжение таблицы 4.23

Потеря в массе при высушивании, %		2,76 ± 0,12	2,78 ± 0,21	Не более 5 %
Подлинность		Соответствует	Соответствует	Спектр поглощения УФ 0,008 % раствора в 95 % спирте в области от 200 до 400 нм имеет максимум поглощения при длине волны 252 ± 3 нм
		Соответствует	Соответствует	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца
Однородность массы	Средняя масса таблеток ± SD, мг	601,35 ± 8,89 Соответствует	602,41 ± 7,88 Соответствует	570 – 630 мг
	Наибольшее отклонение массы таблеток от средней массы состава, %	3,1 соответствует	1,42 соответствует	Допустимое отклонение ±5%.
Однородность дозирования для 10 таблеток	Содержание таблеток (сред значение ± SD) %	102,44 ± 2,09 Соответствует	101,88 ± 2,6 Соответствует	
	Приемочное значение (AV)	5,95 Соответствует	6,62 Соответствует	Приемлемый диапазон (0 – 15).
Количественное определение, %		102,4 Соответствует	101,91 Соответствует	95 – 105 %
Прочность на раздавливание, кг / см ²		5,81 ± 0,42 Соответствует	5,79 ± 0,42 Соответствует	Не менее 4 кг/см ²
Прочность на истирание, %		0,6 Соответствует	0,63 Соответствует	Не более 1 %
Микробиологическая чистота		Соответствует	Соответствует	Категория 3А

Продолжение таблицы 4.23

Распадаемость, минут	4,35 ± 0,42 Соответствует	4,23 ± 0,37 Соответствует	Не более 15 минут
Остаточные органические растворители (ООР), ppm	ООР отсутствуют	Изопропанол 2877,08 Этанол 2850,9 Ацетон 2713,11 Метанол 1226,66 Ацетонитрил 255,21 Соответствует	Изопропанол, этанол и ацетон не более 5000 ppm. Метанол не более 3000 ppm. Ацетонитрил не более 400 ppm
Растворение, %	45 мин – 81,22 60 мин – 92,007 Соответствует	45 мин – 80,91 60 мин – 91,66 Соответствует	Высвобожденное количество более 75% (Q) за 30 минут в щелочной среде

Из представленных в таблицах результатов оценки таблеток целекоксиба 200мг немедленного высвобождения по показателям качества очевидна их стабильность в течение 6 месяцев в условиях ускоренного старения, что позволяет установить срок годности 2 года при температуре от 15 °С до 25 °С в пластиковых банках с завинчивающимися крышками.

Выводы по главе 4

1. Разработан состав таблеток целекоксиба 200 мг с риской немедленного высвобождения и определены технологические характеристики таблеточных масс;
2. Разработана технология таблеток целекоксиба с использованием метода влажной грануляции, обеспечивающая достижение немедленного высвобождения фармацевтической субстанции;
3. Установлены нормы показателей качества таблеток целекоксиба немедленного высвобождения и разработан проект нормативной документации;
4. Изучена кинетика высвобождения фармацевтической субстанции из разработанных таблеток целекоксиба немедленного высвобождения, которая показала обеспечение фармацевтической доступности целекоксиба до 81% в течение 45 минут, определена модель кинетики высвобождения - класс 0.
5. Исследована стабильность разработанных таблеток целекоксиба немедленного высвобождения по показателям качества в условиях ускоренного старения, установлен срок годности 2 года;

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК ЦЕЛЕКОКСИБА КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

5.1 Разработка состава и технологии таблеток контролируемого высвобождения целекоксиба

Особенностью твёрдых пероральных дозированных лекарственных форм с контролируемым высвобождением является то, что контроль продолжительности оказания фармакологического эффекта обеспечивается за счёт замедленного высвобождения фармацевтической субстанции (ФС), инкорпорированной в составе [145, 112]. В таблетках контролируемого высвобождения вспомогательные вещества образуют непрерывную сетчатую структуру с равномерным распределением в ней фармацевтической субстанции. Полимерный каркас играет роль регулятора скорости и места высвобождения фармацевтических субстанций, находящихся в его структуре [7, 67].

5.1.1 Получение таблетлируемых масс контролируемого высвобождения целекоксиба

Для получения гранулятов для получения таблеток модифицированного (контролируемого) высвобождения целекоксиба выбраны целлюлозные полимеры (ГПМЦ, ГПЦ, ЭЦ, КМЦ, Карбопол), их использовали индивидуально или в комбинации друг с другом и с другими ВВ. Составы экспериментальных образцов таблеточных масс (гранулятов) контролируемого высвобождения целекоксиба представлены в таблице 5.1. на странице 95.

Все компоненты по отдельности измельчали, просеивали на сите, взвешивали. Натрия лаурил сульфат (SLS) и поливинилпиролidon (ПВП-к30) смешивали отдельно, затем добавляли изопропиловый спирт, для получения связующего раствора (увлажнителя).

Таблица 5. 1. Модельные составы гранулятов контролируемого высвобождения целекоксиба

Ингредиент	Состав, мг									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Целекоксиб	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
ГПМЦ - к100м	120	90	100						150	
ГПЦ – high						150	100	100		
ЭЦ -10cps		60			100			60		
КМЦ			40				40			
Карбопол-940				90						
ГПМЦ –Е6										180
Натрия лаурил сульфат	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
МКЦ-ph102	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
Лактоза моногидрат	70	40	50	100	90	40	50	10	35	5
Поливинилпириolidон-к30	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Стерат магния	20	20	20	20	20	20	20	20	25	25
Масса состава, мг	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600

Постепенно точные количества моногидрата лактозы, МКЦ, половина количества целекоксиба и полимера смешивали в планетарном смесителе центробежного действия с вращающимся конусом фирма ERWEKA при скорости вращения ротора 100 оборотов в минуту в течение 25 минут. После этого в смеситель добавляли связующий раствор, продолжая процесс смешивания. Оставшееся количество целекоксиба снова добавляли медленно к вышеуказанной смеси до получения влажной массы. Влажную массу гранулировали вручную через сито размером 600 μm . После этого осуществляли сушку гранул в течение 30 минут при 55 °С в лабораторной печи JSON-050 (JSR, Корея), оценивали влажность гранулятов. Затем высушенные грануляты подвергали сухой грануляции, добавляли 3,34 % стеарата магния к составам 1-8 и 4,17 % к составам 9 и 10 в качестве скользящего вещества и перемешивали в течение 5-10 мин.

5.1.2 Определение технологических характеристик гранулятов составов контролируемого высвобождения целекоксиба

Определены следующие технологические характеристики: сжимаемость, сыпучесть, влажность, объёмная плотность, плотность утряски, индекс Хауснера, индекс Карра, угол естественного откоса, фракционный состав, плотность распределения.

Результаты представлены в таблице 5.2. на страницах 97 и 98.

Исходя из данных, представленных в таблице 5.2. видно, что влажность гранулятов находится в приемлемом диапазоне [1-5%], однако значения сыпучести и сжимаемости гранулятов - не удовлетворительны, поскольку индекс Хауснера более 1,18 и индекс Карра более 15%. Введение стеарата магния в качестве скользящего вещества улучшает сыпучесть и сжимаемость экспериментальных образцов гранулятов. Значения угла естественного откоса находятся в предпочтительном диапазоне 31-35⁰.

Полученные данные не дают оснований исключить ни один из исследуемых экспериментальных образцов гранулятов в качестве не приемлемого для приготовления таблеток.

Таблица 5. 2. Технологические характеристики таблеточных масс целекоксиба контролируемого высвобождения

Показатель	Результат определения									
	Состав									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Влажность, %	2,82± 0,12	3,17± 0,09	3,06± 0,11	2,98± 0,08	3,18± 0,08	2,98± 0,07	3,12± 0,19	3,14± 0,06	2,85± 0,07	1,89± 0,11
Объёмная плотность, г/см ³	0,5591± 0,0001	0,5640± 0,0003	0,5711± 0,0004	0,5961± 0,0007	0,6051± 0,0009	0,5991± 0,0010	0,5740± 0,0011	0,5891± 0,0013	0,5760± 0,0016	0,5540± 0,0018
Объёмная плотность после добавления скользящего вещества, г/см ³	0,561± 0,0001	0,581± 0,0003	0,583± 0,0005	0,612± 0,0007	0,621± 0,0009	0,618± 0,0011	0,599± 0,0012	0,607± 0,0014	0,584± 0,0018	0,569± 0,0021
Плотность утряски, г/см ³	0,6731± 0,0002	0,6891± 0,0004	0,6821± 0,0004	0,7181± 0,0007	0,7530± 0,0014	0,7410± 0,0016	0,7150± 0,0017	0,9630± 0,0019	0,6882± 0,0023	0,6752± 0,0027
Плотность утряски после добавления скользящего вещества, г/см ³	0,665± 0,0002	0,676± 0,0004	0,661± 0,0006	0,694± 0,0009	0,725± 0,0013	0,725± 0,0015	0,683± 0,0016	0,685± 0,0018	0,671± 0,0024	0,658± 0,0028

Продолжение таблицы 5.2.

Показатель	Результат определения										
	Состав										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Индекс Хауснера	1,2039± 0,0003	1,2219± 0,0001	1,1944± 0,0002	1,2046± 0,0001	1,2443± 0,0004	1,2367± 0,0005	1,2456± 0,0006	1,1763± 0,0004	1,1947± 0,0006	1,2187± 0,0008	
Индекс Хауснера после добавления скользящего вещества	1,18± 0,0007	1,16± 0,0001	1,11± 0,0001	1,11± 0,0001	1,16± 0,0003	1,17± 0,0003	1,14± 0,0003	1,12± 0,0003	1,14± 0,0005	1,15± 0,0006	
Индекс Карра, %	16,97415 ±0,0259	18,1613± 0,0102	16,2764±0 ,0146	16,9895± 0,0095	19,6369± 0,0297	19,1432± 0,0344	19,7187± 0,0396	14,9926± 0,0353	16,3019± 0,0469	17,9502± 0,0596	
Индекс Карра после добавления скользящего вещества, %	15,65± 0,051	14,06 0,008	11,8± 0,01	11,81± 0,014	14,34± 0,022	14,77± 0,027	12,28± 0,025	11,38± 0,027	12,96± 0,041	13,51± 0,05	
Угол естественного откоса, °	32,15± 1,04	32,59± 1,12	33,47± 1,18	33,19± 1,002	32,22± 0,96	34,52± 0,52	34,53± 0,51	34,47± 0,56	31,91± 1,09	32,14± 1,005	
Фракционный состав, %											
Фракции, мкм	0 – 90 мкм	6,93	3,61	2,88	1,97	1,62	1,13	1,71	2,27	1,58	2,12
	90 – 150	1,91	1,13	2,09	2,56	2,57	1,65	1,13	1,57	1,12	1,19
	150 – 180	2,75	4,24	2,81	3,57	4,21	3,22	4,24	3,76	4,57	4,19
	180 – 250	33,97	30,85	35,7	34,18	30,48	26,92	29,74	31,87	30,76	36,31
	250 – 500	40,06	46,42	41,56	46,98	51,49	52,13	53,4	48,85	47,84	46,57
	500 – 850	14,36	13,73	14,82	10,74	9,61	14,93	9,81	11,66	14,11	9,61
Плотность распределения											
Фракции, мкм	0 – 90	0,00077	0,0004	0,00032	0,00021	0,00018	0,00012	0,00019	0,00025	0,00017	0,00023
	90 – 150	0,00031	0,00018	0,00034	0,00042	0,00042	0,00027	0,00018	0,00026	0,00018	0,00019
	150 – 180	0,00091	0,0014	0,00093	0,0011	0,0014	0,001	0,0014	0,0012	0,0015	0,0013
	180 – 250	0,0048	0,0044	0,0051	0,0048	0,0043	0,0038	0,0042	0,0045	0,0043	0,0051
	250 – 500	0,0016	0,0018	0,0016	0,0018	0,002	0,002	0,0021	0,0019	0,0019	0,0018
	500 – 850	0,00041	0,00039	0,00042	0,0003	0,00027	0,00042	0,00028	0,00033	0,0004	0,00027

5.1.3 Технология получения таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения

Из приготовленных образцов гранулятов получали таблетки. Прессование гранулятов проводили с помощью однопуансонного таблеточного прессы с диаметром 14 мм (Erweka GmbH AR402, Германия).

Технологическая схема получения таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения представлена на рисунке 5.1. на странице 101, включает состоит из следующих технологических стадий:

- Санитарная обработка производства
- Подготовка сырья
- Получение массы для таблетирования
- Таблетирование и отбраковка, подготовленных таблеток
- Фасовка и упаковка таблеток

ВР 2.1. Измельчение каждого компонента отдельно с помощью пестика и ступки: целекоксиб, МКЦ-102, натрия лаурил сульфат, поливинилпирролидон-к30, лактоза моногидрат, ГПМЦ-к100м, ГПЦ, КМЦ, ЭЦ, ГПМЦ-Е6 и стеарат магния.

ВР 2.2. Просеивание целекоксиба через сито с диаметром отверстий 250 мкм.

ВР 2.3. Отвешивание ингредиентов индивидуально: целекоксиб, МКЦ-102, натрия лаурил сульфат, поливинилпирролидон-к30, стерат магния, лактоза моногидрат и полимеров.

ВР 2.4. Приготовление связующего раствора поливинилпирролидона к30 и натрия лаурил сульфат в указанном количестве в изопропиловом спирте 99%.

ТП 3.1. Смешивание целекоксиба и ВВ: МКЦ-102, лактоза моногидрат и выбранный полимер в планетарном смесителе фирма ERWEKA при скорости вращения ротора 100 об/мин в течение 25 минут.

ТП 3.2. Влажное гранулирование с добавлением связующего раствора через сито с диаметром отверстий 600 мкм.

ТП 3.3. Сушка гранулятов в лабораторной печи JSON-050 (JSR, Корея) при 55 °С в течение 30 минут, до влажности 1 – 5%.

ТП 3.4. Сухое гранулирование для гомогенизации размеров частиц.

ТП 3.5. Опудривание гранулята. Полученные гранулы перемешивали с 3,34% стеарата магния в течение 5-7 мин. На данной стадии проводится оценка качества гранулятов, включая химический контроль.

ТП 4.1. Получали таблетки массой 600 мг, с содержанием целекоксиба 200 мг на однопуансонном таблеточном прессе Punch (Erweka GmbH AR402, 14 мм, Германия).

УМО 5.1. Таблетки фасовали в пластиковые банки с круглыми крышками по 20 штук.

Полученные образцы таблеток всех составов оценивали по показателям качества и технологическим характеристикам, изложенным в разделе 5.2. Выбор оптимального состава таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения осуществлялся по результатам оценки показателей качества и параметрам высвобождения действующего вещества из экспериментальных образцов в соответствии с фармакопейными требованиями.

5.2. Стандартизация качества и определение сроков годности таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения

5.2.1 Определение органических остаточных растворителей (ООР) в разработанных таблетках

Определение органических остаточных растворителей в таблетках контролируемого высвобождения проведено в соответствии с методикой изложенной в разделе 4.2.1.

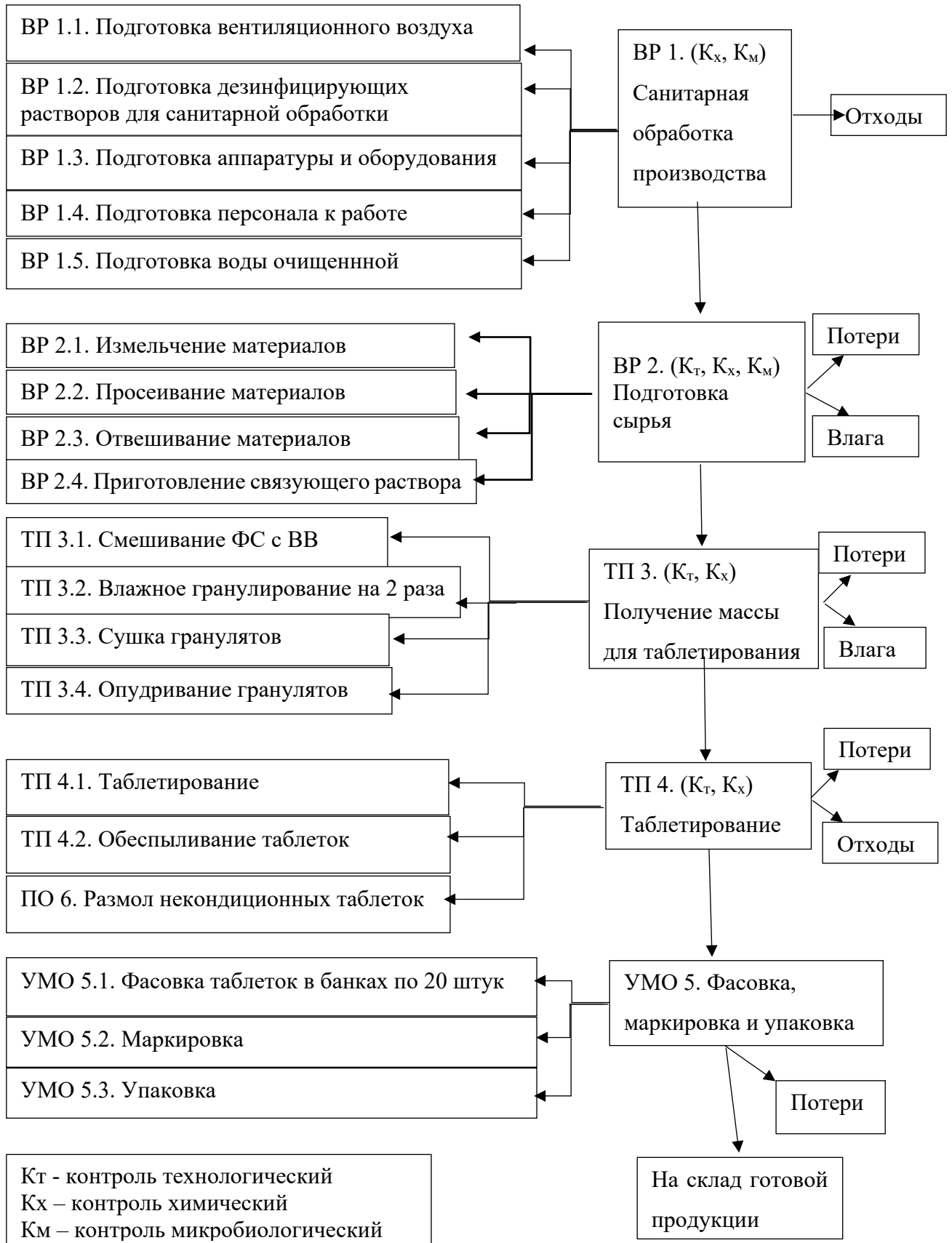


Рисунок 5. 1. Технологическая схема получения таблеток цефекоксиба 200 мг контролируемого высвобождения

5.2.2 Разработка методик и определение показателей качества таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения

Определение показателей качества экспериментальных образцов таблеток контролируемого высвобождения целекоксиба осуществляется посредством следующих тестов:

Описание, высота, подлинность, однородности дозирования, количественное определения, однородность массы, прочность на истирание, прочность на раздавливание, распадаемость, растворение, упаковка и хранение.

- *Описание:* таблетки белого цвета без пятен, риски или изменения цвета.
- *Высота* таблеток составов контролируемого высвобождения.

Таблица 5. 3. Высота таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения

Состав	Высота таблеток, мм (Среднее значение \pm Стандартное отклонение) (N= 10 таблеток)
1	4,625 \pm 0,03504
2	4,998 \pm 0,03225
3	4,848 \pm 0,09738
4	4,872 \pm 0,01229
5	4,882 \pm 0,04661
6	4,994 \pm 0,20881
7	4,926 \pm 0,05253
8	4,753 \pm 0,0356
9	4,64 \pm 0,021081
10	4,559 \pm 0,02282

Из таблицы 5.3, видно что значения высоты таблеток каждого состава находятся в диапазоне 4,5 – 4,95 мм, также значения соответствуют пропорциональны размеру пресса, таким образом они удовлетворяют фармакопейным требованиям.

- *Однородность массы таблеток:*

Для таблеток состава 1, результаты однородности массы представлены в таблице 5.4.

Таблица 5. 4. Результаты однородности массы таблеток состава 1 контролируемого высвобождения

Таблетка	Масса таблетки, мг	$[(\text{Масса таблетки} - \text{Средняя масса}) \setminus \text{Средняя масса}] * 100, \%$
1	603	1,005
2	595	0,335
3	579	3,015
4	589	1,34
5	603	1,005
6	615	3,015
7	576	3,517 (Высшее значение) $\in [-5, +5]$
8	599	0,335
9	602	0,837
10	598	0,167
11	609	2,01
12	612	2,512
13	605	1,34
14	598	0,167
15	586	1,842
16	590	1,172
17	592	0,837
18	601	0,67
19	603	1,005
20	578	3,182
Средняя масса (\bar{X}) \pm SD	596,65 \pm 10,99	

Результаты однородности массы таблеток каждого состава с контролируемым высвобождением представлены в таблице 5.5.

Таблица 5. 5. Результаты определения однородности массы таблеток контролируемого высвобождения

Состав	Средняя масса 20 таблеток, мг	(Наибольшее значение) $[(\text{Масса таблетки} - \text{Средняя масса таблеток}) \setminus \text{Средняя масса}] * 100, \%$
1	596,65 \pm 10,9989	3,517
2	605 \pm 6,7978	2,809
3	607,8 \pm 7,613	3,652
4	604,7 \pm 12,3463	4,183
5	603 \pm 16,3095	4,809
6	606,3 \pm 20,8934	4,733
7	610,7 \pm 11,4574	3,979
8	603,25 \pm 14,8213	4,600
9	604,35 \pm 11,8244	4,575
10	604,4 \pm 9,9069	4,235

Из представленных данных в таблице 5.4. и таблице 5.5., видно, что масса каждой таблетки находится в приемлемом диапазоне 570 – 630 мг, а также высшее значение отклонения массы каждой таблетки от средней массы двадцати таблеток для каждого состава соответствует фармакопейным требованиям $\pm 5\%$.

- *Количественное определение* целекокосиба в таблетках контролируемого высвобождения (определеление на 20 таблетках), масса экспериментальных образцов таблеток для всех составов представлена в таблице 5.6.

Таблица 5. 6. Масса таблеток с контролируемым высвобождением

Таблетка	Состав									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Масса таблетки, мг									
1	606	616	603	579	574	618	620	575	611	599
2	599	606	604	627	612	602	626	605	607	627
3	576	604	624	627	612	626	609	609	597	627
4	603	602	612	579	604	623	597	605	601	584
5	589	591	625	609	613	624	593	588	601	593
6	579	597	594	603	570	593	595	588	597	605
7	595	593	605	601	589	620	595	608	581	602
8	603	608	606	601	617	620	617	598	584	599
9	609	598	605	615	612	593	592	598	584	617
10	598	598	600	603	616	584	592	604	629	593
11	598	608	604	609	575	579	617	602	604	584
12	602	616	600	598	575	579	610	628	609	617
13	609	608	612	598	606	641	604	566	604	583
14	576	601	625	599	604	576	613	621	609	599
15	599	604	624	615	613	641	613	605	629	601
16	589	591	594	599	606	623	604	605	581	607
17	603	602	605	611	589	631	610	609	601	607
18	595	593	605	604	612	602	609	602	598	601
19	579	597	600	600	616	618	620	608	598	583
20	603	608	606	611	617	626	626	604	601	599
Средняя масса \bar{X} (масса образца)	595,5	602,05	607,65	604,4	601,6	610,95	608,1	601,4	601,3	601,35

- определение *Однородности дозирования* проводится на 10 образцах таблеток, их масса представлена в таблице 5.7, а результаты количественного определения действующего вещества в таблице 5.8.

Таблица 5. 7. Масса десяти таблеток всех составов экспериментальных образцов контролируемого высвобождения

Таблетка	Состав									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Масса таблетки, мг									
1	603	608	605	600	606	621	617	608	584	599
2	595	598	600	611	575	579	595	576	628	607
3	579	606	606	598	612	576	593	605	604	599
4	589	601	605	599	616	593	606	605	609	601
5	603	591	600	615	617	620	609	609	598	583
6	576	602	604	601	589	611	620	588	601	617
7	599	604	614	603	613	623	604	608	607	602
8	602	597	612	609	604	602	613	598	597	593
9	598	593	615	598	612	618	610	604	601	584
10	609	608	594	579	570	606	592	602	581	617

Таблица 5. 8. Количественное определение образца всех составов контролируемого высвобождения

Состав	Масса (\bar{X}), из 20 таблеток, мг	Абсорбция	Концентрация, мг/мл	Количественное определение (A), %	A/ \bar{X}
1	595,5	0,311	0,0037	99,52	0,1671
2	602,05	0,2832	0,0033	102,98	0,171
3	607,65	0,3489	0,0041	103,37	0,1701
4	604,4	0,4113	0,0048	102,82	0,1701
5	601,6	0,5452	0,0064	101,43	0,1686
6	610,95	0,5066	0,006	101,32	0,1658
7	608,1	0,4979	0,0059	99,58	0,1637
8	601,4	0,474	0,0056	102,48	0,1704
9	601,3	0,3391	0,004	100,47	0,167
10	601,35	0,5095	0,006	101,9	0,1694

Из данных таблицы 5.8 видно, что результаты количественного определения целекоксиба экспериментальных образцов контролируемого высвобождения находятся в допустимом диапазоне 95 – 105%, что соответствует фармакопейным требованиям.

Для таблеток состава 1, результаты однородности содержания представлены в таблице 5.9.

Таблица 5. 9. Результаты оценки однородности содержания таблеток состава 1 (10 таблеток) контролируемого высвобождения

Масса таблетки мг 10 таблеток	Масса образца (\bar{X}) мг, Средняя масса 20 таблеток	Абсорбция образца	Количественное определение образца (A) %	A/ \bar{X}	Однородность содержания таблеток %	Приемочное значение (AV)
603	595,5	0,311	99,52	0,1671	100,76	4,32 ± [0, 15]
595					99,42	
579					96,75	
589					98,42	
603					100,76	
576					96,24	
599					100,09	
602					100,59	
598					99,92	
609					101,76	

Результаты однородности дозирования таблеток целекоксиба всех составов контролируемого высвобождения представлены в таблице 5.10:

Таблица 5. 10. Результаты оценки однородности содержания таблеток всех составов контролируемого высвобождения

Таблетка	Состав, %									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	100,76	103,96	102,91	102,06	102,17	102,96	101,002	103,6	97,52	101,47
2	99,42	102,25	102,06	103,93	96,94	95,99	97,4	98,15	104,87	102,82
3	96,75	103,62	103,08	101,71	103,18	95,5	94,07	103,09	100,86	101,47
4	98,42	102,77	102,91	101,88	103,85	98,31	99,2	103,09	101,7	101,8
5	100,76	101,06	102,06	104,61	104,02	102,79	99,69	103,77	99,86	98,76
6	96,24	102,94	102,74	102,23	99,3	101,3	101,49	100,19	100,36	104,51
7	100,09	103,28	104,44	102,57	103,35	103,29	98,87	103,6	101,36	101,97
8	100,59	102,08	104,1	103,59	101,83	99,81	100,34	101,89	99,69	100,45
9	99,92	101,4	104,61	101,71	103,18	102,46	99,85	102,92	100,36	98,92
10	101,76	103,96	101,03	98,48	96,1	100,47	96,91	102,58	97,02	104,51

Продолжение таблицы 5.10

Однородность содержания (Среднее Результатов)	99,47	102,73	102,99	102,27	101,39	100,28	98,88	102,28	100,36	101,66
Среднеквадратичное отклонение (\pm SD)	1,8	1,02	1,13	1,67	2,9	2,86	2,21	1,79	2,19	1,97
Приемочное значение (AV)	4,32	3,67	4,2	4,77	6,96	6,86	5,3	5,07	5,25	4,88

Из таблицы 5.10, видно, что содержание каждой таблетки из десяти таблеток экспериментальных образцов не более 105% и не менее 95%, и приёмочное значение (AV) относится к приемлемому диапазону 0 – 15 в соответствии с требованиями ГФ.

-Твёрдость и истираемость таблеток целекоксиб, представлена в таблице 5.11:

Таблица 5. 11. Твёрдость и истираемость таблеток контролируемого высвобождения

Состав	Твёрдость (среднее результатов \pm SD), кг / см ²	Истираемость, %
1	11,02 \pm 0,628	0,91
2	8,89 \pm 0,574	0,8
3	12,93 \pm 0,646	0,44
4	13,41 \pm 0,344	0,33
5	10,79 \pm 0,417	0,76
6	13,88 \pm 1,857	0,57
7	14,32 \pm 0,941	0,60
8	13,71 \pm 0,530	0,58
9	11,99 \pm 0,572	0,58
10	13,19 \pm 0,955	0,91

Видно, из таблицы 5.11, что значения твёрдости каждого состава более 4 кг / см², а также значения истираемости не более 1%, таким образом они удовлетворяют фармакопейным требованиям. Также установлено, что увеличение концентрации раствора связующего полимера ГПМЦ к100м приводит к увеличению твёрдости таблеток. Увеличение количества скользящего материала приводит к снижению твёрдости таблеток каждого состава, но влияние этого фактора здесь незначительно, поскольку количество скользящего вещества одинаково во всех составах 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. А в

составах 9 и 10, по сравнению со составом 1, эффект увеличения количества полимера преобладает над эффектом увеличения количества скользящего материала, поэтому в этих двух составах твёрдость увеличивается.

- *Распадаемость* таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения: Изучение дезинтеграции образцов таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения проводили в щелочной среде с рН= 7,4.

Таблица 5. 12. Время распадаемости таблеток составов целекоксиба контролируемого высвобождения

Состав	Время распадаемости, мин.сек						Среднее значение ± SD
	Таблетка						
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	
1	23,4	22,9	23,1	23,7	23,31	23,35	23,29 ± 0,272
2	13	13,52	14,02	13,55	13,04	13,13	13,37 ± 0,39
3	58,2	57,52	56,42	57,18	57,21	56,25	57,13 ± 0,71
4	74,3	73,52	74,16	74,29	75,45	75,23	74,49± 0,72
5	13	12,42	13,52	13,46	14,04	14,23	13,44± 0,66
6	137,11	137,12	136	134,52	135,35	136,22	136,053± 1,01
7	156,23	156,45	154,02	155,23	154,27	156,55	155,45± 1,12
8	115,41	116,32	115,15	117,09	116	116,23	116,03± 0,6
9	27,55	28,18	27,58	28,12	28,31	28,55	28,04 ± 0,4
10	41,13	40,06	40,12	41	41,11	40,16	40,59± 0,53

Из таблицы 5.12, видно, что увеличение количества скользящего материала и полимера в составах 1, 9, и 10 приводит к увеличению времени распадаемости.

-*Растворение* таблеток контролируемого высвобождения -таблица 5.13.

Таблица 5. 13. Результаты теста растворение таблеток контролируемого высвобождения

Время, час	Состав						
	1	2	3	4	5	9	10
	Высвобождение, %						
1	1,51	1,31	1,73	2,05	1,23	1,41	3,03
2	2,78	2,36	2,004	3,24	2,32	1,66	3,67
3	33,58	34,93	3,01	13,45	36,64	35,78	31,78
4	44,06	40,06	7,53	20,81	44,5	41,18	34,03
6	53,99	47,95	14,84	36,52	47,76	50,6	50,22
8	62,19	50,96	24,96	55,08	50,32	51,62	61,08
9	65,89	52,18	32,17	68,63	52,02	53,16	73,84
10	68,04	54,73	37,72	84,68	64,21	57,38	87,28
12	73,74	66,18	51,01	92,28	76,72	65,7	96,001
16	82,009	78,9	66,88		90,38	78,53	
20	93,6	81,47	86,56			81,67	

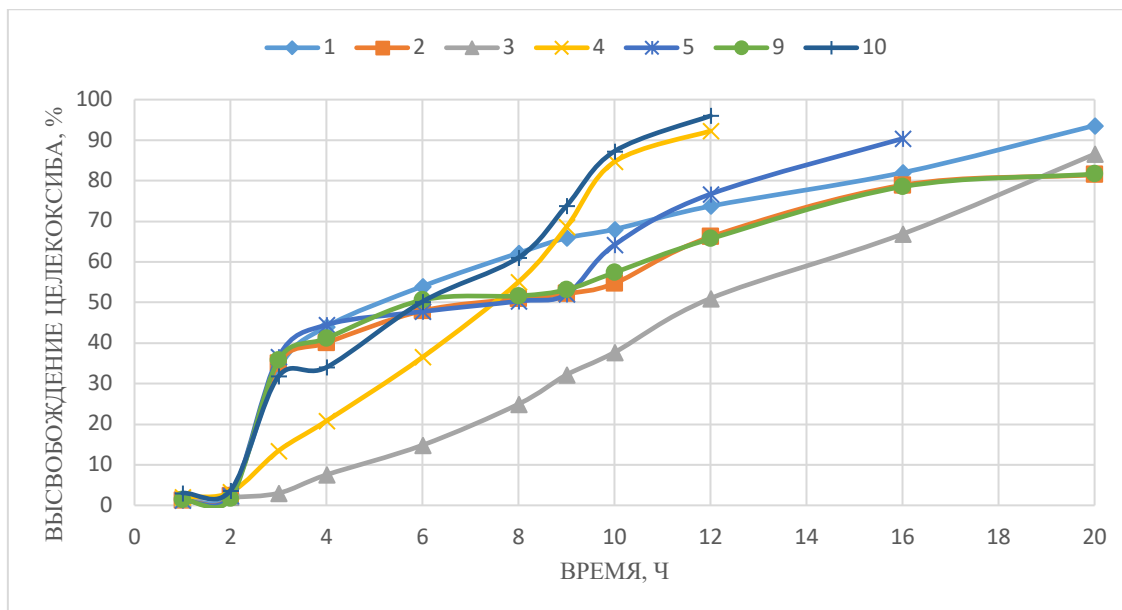


Рисунок 5. 2. Кинетика высвобождения целекоксиб из таблеток контролируемого высвобождения

Согласно данным, представленным на рисунке 5.2., кинетические профили экспериментальных образцов 1, 2, 3 таблеток целекоксиба с контролируемым высвобождением соответствуют ожидаемым результатам по полноте и времени процесса. Состав 1 (ГПМЦ–к100м, содержит гидрофильный полимер высокой вязкости) высвобождает 93,6% целекоксиба в течение 20 часов. Состав 2 (комбинация ГПМЦ–к100м и ЭЦ, содержит смесь гидрофильного полимера с высокой вязкостью и гидрофобного полимера) высвобождает 81,47% целекоксиба также за 20 часов. Состав 3 (комбинация ГПМЦ–к100м и КМЦ, смесь гидрофильных полимеров с разными вязкостями) высвобождает 86,56% целекоксиба в течение 20 часов. В то время составы 4 (Карбопол-940) и 5 (ЭЦ), высвободили 92,28% и 76,72% целекоксиба соответственно, но в течение 12 часов, что достаточно по полноте, но не по времени, то есть позволяют контролировать эффект, а не его продолжительность. Составы 9 (ГПМЦ–к100м 25 % в составе) и 10 (ГПМЦ–Е6 низкой вязкости), высвободили 81,67 %, 96,001 % целекоксиба в течение 20 часов и 12 часов соответственно.

5.2.3 Факторы, влияющие на фармацевтическую доступность целекоксиба из таблеток контролируемого высвобождения

1. Концентрация гидрофильного полимера ГПМЦ к100м в составе.

Результаты теста растворения *in vitro* показали, что увеличение концентрации полимера с 20% в составе 1 до 25% в составе 9 приводит к уменьшению количества высвобождаемого целекоксиба в контрольное время. Так, состав 1, содержащий 120мг ГПМЦ-к100м высвобождает 33,58 %, 53,99 %, 68,04 %, 82,009 %, 93,6 % целекоксиба в контролируемые периоды времени 3, 6, 10, 16, 20 часов соответственно в щелочной среде, а для образца 9 с 150 мг ГПМЦ-к100м в составе, для тех же периодов времени высвобождение действующего вещества составляло 35,78 %, 50,6 %, 57,38 %, 78,53 %, 81,67 % целекоксиба соответственно (рисунок 5.3.). Полнота и скорость высвобождения целекоксиба на примере образцов 1 и 9 достигают ожидаемого уровня, однако разница в полноте около 12% возможно обусловлена скоростью проникновения воды, способностью поглощать воду, набуханием и эрозией из-за разницы в концентрации гидрофильного полимера и наполнителя в составе. Увеличение концентрации гидрофильного полимера за счёт лактозы приводит к образованию слоя геля с более длинным путем диффузии (diffusional path), что может вызвать снижение коэффициента диффузии лекарственного средства, и замедлить таким образом скорость его высвобождения.

2. Вязкость гидрофильного полимера ГПМЦ в составе.

Изучение профилей высвобождения целекоксиба из составов контролируемого высвобождения показали, что увеличение вязкости полимера приводит к уменьшению полноты высвобождения за определённое время. Например, образец 10, содержащий 180 мг ГПМЦ- Е6 (вязкость 6,2 mPa.s) высвобождает в щелочной среде 3,67 %, 50,22 %, 61,08 %, 87,28 %, 96,001 % целекоксиба в течение 2, 6, 8, 10, 12 часов соответственно. А состав 9, с 150 мг ГПМЦ-к100м в составе и вязкостью 117000 mPa, высвобождает 1,66

%, 50,6 %, 51,62 %, 57,38 %, 65,7 % целекоксиба за те же периоды соответственно (рисунок 5.3.). Это объясняется тем, что увеличение вязкости гидрофильного полимера ГПМЦ приводит к большему переплетению между полимерными цепями, таким образом при гидратации образуется прочный гелеобразный слой, который оказывает сопротивление распространению молекул лекарственного вещества через этот слой и препятствует эрозии образовавшегося геля, таким образом количество высвобождаемого вещества уменьшается.

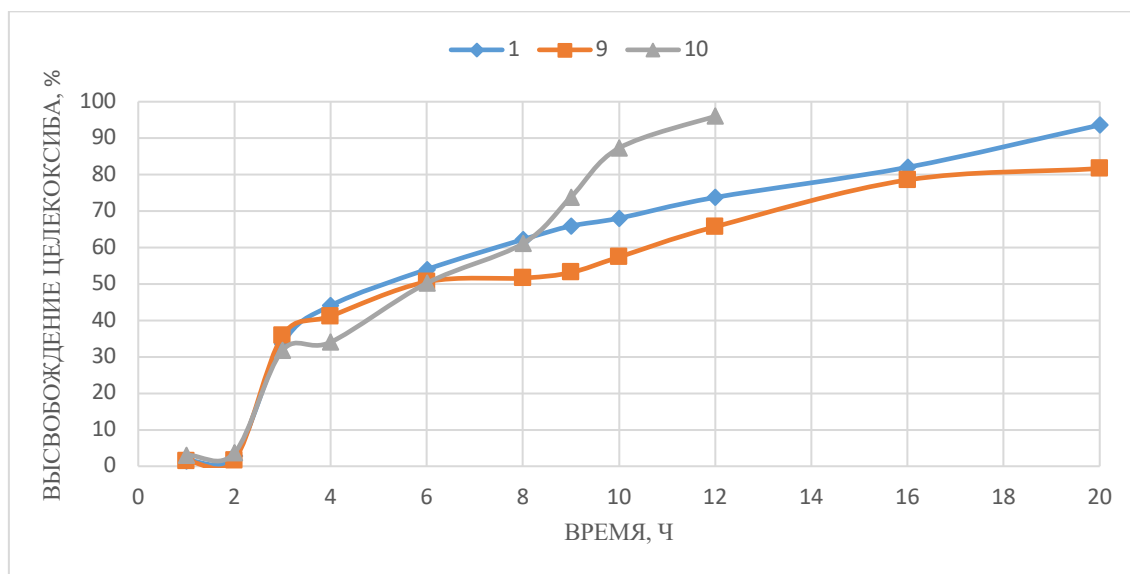


Рисунок 5. 3. Кинетика высвобождения целекоксиба из составов контролируемого высвобождения, содержащих полимеры ГПМЦ

3. Сочетание гидрофильного и гидрофобного полимера в одном составе.

Результаты теста растворения *in vitro* показали, что сочетание гидрофильного (ГПМЦ-к100м) и гидрофобного полимера (ЭЦ) в одном составе замедляет высвобождение больше, чем если бы ГПМЦ-к100м использовался отдельно. Например сравнивая профили высвобождения состава 1 содержащего ГПМЦ-к100м, где высвобождение целекоксиба составляет 33,58 %, 53,99 %, 68,04 %, 82,009 %, 93,6 % в соответствующие периоды времени 3, 6, 10, 16, 20 часов в щелочной среде и состав 2, который содержит 90 мг ГПМЦ-к100м и 60 мг этилцеллюлозы который за тоже время высвобождает 34,93 %, 47,95 %, 54,73 %, 78,9 %, 81,47 % целекоксиба соответственно. Таким образом, присутствие гидрофобной ЭЦ снижает

проницаемость молекул растворителя внутрь таблетки, что приводит к уменьшению диффузии молекул целекоксиба из неё, в то же время наличие ЭЦ в матрице гидрофильной ГПМЦ замедляет матричную эрозию, это связано с низким растворением этилцеллюлозы в воде.

На фармацевтическую доступность целекоксиба из образцов с контролируемым высвобождением также влияли и технологические факторы, порядок введения и смешивания действующего вещества и полимеров, кратность грануляции.

В итоге, составы 6 (ГПЦ-high), 7 (смесь ГПЦ-high и КМЦ), 8 (смесь ГПЦ-high и ЭЦ) пришлось исключить, поскольку гранулирование влажной массы через сито в присутствии изопропилового спирта затруднительно из за высокой вязкости ГПЦ-high; сушка гранулятов 6, 7, 8 происходила дольше и при более высокой температуре, для прессования гранулятов требовалось больше усилий, время распадаемости – длительное (более 100 минут), полнота высвобождения не превысила 58% целекоксиба.

Составы 2 (смесь ГПМЦ-к100м и ЭЦ) и 3 (смесь ГПМЦ-к100м и КМЦ) несмотря на приемлемость по полноте высвобождения 81,47 % , 86,56 % целекоксиба в течение 20 ч соответственно были исключены как более сложные по составу и соответственно более дорогие, а также высвобождение целекоксиба из таблеток этих составов в указанные периоды времени не соответствовало фармакопейным требованиям в НД, поскольку состав 2 высвободил около 50,96% в течении 8 часов, а состав 3 высвободил около 3,01%, 14,84%, 24,96% в течении 3, 6, 8 часов соответственно.

Экспериментальные образцы составов 4 (Карбопол) и 5 (ЭЦ) высвобождали 92,28 % и 76,72 % целекоксиба соответственно в течение всего 12 часов, что не соответствует ожидаемому профилю более 20 часов. Однако все рассматриваемые образцы можно исследовать в качестве составляющих в составе иных лекарственных форм, например, в виде гранул для приготовления суспензии для приёма внутрь.

Из составов контролируемого высвобождения 1, 9 и 10 содержащих гидрофильный полимер в разных концентрациях 20 %, 25 % ГПМЦ–к100м и ГПМЦ-Е6 30% соответственно, был выбран состав 1 по совокупности всех исследуемых технологических характеристик, профилю высвобождения фармацевтической субстанции и в максимальной степени соответствующего требованиям государственной фармакопеи.

5.2.4 Оценка кинетических параметров таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения

Для определения модели высвобождения целекоксиба из выбранного состава (Состав 1), были рассчитаны коэффициенты детерминации для каждой модели, представленные в таблице 5.14. кинетические кривые представлены на рисунке 5.4 на странице 114.

Таблица 5. 14. Кинетика высвобождения целекоксиба из состава 1 с контролируемым высвобождением

Состав	Коэффициент детерминации r^2								экспонента диффузии n
	Zero Order		First Order		Higuchi		Korsmeyer-peppas		
	r^2_0	K_0 (hr^{-1})	r^2_1	k_1 (hr^{-1})	$r^2_{higuchi}$	k_H ($hr^{-1/2}$)	$r^2_{korsmeyer}$	k_{kp} (hr^{-n})	
1	0,8145	4,532	0,9635	0,128	0,9246	26,701	0,8016	2,843	1,3824

В таблице 5.14 видно, что, кинетика высвобождения для состава 1 соответствует модели класса 1 (высвобождение зависит от начальной концентрации целекоксиба).

Экспонента диффузии (n) для состава $> 0,89$, таким образом высвобождения целекоксиба из таблеток происходит по механизму релаксации и эрозии полимерных цепей (из-за увеличения вязкости в результате использования полимеров).

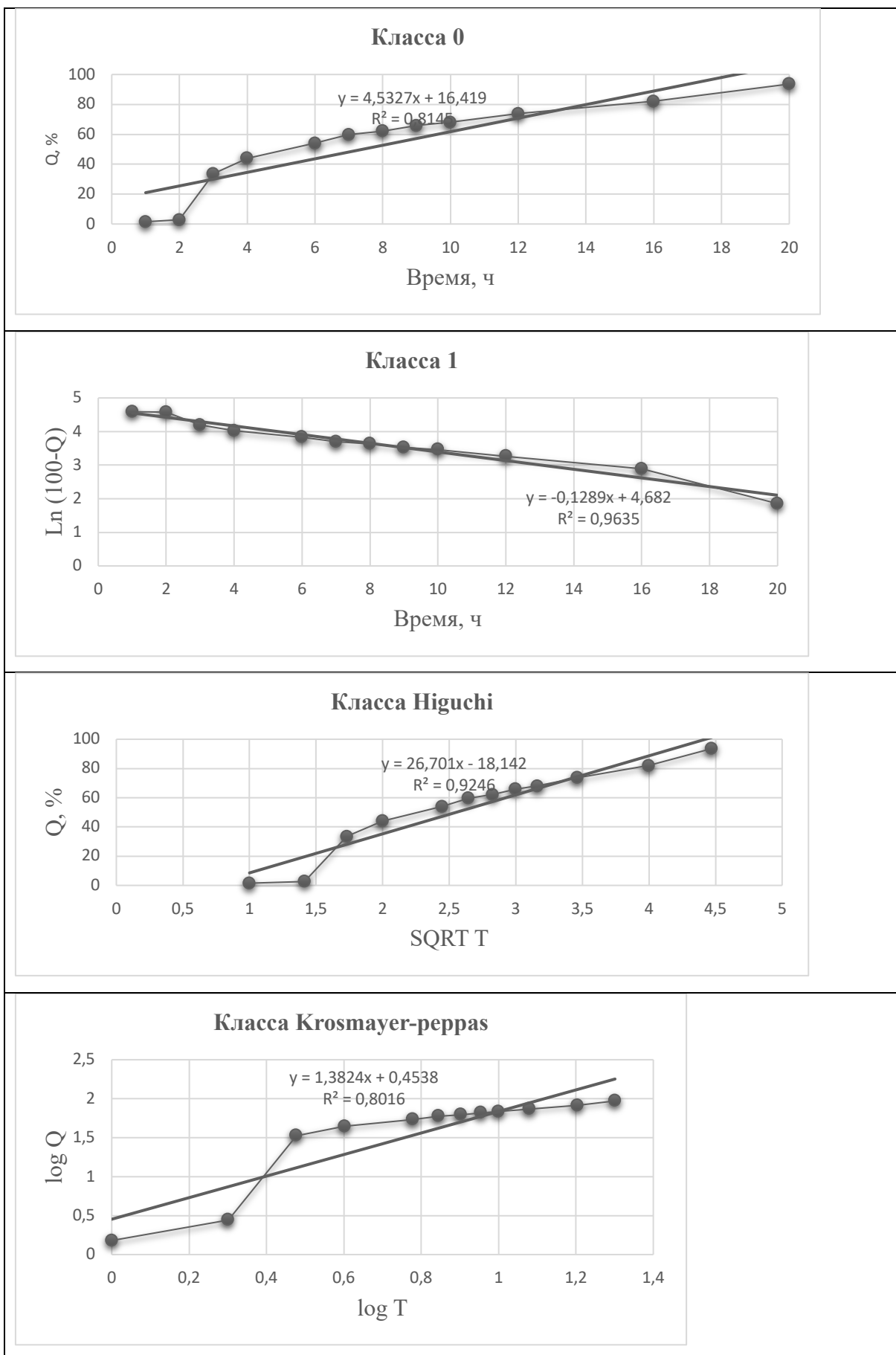


Рисунок 5. 4. Кинетика высвобождения из таблеток состава 1 контролируемого высвобождения

5.3 Определение срока годности таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения

Разработаны проекты нормативных документов на таблетки целекоксиба 200 мг контролируемого высвобождения, номенклатура показателей качества, соответствует рекомендациям ГФ РФ.

Эксперимент по определению срока годности проводился согласно методике, описанной в разделе 2.2.3. Номенклатура определяемых показателей качества: описание, подлинность, однородность дозирования, количественное содержание, однородность массы, прочность на раздавливание, прочность на истирание, растворение и примеси.

Определены показатели качества экспериментальных таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения до и после хранения в условиях ускоренного старения (температура 40 °С и влажность 75) в течение 6 месяцев, представленные в таблицах ниже в соответствии с фармакопейными статьями ГФ РФ. Нормы показателей качества и результаты их определения в процессе ускоренного старения для установления срока годности представлены в таблицах 5.15. и 5.16.

Таблица 5. 15. Спецификации показателей качества разработанных таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения, в соответствии с проектами НД

Показатели	Метод определения по проекту НД согласно ГФ РФ	Нормы, согласно проекту НД
Описание	Визуально	таблетки белого цвета без пятен или изменения цвета
Потеря в массе при высушивании	Гравиметрически, прибор «Sartorius MA35»	Не более 5 %
Однородность дозирования	ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования», Расчетно-массовый метод, УФ-СФМ	$AV \leq 15$
Высота, мм	ГФ, прибор Gage 7313 «Mitutoyo»	Не более 4,95 мм

Продолжение таблицы 5.15

Подлинность	УФ-СФМ	Спектр поглощения 0,04% раствора в 95% этанолом спирте в области от 200 до 400 нм имеет максимум поглощения при длине волны 252±3 нм
	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца
Однородность массы	ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», электронные весы	570 – 630 мг
Прочность на раздавливание	ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание»	Более 4 кг/см ²
Истираемость	ОФС.1.4.1.0015.15 «Истираемость таблетки»	Менее 1 %
Количественное определения целекоксиба	ВЭЖХ	95 – 105 %
Микробиологическая чистота	ГФ РФ	Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10 ³ КОЕ/г; Общее количество дрожжевых и плесневых грибов – не более 10 ² КОЕ/г; Отдельные виды микроорганизмов – отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (категория 3А)
Остаточные органические растворители (ООР)	ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители»	Изопропанол (3 класса) [0-5000] ppm Этанол (3 класса) [0-5000] ppm Ацетон (3 класса) [0-5000] ppm Метанол (2 класса) [0-3000] ppm Ацетонитрил (2 класса) [0-400] ppm
Растворение	ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм»	2 ч – не более 10% 3 ч – 15- 35% 6 ч – 45-55% 8 ч - не менее 60% 12 ч – не более 75% 24 ч – не менее 80%
Упаковка	В пластиковых банках с круглыми крышками	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В защищенном от света при температуре от 15 °С до 25 °С.	
Срок годности	2 года	

Таблица 5. 16. Результаты определения стабильности по показателям качества таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения в условиях ускоренного старения

Показатели качества по проекту НД	Нормы		Допустимые результаты согласно ГФ РФ
	Результаты, на начало хранения 01.12.2020	Результаты, через 6 месяцев ускоренного старения 01.06.2021	
Описание	Таблетки белого цвета без пятен, риски или изменения цвета	Без изменения	Таблетки белого цвета без пятен, риски или изменения цвета
Высота, мм	4,62 ± 0,03	Без изменения	Не более 4,95 мм
Потеря в массе при высушивании, %	2,82 ± 0,12 Соответствует	2,85 ± 0,07 Соответствует	Не более 5%
Подлинность УФ	Соответствует	Соответствует	Спектр поглощения УФ 0,008 % раствора в 95 % этанолом спирте в области от 200 до 400 нм имеет максимум поглощения при длине волны 252 ± 3 нм
ВЭЖХ	Соответствует	Соответствует	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца

Продолжение таблицы 5.16.

Однородность массы	Средняя масса таблеток \pm SD, мг	596,65 \pm 10,99 Соответствует	605 \pm 6,78 Соответствует	570 – 630 мг
	Наибольшее отклонение массы таблеток от средней массы состава, %	3,51 Соответствует	2,8 Соответствует	Допустимое отклонение \pm 5%
Однородность дозирования для 10 таблеток	Содержание таблеток (сред значение \pm SD) %	99,47 \pm 1,8 Соответствует	99,41 \pm 1,77 Соответствует	
	Приемочное значение (AV)	4,32 Соответствует	4,24 Соответствует	Приемлемый диапазон (0 – 15)
Количественное определение, %		99,52 Соответствует	100,44 Соответствует	95 – 105 %
Прочность на раздавливание, кг / см ²		11,02 \pm 0,62 Соответствует	11,01 \pm 0,55 Соответствует	Не менее 4 кг/см ²
Прочность на истирание, %		0,91 Соответствует	0,92 Соответствует	Не более 1 %
Микробиологическая чистота		Соответствует	Соответствует	Категория 3А
Остаточные органические растворители (ООР)		-	Изопропанол 2877,08 ppm Этанол 2850,9 ppm Ацетон 2713,11 ppm Метанол 1226,66 ppm Ацетонитрил 255,21 ppm Соответствует	Изопропанол, Этанол и Ацетон не более 5000 ppm. Метанол не более 3000 ppm. Ацетонитрил не более 400 ppm.
Распадаемость, минут		23,29 \pm 0,27 Соответствует	22,56 \pm 0,49 Соответствует	Не менее 15
Растворение, %		2ч – 2,78 3ч – 24,98 6ч – 53,99 12ч – 73,74 20ч – 93,6 Соответствует	2ч – 2,78 3ч – 24,63 6ч – 53,91 12ч – 73,59 20ч – 92,91 Соответствует	2 ч – не более 10% 3 ч – 15- 35% 6 ч – 45-55% 8 ч - не менее 60% 12 ч – не более 75% 24 ч – не менее 80%
Упаковка	В пластиковых банках с круглыми крышками			
Маркировка	В соответствии с НД			
Хранение	В защищенном от света при температуре от 15 °С до 25 °С.			

Таким образом, в соответствии с результатами, представленными в таблицах 5.15 и 5.16 - результаты оценки таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения по показателям качества свидетельствуют об их стабильности в течение 6 месяцев в условиях ускоренного старения, что позволяет установить срок годности 2 года при температуре от 15 °С до 25 °С в пластиковых банках, защищающих от света.

Выводы по главе 5

1. Разработан состав таблеток целекоксиба 200 мг контролируемого высвобождения и определены технологические характеристики таблеточных масс;
2. Разработана технология таблеток целекоксиба с использованием метода влажной грануляции, обеспечивающая достижение модифицированного (контролируемого) высвобождения фармацевтической субстанции целекоксиба;
3. Установлены нормы показателей качества таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения и разработан проект нормативной документации;
4. Изучена кинетика высвобождения фармацевтической субстанции из разработанных таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения, которая показала обеспечение фармацевтической доступности целекоксиба до 94% в течение 20 часов, определена модель кинетики высвобождения - класс 1, и оценены факторы, влияющие на высвобождение целекоксиба из таблеток;
5. Исследована стабильность разработанных таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения по показателям качества в условиях ускоренного старения, установлен срок годности 2 года;

Общие выводы

1. На основе анализа научных данных о структуре, механизме действия, особенностям применения и дозирования, видам лекарственных форм целекоксиба, номенклатуре вспомогательных веществ для твердых пероральных лекарственных форм обосновано создание таблеток целекоксиба немедленного высвобождения для купирования острой боли и таблеток контролируемого высвобождения целекоксиба для лечения артрита;
2. С помощью фармацевтико-технологических методов установлены технологические характеристики субстанции целекоксиба (дисперсность, сжимаемость, влажность, сыпучесть, плотность распределения) необходимые для разработки таблеток, а также проведена технологическая корректировка ее растворимости с использованием в качестве солюбилизатора натрия лаурил сульфата;
3. Обоснован и экспериментально подтверждён выбор вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимые профили высвобождения действующего вещества для получения составов таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения;
4. Разработан состав и технология таблеток, содержащих целекоксиб 200 мг немедленного высвобождения с риской для возможности уменьшения дозы при приеме, соответствующих фармакопейным требованиям по профилю высвобождения (60-75-95% в течение 15-30-60 минут соответственно) и показателям качества;
5. Разработан состав и технология таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения, соответствующих требованиям ГФ XIV по кинетическим параметрам (более 90% в течение 20 часов) и показателям качества;
6. Обоснована номенклатура и нормы показателей качества таблеток целекоксиба немедленного высвобождения и таблеток целекоксиба

контролируемого высвобождения, разработаны методики стандартизации качества и проекты нормативных документов;

7. На основании результатов оценки показателей качества разработанных таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения в процессе хранения в условиях ускоренного старения, установлен срок годности не менее 2 лет.

Список литературы

1. Анурова М.Н. Технологические аспекты создания пероральных пролонгированных лекарственных форм на основе интерполимерного комплекса полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля: Дисс. на соиск. уч.ст. кандидата фармацевтических наук. М.- 2008. - 174 с.
2. Алексеев К.В. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы / Алексеев К.В. , С.А. Кедик, Е.В. Блынская, Е.Е. Лазарева, Н.А. Уваров, В.К. Алексеев, Н.В. Тихонова М.: Изд-во ЗОА «Институт фармацевтических технологий»- 2011. – 661 с.
3. Алексеев К.В. Полимеры для фармацевтической технологии. / К.В. Алексеев, И.А. Грицкова И.А., С.А. Кедик М.: 2011. - 511 с.
4. Алексеев К. В. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К.В. Алексеев и др.// ВНМТ. - 2012. - №4. - С.43-47.
5. Алходри, А. Особенности и анализ современных проблем применения нестероидных противовоспалительных препаратов в Арабских странах/Ахмед Алходри, А. Н. Ибрагимова, С. Н. Суслина// Фармация. – 2021. - том 70. - № 4. - С. 32-36.
6. Алходри А.И. Получение таблеток с модифицированным высвобождением целекоксиба./ А.И Алходри, С.Н Суслина// Сборник научных трудов по итогам Международной научно-практической конференции -Разработка лекарственных средств - традиции и перспективы. – Томск.– 2021.– С12.
7. Блынская, Е. В. Разработка состава и технологии таблеток-лиофилизатов ГК-2. / Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев, & С.В. Минаев//. Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. - № 3. С. 18-25.
8. Биофармация. / Под ред. А.И.Тихонова. Харьков: «Золотые страницы», 2003. С. 10-19.

9. Бахети А. и др. Пероральная композиция целекоксиба для лечения боли: заяв. пат. 2017144574А РФ. – 2019.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. М: 2018г. Федеральная электронная медицинская библиотека. URL: <http://femb.ru/feml> (дата обращения 2020 г).
11. "Диагностика". — Краткая Медицинская Энциклопедия. — М.: Советская Энциклопедия. - 1989. – 1261 с.
12. Душкин, А. В.. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ. / А.В. Душкин, Л.П. Сунцова, С.С. Халиков// *Фундаментальные исследования*. – 2013. – том 1. - № 2. - С. 448-457.
13. Демина Н.Б. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением// *Химико-фармацевтический журнал* - 2016. Т. 50. № 7. - С. 44-50.
14. Задымова, Н. М., & Иванова, Н. И. (2013). Совместная солубилизация липофильного лекарства амло-дипина и глицерил монолаурата в водных мицеллярных растворах Твин 80. *Вестник Московского университета*. Серия 2. Химия. – 2013г. - том 54. № 2. - С 112-120.
15. Клиническая лабораторная аналитика. Основы клинического лабораторного анализа // В.В. Меньшиков. г. Москва, 2002 г. С. 21-37.
16. «Клиническая оценка результатов лабораторных исследований»//Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. г. Москва, 2005 г. С. 47-67.
17. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М. 2006, 2008 г. С. 217-281.
18. Лекарственные препараты. Домашний справочник: Е. А. Василенко — Санкт-Петербург, Феникс, 2009 г.- 256 с.
19. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред.Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна и др. Разработчики В.Л. Багирова, А.И. Гризодуб, Т.Х. Чибилев и др. – М., 2007. – 48 с.
20. Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор. Выпуск 11, 2008г.

21. Раджаби-сиахбооми, А. и др. Лекарственные композиции, содержащие гипромеллозные матрицы контролируемого высвобождения. Пат. 2414241С2 РФ. – 2011г
22. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. Издательство: Видаль Рус, 2021 г.
23. Тенцова, А. И. Биофармация-50 лет в пути: развитие, перспективы, проблемы //Фармация. – 2012. - № 3. – С. 3-4.
24. Тенцова А.И., Добротворский А.Е., Егорова С.Н. Технология матричных таблеток//Фармация. – 1985. – № 4. – С. 82-84.
25. Тенцова, А. И. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ. / А.И. Тенцова, О.И. Терёшкина, И.П. Рудакова, И.А. Самылина, Т.А. Гуськова//. Фармация. – 2012. - № 7. – С. 3-6.
26. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XII. - М. - 2011. - 956 с.
27. Быковский. С.Н. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / С.Н. Быковский [и др.]. М.: Перо. - 2015. - С. 196-197.
28. Abdel-Hamid, M., Novotny, L. and Hamza, H. Liquid chromatographic–mass spectrometric determination of celecoxib in plasma using single-ion monitoring and its use in clinical pharmacokinetics. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. – 2001. – V. 753. - № 2. pp.401-408.
29. Abdulhameed, K. A. A., & Salih, N. A. Controlled Release of Cefixime using Sodium Carboxymethyl Cellulose Polymer. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019. – V. 12. - № 9. pp 4073-4079.
30. Abougalambou, S. S., Abdoun, S. A., SayerAlharbi, N. Awareness of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) use among population in Saudi Arabia. - 2019. pp.12-36.
31. Abu-Gharbieh, E., Fahmy, S., Basheti, B. A. R. I., Mohammad, M., & Bustanji, Y. Prevalence of Aspirin Use and Its Concurrent Use with Ibuprofen among Two

- Middle Eastern Countries: Jordan and the UAE-A Cross Sectional Study. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2011. – V. 4. - № 3. pp. 155-165.
32. Adilakshmi, D. et al. Simultaneous Formulation, Estimation and Evaluation of Allopurinol Sustained Release Tablets using various suitable Excipients. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis.* – 2016. – V. 6. № 3. pp. 155-166.
33. Ahsan, M. Q., Rahman, M. M., Jha, M. K., Ahmed, I., Moghal, M. M. R., & Rahman, M. H. Development and in-vitro evaluation of sustained release matrix tablets of salbutamol sulphate using methocel K100M CR polymer. *Int J Pharm Sci Res.* – 2011. – T. 2. - № 3.
34. Absoul-Younes AM, Jabateh SK, Abdel-Hafiz SM, et al. Awareness and frequency of potential side effects on nonsteroidal anti-inflammatory drugs among the Jordanian patient population. *Saudi Med J.* – 2004. № 25. pp.907-911.
35. Ali Nokhodchi, , Shaista Raja, Pryia Patel, and Kofi Asare-Addo. *The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery //Systems Bioimpacts.* - 2012. – V. 2. - №4. pp. 175–187.
36. Aeila, & Kumar, A. R., A. S. S. Sustained release matrix type drug delivery system: An overview. *World J Pharma pharm Sci.* – 2019. – V. 8. № 12. pp 470-80.
37. Allen, L.V.; Popavich, N.G.; Ansel, H.C. Solid oral modified release dosage forms and drug delivery systems, In; *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.* - 2006, 8th edition, BI publications. pp. 264-267.
38. Alshakka, M. A., Badullah, W. F., Alolayan, S. O., & Mahmoud, M. A. Prescribing patterns of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at outpatient departments of four hospitals. *Biomedical Research.* – 2018. – V. 29. № 19.
39. Al-Shidhani Zhang X, Donnan P, Bell S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology.* – 2017. № 18. 256 p.

40. Antoniou, K., Malamas, M. and Drosos, A.A. Clinical pharmacology of celecoxib, a COX-2 selective inhibitor. *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2007. – V. 8. - № 11. pp.1719-1732.
41. Arafat, M. Approaches to achieve an oral controlled release drug delivery system using polymers: a recent review. *Int J Pharm Pharm Sci*. – 2015. – V. 7. - № 7. pp 16-21.
42. Asian guideline on stability study of drug products. – FDA. – 2005. 37 p. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/wp-content/uploads/2021/03/ASEAN-Guidelines-on-Stability-of-Drug-Product-February-2005.pdf>.
43. Baboota, S., Shakeel, F., Ahuja, A., Ali, J. and Shafiq, S. Design, development and evaluation of novel nanoemulsion formulations for transdermal potential of celecoxib. *Acta pharmaceutica*. – 2007. – V. 57. - № 3. pp.315-332.
44. Babu, G.M.M., Shankar, V.G., Sankar, K.H., Seshasayana, A., Kumar, N.K. and Murthy, K.R. Development of dissolution medium for a poorly water soluble drug, celecoxib. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. – 2002. – V. 64. - № 6. p.588.
45. Bankar, V. H.; Gaikwad, P. D.; Pawar, S. P. Novel Sustained Release Drug Delivery System: Review. *International Journal of pharmaceutical Research and Development*. – 2012. – V. 3. - № 12. pp. 1-14.
46. Beales, I. L. Time to reappraise the therapeutic place of celecoxib. *Therapeutic advances in chronic disease*. – 2018. – V. 9. - № 5. pp. 107-110.
47. Bhangu, A., Singh, P., Fitzgerald, J. E. F., Slessor, A., & Tekkis, P. Postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of anastomotic leak: meta-analysis of clinical and experimental studies. *World journal of surgery*. – 2014. – V. 38. - № 9. pp. 2247-2257.
48. Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*, 114147. - 2020. pp. 36-91.

49. Biswas, B. K. et al. In vitro release kinetic study of esomeprazole magnesium from methocel K15M and methocel K100 LVCR matrix tablets. Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – V. 7. - № 1. pp. 39-45.
50. British Pharmacopoeia. – London.vol1. 2016.
51. Brune, K. and Hinz, B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. Scandinavian journal of rheumatology. – 2004. – V. 33. - № 1. pp.1-6.
52. Buer, J. K. Origins and impact of the term ‘NSAID’. Inflammopharmacology. – 2014. – V. 22. - № 5. pp. 263-267.
53. Celecoxib compositions - European Patent Office - EP 1049467 B1. Available at: URL:
<https://patentimages.storage.googleapis.com/1f/12/8b/0d155cbe051c78/EP1049467B1.pdf> (дата обращения – 09.10.2002).
54. Celecoxib compositions – Patent Pfizer company in USA No. RE44048. Available at: URL: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=793> (дата обращения – 04.03.2013).
55. Chen, Y.F., Jobanputra, P., Barton, P., Bryan, S., Fry-Smith, A., Harris, G. and Taylor, R.S. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (Etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. In NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library. – 2008. pp. 18-57.
56. Cooper, C., Chapurlat, R., Al-Daghri, N., Herrero-Beaumont, G., Bruyère, O., Rannou, F., ... & Reginster, J. Y. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say?. Drugs & aging. – 2019. – V. 36. - № 1. pp. 15-24.
57. COVID, N. M. O., & recommendation, T. NSAIDs as treatment for COVID-19. – 2021. pp. 3-6.
58. Cremophor EL Castor Oil. Technical information. BASF. June 2008.

59. Crofford, L. J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis research & therapy*. – 2013. – V. 15. - № 3. pp. 1-10.
60. Dannhardt, G. and Kiefer, W. Cyclooxygenase inhibitors—current status and future prospects. *European journal of medicinal chemistry*. – 2001. – V. 36. - № 2. pp.109-126.
61. DeWitt, D. L. Cox-2-selective inhibitors: the new super aspirins. *Molecular Pharmacology*. – 1999. – V. 55. - № 4. pp. 625-631.
62. Díaz-González, F., & Sánchez-Madrid, F. NSAIDs: learning new tricks from old drugs. *European journal of immunology*. – 2015. – V. 45. - № 3. pp. 679-686.
63. Ejikeme, P.M. Investigation of the physicochemical properties of microcrystalline cellulose from agricultural wastes I: orange mesocarp. *Cellulose*. – 2008. № 15. pp. 141–147.
64. Ferreira et al. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. – USA. – 1973. pp. 9-55.
65. Gong, L. et al. Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and genomics*. – 2012. – V. 22. - №. 4. pp. 310-318.
66. Gopal K, Rani V, Ganesh S, et al. Awareness of the adverse effects of NSAIDS among its buyers from community pharmacies. *Journal of pharmacy research*. – 2010. - № 3. pp. 2890-2893.
67. Hamed Barzeh, Bharani S. Sogali, Sepideh Shadvar. A Review on Extended Release Matrix Tablet //Pharmaceutical Research. Oct. - Dec. 2016. – V. 15. - № 4. pp. 147-151.
68. Hamed, R. and Omran, H. Development of dual–release pellets of the non-steroidal anti–inflammatory drug celecoxib. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2020. – № 55. pp.10-14.
69. Hamed, R., Al-Samydai, A., Al Baragthi, T., Tarawneh, O. and Sunoqrot, S. Influence of HPMC K100LV and Compritol® HD5 ATO on drug release and

- rheological behavior of HPMC K4M matrix tablets. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. – 2017. – V. 12. - № 1. pp.62-75.
70. Hasan, M. Y., Das, M., & Bener, A. Professional Advice and the Utilization of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs at Community Pharmacies in the United Arab Emirates. *International Quarterly of Community Health Education*. – 2003. – V. 21. - № 4. pp. 377-388.
71. Hermann, M. and Ruschitzka, F. Coxibs, non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Internal medicine journal*. – 2006. – V. 36. - № 5. pp.308-319.
72. Hermann, M., & Ruschitzka, F. Cardiovascular risk of cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of medicine*. – 2007. – V. 39. - № 1. pp. 18-27.
73. Электронный ресурс – Режим доступа:
http://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/arthritis_related_stats.htm.
74. Hu, P. J., Yu, J., Zeng, Z. R., Leung, W. K., Lin, H. L., Tang, B. D., ... & Sung, J. J. Y. Chemoprevention of gastric cancer by celecoxib in rats. *Gut*. – 2004. – V. 53. - № 2. pp. 195-200.
75. Ian A. Robertson, Tim D. Cabelka, Sandip B. Tiwari Applying Quality by Design for Extended Release Hydrophilic Matrix Tablets. *Pharmaceutical Technology*. – 2012. - V 36. - № 10. pp. 10-15.
76. Ismail, R. et al. Formulation and in vitro evaluation of once-daily methyldopa sustained release matrix tablets. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2015. – V. 8. - № 2. pp. 161-166.
77. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018. - № 392. pp. 1789-858.
78. James, H. P. et al. Smart polymers for the controlled delivery of drugs—a concise overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2014. – V. 4. - № 2. pp. 120-127.

79. Jamiu, M. O., Giwa, A., & Abu-Saeed, K. (2017). Assessment Of Pattern Of Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDS) Use Among Residents Of A North Central Nigerian City. *Assessment Of Pattern Of Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDS) Use Among Residents Of A North Central Nigerian City. Tropical Journal of Health Sciences.* – 2017. – V. 24. - № 4. pp. 1-4.
80. Jayanthi, B.; Manna, P. K.; Madhusudhan, S.; Mohanta, G.P.; Manavalan, R. Per Oral Extended Release Products -An Overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* – 2011. – V. 1. - № 2. pp. 50-55.
81. Jipkate, A.R.; Bonde, CH. G.; Jadhav, R.T. Formulation and evaluation of citicoline sustained release tablet. *Journal of pharmaceutical sciences and Research.* – 2011. – V. 3. - № 1. pp. 911-917.
82. Kaur, V., & Mehara, N. A. Review on: Importance of Superdisintegrants on Immediate Release Tablets. *International Journal of Research and Scientific Innovation.* – 2016. – V. 3. - № 2. pp. 39-43.
83. Kawamori, T., Rao, C.V., Seibert, K. and Reddy, B.S. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer research.* – 1998. – V. 58. - № 3. pp.409-412.
84. Kelleni, M. NSAIDs/Nitazoxanide/Azithromycin Immunomodulatory Protocol Used in Adults, Children and Pregnant COVID-19 Patients: An Egyptian Prospective Observational Study. - 2021. pp. 11-44.
85. Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, I., Kim, J. T., Kim, H., ... & Lee, J. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian journal of pharmaceutical sciences.* – 2014. – V. 9. - № 6. pp. 304-316.
86. Kim, E. S., Hong, W. K., Lee, J. J., Mao, L., Morice, R. C., Liu, D. D., ... & Kurie, J. M. Biological activity of celecoxib in the bronchial epithelium of current and former smokers. *Cancer prevention research.* – 2010. – V. 3. - № 2. pp. 148-159.
87. Kolliphor P 188 micro, Kolliphor P 407 micro. Technical information. BASF. May 2013. pp. 14-37.

88. Koseki, N. and Sano, A., Koken Co Ltd and Sumitomo Pharmaceuticals Co Ltd. Sustained release formulation. U.S. – 1999. Patent 5,922,356.
89. Krishnaiah Y.S.R. Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs // Journal of Bioequivalence & Bioavailability. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 028–036.
90. Laine, L., 2002, December. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. In Seminars in arthritis and rheumatism. – 2002. - Vol. 32, №. 3, pp. 25-32
91. Lange, B., Sohns, M., Tempero, J., & Elling, C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release formulation in the treatment of elderly patients with moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo-, and active-controlled trials. Current medical research and opinion. – 2018. – V. 34. - № 12. pp. 2113-2123.
92. Madhukar, G. A. et al. Optimization of Various Grades of HPMC for Development of Sustained Release Matrix Tablets of Theophylline. Asian Journal of Pharmacy and Technology. – 2017. – V. 7. - № 1. pp. 19-26.
93. Maharjan, S. et al. Formulation and Evaluation of sustained release Sodium Alginate beads of Indomethacin. Asian Journal of Pharmacy and Technology. – 2019. – V. 9. - № 3. pp. 165-172.
94. Mamidala, R. K.; Ramana, V.; Sandeep, G.; Lingam, M.; Gannu, R.; Yamsani, M. R. Factors Influencing the Design and Performance of Oral Sustained/Controlled Release Dosage Forms. India. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology. – 2009. – V. 2. - № 3. pp. 583-593.
95. Mandale, T. R. et al Development and validation of analytical method for simultaneous estimation of amlodipine besylate and celecoxib in pure and combined dosage form. Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2020. – V. 13. - № 9. pp. 4280-4284.

96. Masareddy, R., & Kendalakar, P. V. Effect of polymers as matrix system in formulation of sustained release theophylline matrix tablet. *Int. J Pharm. Pharmaceu. Sci.* – 2012. – V. 4. - № 4. pp. 409-414.
97. Mathur, N. et al. Evaluation of quality control parameters on various brands of paracetamol tablet formulation. *World J Pharm Pharmaceut Sci.* – 2015. – V. 4. - № 7. pp. 976–984.
98. Maund, E., McDaid, C., Rice, S., Wright, K., Jenkins, B., & Woolacott, N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *British journal of anaesthesia.* – 2011. – V. 106. - № 3. pp. 292-297.
99. Montrose, D. C., Zhou, X. K., McNally, E. M., Sue, E., Yantiss, R. K., Gross, S. S., ... & Dannenberg, A. J. Celecoxib alters the intestinal microbiota and metabolome in association with reducing polyp burden. *Cancer Prevention Research.* – 2016. – V. 9. - № 9. pp. 721-731.
100. Morgen, M., Bloom, C., Beyerinck, R., Bello, A., Song, W., Wilkinson, K., ... & Shamblin, S. Polymeric nanoparticles for increased oral bioavailability and rapid absorption using celecoxib as a model of a low-solubility, high-permeability drug. *Pharmaceutical research.* – 2012. – V. 29. - № 2. pp. 427-440.
101. Mostafavi, A. et al. Development of a prolonged-release gastroretentive tablet formulation of ciprofloxacin hydrochloride: Pharmacokinetic characterization in healthy human volunteers. *International journal of pharmaceutics.* – 2011; 409(1-2). pp. 128-136.
102. Noguchi, M., Kimoto, A., Kobayashi, S., Yoshino, T., Miyata, K. and Sasamata, M. Effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, on the pathophysiology of adjuvant arthritis in rat. *European journal of pharmacology.* – 2005; 513(3), pp.229-235.
103. Osafo, N., Agyare, C., Obiri, D. D., & Antwi, A. O. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.* – 2017. pp. 1-15.

104. Paarakh, M. P., Jose, P. A., Setty, C. M., & Christopher, G. P. Release kinetics—concepts and applications. *Int. J. Pharm. Res. Technol.* – 2018. – V. 8. - № 1. pp. 12-20.
105. Pal, A., Shenoy, S., Gautam, A., Munjal, S., Niu, J., Gopalakrishnan, M., & Gobburu, J. Pharmacokinetics of DFN-15, a novel oral solution of celecoxib, versus celecoxib 400-mg capsules: a randomized crossover study in fasting healthy volunteers. *Clinical drug investigation.* – 2017. – V. 37. - № 10. pp. 937-946.
106. Paulson, S. K. et al. Pharmacokinetics of celecoxib after oral administration in dogs and humans: effect of food and site of absorption. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* - 2001; 297(2). pp. 638-645.
107. Perez-Marcos, B. et al. Mechanical and drug-release properties of atenolol-carbomer hydrophilic matrix tablets. *Journal of controlled release.* - 1991; 17(3). pp. 267-276.
108. Pokharana, M., Vaishnav, R., Goyal, A., & Shrivastava, A. Stability testing guidelines of pharmaceutical products. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* – 2018. – V. 8. - № 2. pp. 169-175.
109. Prevalence of arthritis according to age, sex and socioeconomic status in six low and middle income countries: analysis of data from the World Health Organization study on global AGEing and adult health (SAGE) Wave 1. - 2017. pp. 4-9.
110. Primo, F.T. and Fröhlich, P.E. Celecoxib identification methods. *Acta Farmaceutica Bonaerense.* – 2005. – V. 24. - № 3. p.421.
111. Puljak, L., Marin, A., Vrdoljak, D., Markotic, F., Utrobicic, A. and Tugwell, P. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2017. - № 5.
112. Qi, X. et al. Floating tablets for controlled release of ofloxacin via compression coating of hydroxypropyl cellulose combined with effervescent agent. *International journal of pharmaceutics.* - 2015; 489(1-2). pp. 210-217.

113. Qiu, F., & Scrivens, G. (Eds.). Accelerated predictive stability (APS): fundamentals and pharmaceutical industry practices. Academic Press. - 2018. pp. 8-96.
114. Ravi, G. et al. Development and Evaluation of oral controlled release tablets of oxybutynin using various polymers. Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2020. –V. 13. - № 8. pp. 3854-3860.
115. Rostom, A., Dube, C., Wells, G.A., Tugwell, P., Welch, V., Jolicoeur, E., McGowan, J. and Lanus, A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane database of systematic reviews. – 2002. - № 4.
116. Saeio, K. et al. Factors influencing drug dissolution characteristic from hydrophilic polymer matrix tablet. Scientia Pharmaceutica. - 2007; 75(4). pp 147-164.
117. Saha, R. N. et al. Determination of celecoxib in pharmaceutical formulations using UV spectrophotometry and liquid chromatography. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2002; 28(3-4). pp. 741-751.
118. Salve, P. et al. Development and Evaluation of Sustained Release Dosage Form using Hydrophilic and Hydrophobic Materials. Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – V. 9. - № 5. pp. 481-489.
119. Sareen, R. et al. Meloxicam carbopol-based gels: characterization and evaluation. Current Drug Delivery. – 2011. – V. 8. - № 4. pp. 407-415.
120. Sawant, V. A. et al. In-Vitro Release Kinetic Study of Mosapride Citrate Dihydrate from Sustained Release Matrix Tablet Containing Two Different Viscosity Grades of HPMC. Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology. – 2009. – V. 1. - № 3. pp. 207-212.
121. Schönthal, A.H., 2006. Antitumor properties of dimethyl-celecoxib, a derivative of celecoxib that does not inhibit cyclooxygenase-2: implications for glioma therapy. Neurosurgical focus. – 2006. – V. 20. - № 4. p.E21.
122. Schuijt MP, Huntjens-Fleuren HW, de MM, Vollaard EJ. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. Br J Pharmacol 2009 July;157(6). pp. 931-4.

123. Sharif, S.I., Al-Shaqra, M., Hajjar, H., Shamout, A. and Wess, L. Patterns of drug prescribing in a hospital in Dubai, United Arab Emirates. *Libyan Journal of Medicine*. – 2008. – V. 3. - № 1. pp.10-12.
124. Shin, S. Safety of celecoxib versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in older patients with arthritis. *Journal of pain research*. – 2018. - № 11. p.3211.
125. Silverstein, F.E., Faich, G., Goldstein, J.L., Simon, L.S., Pincus, T., Whelton, A., Makuch, R., Eisen, G., Agrawal, N.M., Stenson, W.F. and Burr, A.M. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Jama*. – 2000; 284(10), pp.1247-1255.
126. Simon, L.S. Are the biologic and clinical effects of the COX-2-specific inhibitors an advance compared with the effects of traditional NSAIDs?. *Current opinion in rheumatology*. – 2000; 12(3), pp.163-170.
127. Srinivasu, M.K., Narayana, C.L., Rao, D.S. and Reddy, G.O. A validated LC method for the quantitative determination of celecoxib in pharmaceutical dosage forms and purity evaluation in bulk drugs. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2000; 22(6), pp.949-956.
128. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products- Draft for comment. – WHO. –. January 2017. 53 p. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/stblty-testing-APIsandFPPS-QAS17-694_12012017.pdf.
129. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking lowdose aspirin? *Lancet* 2007 December 22;370(9605). pp. 2138-51.
130. SUNHERE. Metolose. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.ingredientsonline.com/factory/anhui_sunhere_pharmaceutical_excipients_co_ltd (дата обращения 15.07.2020).
131. Technical information. Kolliphor™ P Grades. BASF. Март 2012. pp. 2-8.

132. Terse, P., & Mallya, R. Formulation and Evaluation of Celecoxib loaded colon Targeted Microsponges. Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science. - 2020; 10(2). pp. 73-78.
133. The Arab science pedia 2012.-URL: <https://www.arabsciencepedia.org/wiki/NSAID>.
134. The Impact of Musculoskeletal Disorders on Americans — Opportunities for Action http://www.boneandjointburden.org/docs/BMUS_ExecutiveSummary.-2016.-Bone_and_Joint_Initiative_USA.
135. The Syrian clinic 2020.-URL: <https://www.syrianclinic.com/component/content/article/121-the-musculoskeletal-system-drugs/1413-nsaids-.html>.
136. The Syrian Researchers 2019.-URL: <https://www.syr-res.com/subcat/22.html>.
137. The Ultra-medica pharmaceutical in Syria 2014-2020.-URL: <https://www.ultra-medica.org/index.php>.
138. Thimmasetty, J. et al. Solubility parameter estimation of celecoxib by current methods. Asian Journal of Research in Chemistry. – 2009. – V. 2. - № 2. pp. 188-195.
139. Tiwari, S.B. et al. Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. AAPS PharmSciTech. – 2003. - № 4. pp. 18–23.
140. Türkdönmez, E., & Terzi, M. NSAIDs medication for headache as the presenting symptom with migraine and COVID-19. Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2021; 38(4). pp. 645-648.
141. Ullah I. Himanshu K.S., Basuri T., Thakkar J.H., Patel C.A.. Recent advances in granulation technology// Int.J.Pharmsci.Rev. Res. – 2010. – V. 5. - № 3. pp. 8-15.
142. USP 39 – NF 34 – Vol 1(Validation of compendial procedures <1225>), Vol 2 (Celecoxib/Official Monographs), (2016) The United States Pharmacopeial Convention, USA.
143. USP 41 - NF 36 (2018) The United States Pharmacopeial Convention, USA.

144. Vimalson, D. C. Techniques to enhance solubility of hydrophobic drugs: an overview. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*: Free full text articles from *Asian J Pharm.* – 2016. – V. 10. - № 2.
145. VYAS, S.P. and ROOP, K.K. Controlled oral administration In; *Controlled Drug Delivery Concepts and Advances*, 1st edition, Vallabh Prakashan Publications, Delhi, 167, - 2002. pp. 3-12.
146. Wawryk-Gawda E, Chylinska-Wrzos P, Lis-Sochocka M, et al. Consumption and awareness of students about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr. Issues Pharm. Med Sci.* – 2014. - № 27. pp. 175-178.
147. Wells J. Pharmaceutical preformulation: The physiochemical properties of drug substances. In: Aulton ME, editor, *Pharmaceutics the science of dosage form design* London: Churchill Livingstone; - 2002. p. 247.
148. Werner, U., Werner, D., Pahl, A., Mundkowski, R., Gillich, M. and Brune, K. Investigation of the pharmacokinetics of celecoxib by liquid chromatography–mass spectrometry. *Biomedical Chromatography.* – 2002. – V. 16. - № 1. pp.56-60.
149. Wong, R. S. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in cancer prevention and cancer promotion. *Advances in pharmacological sciences.* - 2019. pp. 2-11.
150. Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging and disease.* – 2018. – V. 9. - № 1. p. 143.
151. World health organization (WHO). Musculoskeletal conditions. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions> (дата обращения – 08.02.2021) <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/musculoskeletal-conditions>.
152. Wynne H, Long A. Patient awareness of the adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 1996. - № 42. pp. 253-256.

153. Yilmaz H, Gürel S, Özdemir O. Turkish patients with osteoarthritis: Their awareness of the side effects of NSAIDs. *Turk J Gastroenterol.* – 2005. - № 16. pp. 89-92.
154. Zarghi, A. and Arfaei, S. Selective COX-2 inhibitors: a review of their structure-activity relationships. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR.* – 2011; 10(4), p.655.
155. Zarghi, A., Shafaati, A., Foroutan, S.M. and Khoddam, A. Simple and rapid high-performance liquid chromatographic method for determination of celecoxib in plasma using UV detection: application in pharmacokinetic studies. *Journal of Chromatography B.* – 2006; 835(1-2). pp.100-104.
156. Zhang, J., Yang, W. et al. Hydroxypropyl methylcellulose-based controlled release dosage by melt extrusion and 3D printing: Structure and drug release correlation. *Carbohydrate polymers.* – 2017; № 177. pp. 49-57.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Компания LEM pharma (фармацевтическая компания) (СИРИЯ)

Tel 0337676765 Fax 0337677780 Website www.lempharma.com

Акт внедрения

Предмет внедрения: составы и технология препаратов целекоксиба (таблетки немедленного высвобождения, таблетки контролируемого высвобождения).

Авторы (разработчики): аспирант кафедры ОФиБМТ Алходри Ахмед, доктор фарм. наук, доцент Суслина С.Н.

Где внедрено: учебно-производственный участок лаборатории промышленной фармацевтической технологии компании LEM pharma.

Срок внедрения: июль 2020г.

Цель внедрения: воспроизвести технологию лабораторной разработки таблеток целекоксиба 200 мг с немедленным и контролируемым высвобождением.

Результаты внедрения: разработанные на кафедре ОФиБМТ, РУДН составы и технология получения препаратов: Целекоксиб таблетки немедленного высвобождения, Целекоксиб таблетки контролируемого высвобождения успешно прошли апробацию. Разработанные составы воспроизводимы, процессы получения технологичны и могут быть приняты для дальнейшего масштабирования.

Эффективность и значимость внедрения: таблетки целекоксиба обеспечивающие различные модификации высвобождения действующего вещества предназначены для обеспечения населения отечественными эффективными и безопасными препаратами противовоспалительного действия.

Дата 12/04/2023г

Директор LEM pharma

Проб. Др. Рамез. Густом



ПРИЛОЖЕНИЕ 2
Титульный лист проекта НД

«Целекоксиб, таблетки немедленного высвобождения»

СОГЛАСОВАН

(наименование уполномоченного
органа государства признания)

(Ф.И.О., должность, подпись)

« ____ » _____ 20 __ г.
М.П.

УТВЕРЖДЕН

(наименование уполномоченного
органа референтного государства)

(Ф.И.О., должность, подпись)

« ____ » _____ 20 __ г.
М.П.

СОГЛАСОВАН

(наименование заявителя или
уполномоченного юридического
лица)

(Ф.И.О., должность, подпись)

« ____ » _____ 20 __ г.
М.П.

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Торговое наименование лекарственного препарата: **Целекоксиб**

Международное непатентованное наименование: **Целекоксиб**

Лекарственная форма: **таблетки немедленного высвобождения с риской**

Дозировка: **200 мг**

Держатель регистрационного удостоверения: _____

Номер и дата нормативного документа: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ 3
Титульный лист проекта НД

«Целекоксиб, таблетки контролируемого высвобождения»

СОГЛАСОВАН

УТВЕРЖДЕН

 (наименование уполномоченного
 органа государства признания)

 (наименование уполномоченного
 органа референтного государства)

 (Ф.И.О., должность, подпись)

 (Ф.И.О., должность, подпись)

« ____ » _____ 20 __ г.

« ____ » _____ 20 __ г.

М.П.

М.П.

СОГЛАСОВАН

 (наименование заявителя или
 уполномоченного юридического
 лица)

 (Ф.И.О., должность, подпись)

« ____ » _____ 20 __ г.

М.П.

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Торговое наименование лекарственного препарата: **Целекоксиб**

Международное непатентованное наименование: **Целекоксиб**

Лекарственная форма: **таблетки контролируемого высвобождения**

Дозировка: **200 мг**

Держатель регистрационного удостоверения: _____

Номер и дата нормативного документа: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

**Титульный лист проекта лабораторного регламента на производство
«Целекоксиб, таблетки немедленного высвобождения»**

Конфиденциальность гарантируется получателем информации
Для служебного пользования, экз. 1

УТВЕРЖДАЮ

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство

**«Целекоксиб, таблетки немедленного высвобождения»
ЛР № 2021**

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

**Титульный лист проекта лабораторного регламента на
производство «Целекоксиб, таблетки контролируемого высвобождения»**

Конфиденциальность гарантируется получателем информации
Для служебного пользования, экз. 1

УТВЕРЖДАЮ

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство

«Целекоксиб, таблетки контролируемого высвобождения»

ЛР № 2021

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Акт о внедрении

«УТВЕРЖДАЮ»
Первый проректор -
проректор по образовательной деятельности РУДН

Эбзева Ю.Н.



2023 г.

А К Т

об использовании в учебном процессе
обзора научной информации и экспериментальных данных

Автор предложения: Алходри Ахмед (Сирия), аспирант кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии РУДН.

Источник предложения: опубликованные в печати фрагменты диссертационной работы на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук «РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЦЕЛЕКОКСИБА НЕМЕДЛЕННОГО И КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

Объект внедрения: методические и справочные материалы по фармацевтической разработке твердых дозированных лекарственных форм на примере Целекоксиба, препарата из группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

Содержание внедрения:

Методические материалы содержат: образец аналитического обзора по медико-социальному и фармако-экономическому обоснованию актуальности фармацевтической разработки новых лекарственных форм на примере нестероидного противовоспалительного средства – целекоксиб; проекты нормативных документов на лекарственный препарат в форме таблеток модифицированного высвобождения.

Справочные материалы включают: обзор современных фармацевтических технологий и вспомогательных фармацевтических субстанций по получению лекарственных форм, обеспечивающих различные варианты модификации высвобождения действующего вещества; примеры обработки и представления первичных данных по разработке состава, а также сравнительной биофармацевтической оценке по показателю Растворимость для составов с немедленным и контролируемым высвобождением действующего вещества на примере гранул и таблеток целекоксиба.

Предложение используется на кафедре общей фармацевтической и биомедицинской технологии РУДН, внедрено в учебный процесс для обучающихся специальности Фармация по дисциплинам Фармацевтическая технология, Частная фармацевтическая технология, Биофармация и магистратуры Разработка и получение лекарственных средств по дисциплине Основы фармацевтической разработки.

доцент, доктор фармацевтических наук
Заведующая кафедрой
Общей фармацевтической и биомедицинской технологии
Медицинского института РУДН

С.Н.Сулина