

На правах рукописи

Алходри Ахмед

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

Специальность: 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2023

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Суслина Светлана Николаевна

доктор фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Краснюк Иван Иванович мл.

доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина

Алексеев Константин Викторович

доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Зукосова», главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм

Полковникова Юлия Александровна

кандидат фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, фармацевтический факультет

Защита состоится «26» июня 2023 года в _____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.020 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Электронная версия диссертации, автореферат и объявление о защите диссертации размещены на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования РФ (<https://vak.minobrnauki.gov.ru>) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet>

Автореферат разослан «26» мая 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.020

доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Дорофеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 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,

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.

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 риской, 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Литературный обзор

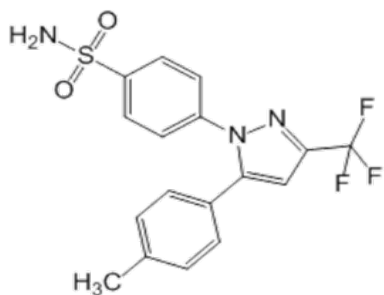
На основании анализа научных публикаций и официальных данных установлено, что в Сирии ежегодно около 20 миллионов упаковок НПВС отпускаются по рецепту врача, а 70 миллионов – продаются без рецепта, при этом точные годовые показатели их использования до настоящего времени не опубликованы. Также известно, что использование НПВС увеличивается с возрастом, от 10% до 40% пожилого населения (старше 65 лет) используют НПВС каждый день. Выявлено, что 74% всех НПВС в Сирии применяется в виде таблеток. Среди НПВС наиболее часто в Арабских странах назначают Целекоксиб, Диклофенак и Ибупрофен. Таким образом можно констатировать необходимость разработки и создания доступных современных НПВС для населения Сирии.

Проведенный анализ официальной информации показал, что зарегистрированные препараты целекоксиба для приема внутрь представлены капсулами и одним наименованием таблеток в дозировках до 50 до 400 мг. Целесообразность разработки таблеток целекоксиба обусловлена отсутствием достаточного ассортимента препаратов в виде таблеток, как более технологичной лекарственной формы, которой отдается наибольшее предпочтение потребителями НПВС в Сирии. Разработка таблеток немедленного высвобождения обусловлена необходимостью обеспечить быстрое снятие боли. Повышение безопасности лечения возможно за счет уменьшения принимаемой дозы путем деления таблетки немедленного высвобождения с риской пополам. Для снижения кратности приема и повышения безопасности при использовании целекоксиба целесообразна разработка таблеток контролируемого высвобождения что обеспечит поддержание концентрации действующего веществ в терапевтическом коридоре. Проведенный анализ научных публикаций и официальной

информации свидетельствует об актуальности инициированной темы по созданию таблеток целекоксиба с немедленным и контролируемым высвобождением действующего вещества.

Глава 2. Материалы и методы

Действующее вещество - целекоксиб (4-[5-(4-Метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил] бензолсульфонамид), молекулярная масса 381,38. Субстанция целекоксиба и стандартный образец целекоксиба CAS 169590-42-5 (Chemfine chemicals, Индия).



Вспомогательные вещества (ВВ): гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) –к100м (Hypromellose[®] к100м/2208 - SUNHERE), этилцеллюлоза (ЭЦ) -10cps (Ethyl cellulose[®] - Chemist Group), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) высокой вязкости (NISSO HPC-H[®] - Nippon Soda), ГПМЦ –Е6 (Hypromellose[®] Е6/2910 - Farmasino), карбопол-940 (Carbomed 940[®] - medulla), авицел -102 (Comprecel[®] - MINGTAI), карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) (Tylose[®] - Vega), поливинилпиролон (ПВП) –к30 (Повидон[®] - Farmasino), натрия лаурил сульфат (SLS) (Kolliphor[®] SLS Fine - BASF), твин 80 (Kolliphor[®] PS 80 - BASF), кремофор ЭЛ (Cremophor[®] EL - BASF), лактоза моногидрат (PHARMATOSE[®] 200M - DFE pharma), стеарат магния (Palmstar MGST[®] - GREVEN).

Методы и оборудование. Технологические характеристики сыпучих материалов и таблеток определяли на приборах фирмы Erweka (Германия): насыпная плотность - SVM 222, тестер угла естественного откоса, истираемость таблеток - TAR 220, прочность на раздавливание - ТВН 125, распадаемость - ZT 222 (в кислой среде pH 1,2, в щелочной среде pH 7,4), высвобождение действующего вещества - DT600 (скорость вращения 50 об / мин при 37± 0,5 °С, в кислой среде (pH 1,2) - 2 часа и в щелочной среде (pH 7,4), объём среды 900 мл. Фракционный состав сыпучих материалов определяли с помощью установки для ситового анализа EMS-8 (Китай), влажность оценивали на влагомере Sartorius MA35 (Япония), высоту таблеток определяли с помощью Gage-7313 (Mitutoyo, Китай), однородность массы изучали с помощью весов UniBloc Sartorius TE1502S (Япония).

Грануляцию проводили вручную с помощью сита 600 µm (Electro pharma, Китай), сушку гранулятов осуществляли в лабораторной печи JSON-050 (JSR, Корея), таблетки получали на однопуансонном таблеточном прессе AR-402 GmbH диаметром 14 мм (Erweka, Германия).

Количественное содержание целекоксиба в таблетках определяли методом ВЭЖХ. Оценку высвобождения целекоксиба и однородность его содержания в таблетках осуществляли на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония). Определение органических остаточных растворителей (ООР) проведено с помощью газового анализатора Agilent 6850 (Германия).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы MS office Exsel 2016.

Глава 3. Фармацевтико-технологические исследования субстанции целекоксиба

Для оценки параметров высвобождения целекоксиба из экспериментальных образцов таблеток с немедленным и контролируемым высвобождением разработана и валидирована рабочая методика его количественного определения методом УФ-СФМ. Спектр поглощения целекоксиба представлен на рисунке 1.

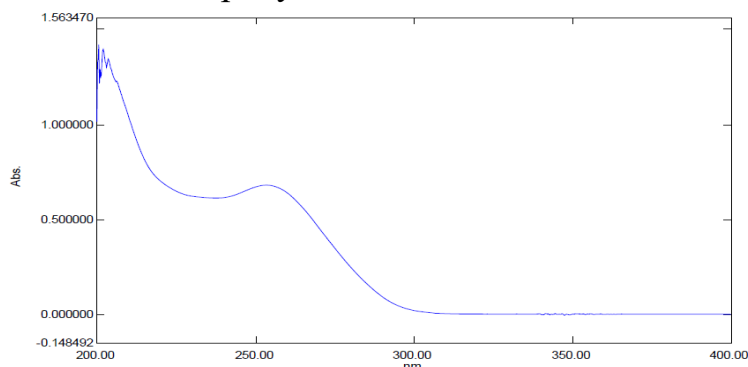


Рисунок 1 – Спектр поглощения 0,008% раствора целекоксиба в 95% спирте
 Источник: составлено автором

Установлено, что спектры растворов целекоксиба в 95 % спирте имеют максимум поглощения в диапазоне длин волн от 200 до 400 нм при 252 ± 3 нм.

Таблица 1 – Результаты технологических характеристик целекоксиба

Показатель		Результат определения				
Влагосодержание, %		$2,21 \pm 0,04$				
Насыпная плотность до уплотнения, г/см ³		$0,5531 \pm 0,0111$				
Насыпная плотность после уплотнения, г/см ³		$0,701 \pm 0,011$				
Угол естественного откоса, °		$41,53 \pm 1,99$				
Индекс Хауснера (индекс сыпучести)		$1,267 \pm 0,008$				
Индекс Карра (Индекс прессируемости), %		$21,101 \pm 0,5074$				
Фракционный состав, %						
Размер фракции, мкм	0-90	90-150	150-180	180-250	250-500	500-850
Содержание, %	5,96	71,69	17,81	4,48	0	0
Плотность распределения	0,00066	0,0238	0,00296	0,00064	0	0

Источник: составлено автором

Из таблицы 1 видно, что технологические характеристики целекоксиба не удовлетворительны, и для получения таблеток проведен подбор вспомогательных веществ, улучшающих технологические свойства порошковой массы.

Для повышения растворимости целекоксиба и обеспечения его фармацевтической доступности из таблеток изучено влияние солюбилизаторов из наиболее часто используемых для этой цели веществ -

натрия лаурил сульфат (SLS), твин 80, кремофор ЭЛ. Эксперимент проведен в фосфатном буфере объемом 900 мл (рН 7,4) при перемешивании лопастной мешалкой со скоростью 50 ± 2 об/мин и температуре $37 \pm 0,5$ °С, результаты приведены на рисунке 2.

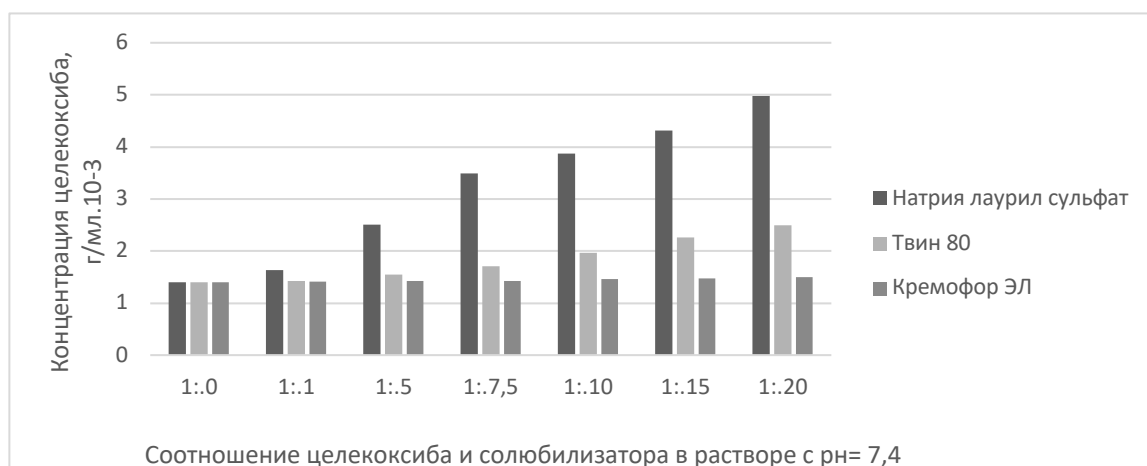


Рисунок 2 – Зависимость растворимости целекоксиба в фосфатном буфере (рН 7,4) от соотношения целекоксиба и солицилизаторов в растворе в течение 1 часа

Источник: составлено автором

Концентрацию растворившегося целекоксиба определяли через 1 час и 8 часов от начала опыта с помощью разработанной и валидированной рабочей методики при длине волны 252 ± 3 нм.

Полученные результаты позволили выбрать в качестве солицилизатора целекоксиба натрия лаурил сульфат для разработки таблеток с немедленным и контролируемым высвобождением.

Глава 4. Разработка таблеток целекоксиба немедленного высвобождения

Для разработки состава таблеток, обеспечивающих немедленное высвобождение целекоксиба выбраны различные марки вспомогательных веществ, перечисленные в главе 2. Составы экспериментальных образцов для разработки таблеток целекоксиба немедленного высвобождения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – 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
SLS	40	40	40	40	40	40
ПВП-к30	16	16	30	30	45	58
Лактоза моногидрат	264	160	240	210	220	172
Стеарат магния	20	20	20	20	20	20
Масса состава	600	600	600	600	600	600

Источник: составлено автором

Определение технологических характеристик образцов таблеточных масс для немедленного высвобождения целекоксиба позволило исключить составы 2, 3, 5 в связи с тем, что значения прочности на сжатие и истираемость не соответствовали требованиям ГФ.

По результатам оценки технологических характеристик гранулятов для получения таблеток немедленного высвобождения целекоксиба выбран состав 1 – в таблице 3 приведены его технологические характеристики, оцениваемые как приемлемые для получения таблеток.

Таблица 3 – Технологические характеристики таблеточной массы состава 1 немедленного высвобождения целекоксиба

Показатель	Значение					
Влажность, %	2,76± 0,12					
Объемная плотность, г/см ³	0,586± 0,0014					
Плотность утряски, г/см ³	0,667± 0,0017					
Коэффициент Хауснера	1,13± 0,0002					
Индекс Карра, %	12,15± 0,018					
Угол естественного откоса, °	31,88± 1,08					
Фракционный состав, %						
Размер фракции, мкм	0-90	90-150	150-180	180-250	250-500	500-850
Содержание, %	1,13	2,19	3,22	31,5	56,61	5,34

Источник: составлено автором

На рисунке 3 показана способность выбранного состава обеспечивать фармацевтическую доступность более 75 % целекоксиба в течение 30 минут, то есть – немедленное высвобождение.

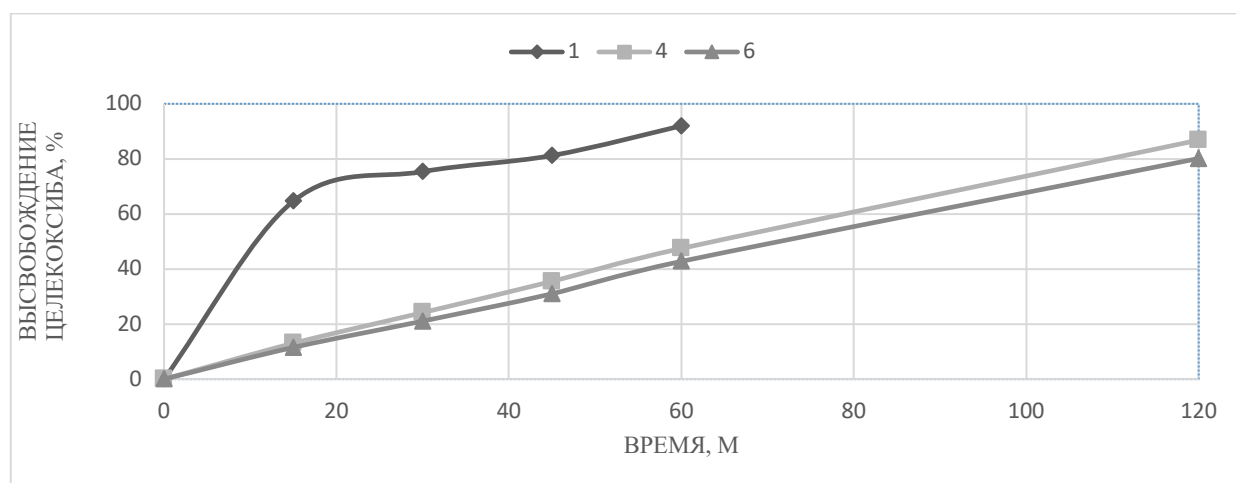


Рисунок 3 – Кинетика высвобождения таблеток целекоксиба немедленного высвобождения

Источник: составлено автором

Высвобождение целекоксиба (состав 1) более 60 % в течение 15 минут свидетельствует о высокой степени фармацевтической доступности действующего вещества.

Для улучшения соблюдения режима лечения при назначении целекоксиба необходимо обеспечить возможность как немедленного эффекта для снятия боли, так продолжительного действия за счет его контролируемого высвобождения и сокращения общей дозы препарата.

Глава 5. Разработка таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения

Экспериментальные составы образцов таблеточных масс для разработки таблеток, обеспечивающих контролируемое высвобождение целекоксиба представлены в таблице 4.

Таблица 4 – 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 – κ100м	120	90	100						150	
ГПЦ – high						150	100	100		
ЭЦ -10cps		60			100			60		
КМЦ			40				40			
Карбопол-940				90						
ГПМЦ –Е6										180
SLS	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
ПВП-к30	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Стеарат магния	20	20	20	20	20	20	20	20	25	25
Масса состава, мг	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600

Источник: составлено автором

Оценка технологических характеристик и фармакокинетических параметров образцов таблеточных масс контролируемого высвобождения целекоксиба позволила исключить составы 6, 7, 8 в связи с не технологичностью грануляции и таблетирования, а также низкой фармацевтической доступностью действующего вещества.

Профили высвобождения перспективных составов целекоксиба представлены на рисунке 4.

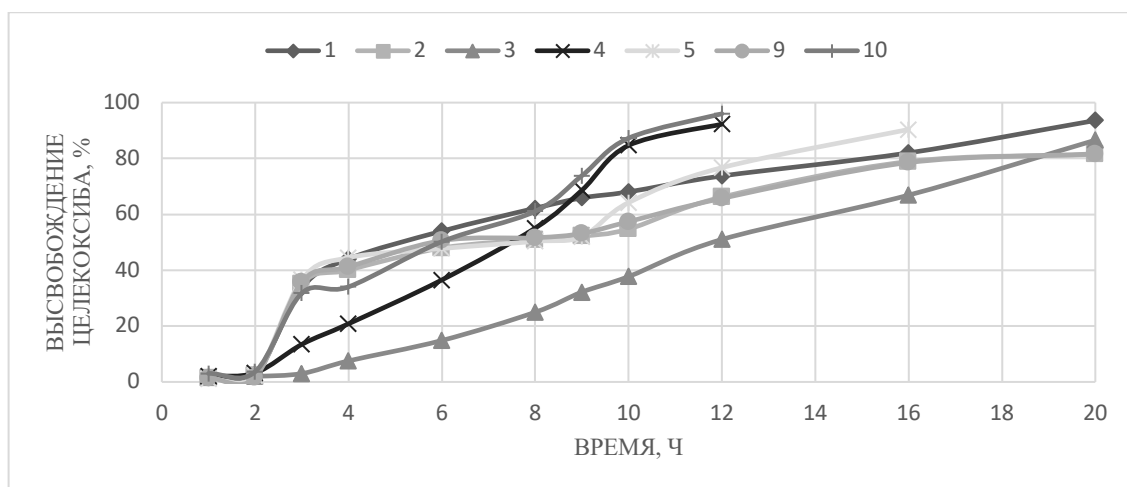


Рисунок 4 – Кинетика высвобождения составов целекоксиба с контролируемым высвобождением

Источник: составлено автором

Составы 2 и 3 приемлемы по полноте высвобождения целекоксиба (около 81%, 86% в течение 20 часов соответственно), однако по кинетике высвобождения не соответствовали фармакопейным требованиям. Так состав 2 высвободил примерно 50% действующего вещества в течение 8 часов, а состав 3 высвободил порядка 3%, 15%, 25% в течение 3, 6, 8 часов соответственно. Составы 4 и 5 высвобождают 92% и 76% целекоксиба соответственно в течение 12 часов, что недостаточно для поставленной цели фармацевтической разработки. Следует отметить, что составы 2, 3, 4, 5 имеют перспективу дальнейшего исследования для получения иных лекарственных форм модифицированного высвобождения целекоксиба.

Таким образом, из составов контролируемого высвобождения 1, 9 и 10 был выбран состав 1 по совокупности всех исследуемых технологических характеристик, профилю высвобождения фармацевтической субстанции и в максимальной степени соответствующий требованиям ГФ XIV. Технологические характеристики образца таблеточной массы 1 представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Технологические характеристики таблеточной массы целекоксиба с контролируемым высвобождением

Показатель	Значение					
Влажность, %	2,82 ± 0,12					
Объемная плотность, г/см ³	0,561 ± 0,0001					
Плотность утряски, г/см ³	0,665 ± 0,0002					
Коэффициент Хауснера	1,18 ± 0,0007					
Индекс Карра, %	15,65 ± 0,051					
Угол естественного откоса, °	32,15 ± 1,04					
Фракционный состав, %						
Размер фракции, мкм	0-90	90-150	150-180	180-250	250-500	500-850
Содержание, %	6,93	1,91	2,75	33,97	40,06	14,36

Источник: составлено автором

Достиженные технологические характеристики по своим значениям приемлемы для получения таблеток.

Для получения таблеток целекоксиба предложена технология с предварительной влажной грануляцией. Поскольку целекоксиб легко растворим в спиртах, в качестве гранулирующего агента исследовали возможность применения изопропилового спирта (99%). Как видно из результатов разработки составов таблеток целекоксиба с немедленным и контролируемым высвобождением действующего вещества использование изопропанола в качестве гранулирующего агента обеспечивает удовлетворительные технологические характеристики, постоянство формы и размеров и лучшую однородность содержания. Для контроля безопасности разработанных таблеток введен показатель качества «Остаточные органические растворители». Безопасность производства с использованием изопропанола подтверждена на предприятии, планирующем выпуск разработанных таблеток.

Технология получения таблеток целекоксиба состоит из следующих основных стадий: подготовка активного ингредиента, взвешивание, измельчение и просеивание ЛС и ВВ, смешивание лекарственных и вспомогательных веществ, влажное гранулирование, сушка гранулятов, сухое гранулирование, опудривание гранулятов, добавление скользящего вещества, таблетирование, обеспыливание таблеток, упаковка.

Для стандартизации качества таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения обоснована номенклатура и нормы показателей качества в соответствии с требованиями ГФ. Разработаны проекты НД, разделы спецификации для НД представлены в обобщенной таблице 6.

Таблица 6 – Спецификации показателей качества разработанных таблеток

<i>Показатели</i>	<i>Метод / НД</i>	<i>Нормы показателей для таблеток</i>	
		<i>Немедленного высвобождения</i>	<i>Контролируемого высвобождения</i>
Описание	Визуально	Таблетки белого цвета с риской	таблетки белого цвета
Потеря в массе при высушивании	Гравиметрия	Не более 5 %	
Высота, мм	прибор Gage 7313 «Mitutoyo»	Не более 4,95 мм	
Однородность дозирования	ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования»,	$AV \leq 15$	
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	
Однородность массы	ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм»,	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 определение	целекоксиб ВЭЖХ	95 – 105 %	
Распадаемость	ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки»	Не более 15 минут	-

Продолжение таблицы 6

Микробиологическая чистота	ОФС «Микробиологическая чистота»	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)	
Растворение	ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм дозированных»	Высвобожденное количество более 75% (Q) за 30 минут в щелочной среде	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%
Остаточные органические растворители	ОФС.42-0004-01 «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	
Упаковка	В пластиковых банках с круглыми крышками		
Маркировка	В соответствии с НД		
Хранение	В защищенном от света месте при температуре от 15 °С до 25 °С.		
Срок годности	2 года		

Источник: составлено автором

Для установления срока годности разработанных таблеток целекоксиба проведено изучение их стабильности в условиях ускоренного старения при температуре $+40 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и влажности $75 \pm 2\%$.

Результаты определения стабильности по показателям качества таблеток целекоксиба немедленного высвобождения представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Определение стабильности по показателям качества таблеток целекоксиба немедленного высвобождения в условиях ускоренного старения

Показатели качества по проекту НД и норма	Результаты	
	Начало хранения 01.12.2020	Через 6 месяцев 01.06.2021
Визуальный тест Таблетки белого цвета с риской	Соответствует	Соответствует
Высота, мм Не более 4,95 мм	$4,75 \pm 0,113$	Без изменения
Потеря в массе при высушивании, % Не более 5 %	$2,76 \pm 0,12$	$2,78 \pm 0,21$
Подлинность 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

Продолжение таблицы 7

ВЭЖХ - Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца		Соответствует	Соответствует
Однородность массы	Средняя масса, мг 570 – 630 мг	601,35 ± 8,89 Соответствует	602,41 ± 7,88 Соответствует
	Наибольшее отклонение массы таблеток от средней массы, ±5%	3,1 соответствует	1,42 соответствует
Однородность дозирования для 10 таблеток	Содержание целекоксиба, %	102,44 ± 2,09 Соответствует	101,88 ± 2,6 Соответствует
	Приемочное значение (AV) 0 – 15	5,95 Соответствует	6,62 Соответствует
Количественное определение, 95 – 105 %		102,4 Соответствует	101,91 Соответствует
Прочность на раздавливание, Не менее 4 кг / см ²		5,81 ± 0,42 Соответствует	5,79 ± 0,42 Соответствует
Прочность на истирание, % Не более 1 %		0,60 Соответствует	0,63 Соответствует
Микробиологическая чистота Категория 3А		Соответствует	Соответствует
Распадаемость, минут Не более 15 минут		4,35 ± 0,42 Соответствует	4,23 ± 0,37 Соответствует
Растворение, % Высвобожденное количество более 75% (Q) за 30 минут в щелочной среде		45 мин – 81,22 60 мин – 92,007 Соответствует	45 мин – 80,91 60 мин – 91,66 Соответствует
Остаточные органические растворители (ООР), ppm Изопропанол, этанол и ацетон не более 5000 ppm. Метанол не более 3000 ppm. Ацетонитрил не более 400 ppm.		ООР Отсутствуют	Изопропанол 2877,08 Этанол 2850,9 Ацетон 2713,11 Метанол 1226,66 Ацетонитрил 255,21 Соответствует

Источник: составлено автором

Результаты исследования по изучению стабильности по показателям качества в условиях ускоренного старения таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты определения стабильности по показателям качества таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения в условиях ускоренного старения

Показатели качества по проекту НД		Результат определения	
		Начало хранения 01.12.2020	Через 6 месяцев 01.06.2021
Описание Таблетки белого цвета		Таблетки белого цвета	Без изменения
Высота, мм Не более 4,95		4,62 ± 0,03	Без изменения
Потеря в массе при высушивании, % Не более 5%		2,82 ± 0,12 Соответствует	2,85 ± 0,07 Соответствует
Подлинность 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		Соответствует	Соответствует
Однородность массы	Средняя масса, 570 – 630 мг	596,65 ± 10,99 Соответствует	605 ± 6,78 Соответствует
	Наибольшее отклонение массы таблеток от средней массы состава, ±5 %	3,51 Соответствует	2,80 Соответствует
Однородность дозирования для 10 таблеток	Содержание целекоксиба, %	99,47 ± 1,8 Соответствует	99,41 ± 1,77 Соответствует
	Приемочное значение 0 – 15 (AV)	4,32 Соответствует	4,24 Соответствует
Количественное определение, % 95 – 105 %		99,52 Соответствует	100,44 Соответствует
Прочность на раздавливание, кг / см ² Не менее 4 кг/см ²		11,02 ± 0,62 Соответствует	11,01 ± 0,55 Соответствует
Прочность на истирание, % Не более 1 %		0,91 Соответствует	0,92 Соответствует
Микробиологическая чистота Категория 3А		Соответствует	Соответствует
Остаточные органические растворители (ООР), ppm Изопропанол, этанол и ацетон не более 5000 Метанол не более 3000 Ацетонитрил не более 400		-	Изопропанол 2877,08 Этанол 2850,9 Ацетон 2713,11 Метанол 1226,66 Ацетонитрил 255,21 Соответствует
Распадаемость, минут Не менее 15 минут		23,29 ± 0,27 Соответствует	22,56 ± 0,49 Соответствует
Растворение, % 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%		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

Источник: составлено автором

Результаты определения стабильности таблеток целекоксиба немедленного высвобождения и таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения по показателям качества позволили установить срок годности 2 года в пластиковых банках с навинчивающимися крышками.

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.

Публикации по теме диссертационного исследования

1. Научные статьи, опубликованные в журналах, индексируемых в международных базах научного цитирования:

1. Alkhodri, A. Preparation, evaluation and development celecoxib prolonged release (PR) tablets by using cellulose polyacrylic acid – based polymers. / **A. Alkhodri**, S.N. Suslina // Research journal of pharmacy and technology - SCOPUS. - 2022. - vol.15, № 4. - С. 1727-1731.
2. Алходри, А. Разработка гранул целекоксиба для получения капсул и таблеток пролонгированного высвобождения./ **А. Алходри**, С.Н. Суслина // Разработка и регистрация лекарственных средств - SCOPUS. - 2022. - Т.11, № 1. - С. 58 - 63.

2. Научные статьи, опубликованные в научных журналах из списка ВАК РФ (приравнивается к перечню РУДН до 01.08.2022):

3. Алходри, А. Особенности и анализ современных проблем применения нестероидных противовоспалительных препаратов в Арабских странах/Ахмед Алходри, А. Н. Ибрагимова, С. Н. Суслина// Фармация - ВАК. – 2021. – Т.70, № 4. - С. 32-36.
4. Алходри, А. Разработка и валидация методики количественного определения целекоксиба в таблетках методом УФ-спектрофотометрии. / **А. Алходри**, Е.Ю. Александрова, С.Н. Суслина // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств - ВАК. – 2022. – Т.35, №1. - С. 13-20.

3. Работы в иных изданиях

5. Алходри А. Изучение стабильности таблеток целекоксиба 200 мг и таблеток целекоксиба 200 мг пролонгированного высвобождения по показателям качества в процессе хранения. / **Алходри А.**, Суслина С.Н. // Фармацевтическое дело и технология лекарств – сборник журналов панорама.- № 1. - 2022. - С. 42-48.
6. Алходри, А. Получение таблеток с модифицированным высвобождением целекоксиба. / **А. Алходри**, С.Н. Суслина // В сборнике научных трудов по итогам: Международной научно-практической конференции -Разработка лекарственных средств - традиции и перспективы. – Томск.– 2021.– С12.
7. Алходри, А. Разработка перспективных твёрдых лекарственных форм целекоксиба. / **Алходри А.**, Суслина С.Н. // В сборнике: Материалы Международной научной конференции- ТГМУ имени Абуали ибни Сино 2021.-Таджикистан. –Т.2. - 2021. - С. 677.

АЛХОДРИ АХМЕД
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК
ЦЕЛЕКОКСИБА НЕМЕДЛЕННОГО И КОНТРОЛИРУЕМОГО
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

Обоснована целесообразность создания таблетированных форм цефекоксиба для повышения комплаентности лечения. Изучены технологические характеристики фармацевтической субстанции цефекоксиба и доказана целесообразность использования натрия лаурил сульфата в качестве солюбилизатора. Разработан состав таблеток немедленного высвобождения цефекоксиба 200 мг с риской для быстрого воздействия и возможности уменьшения дозы. Разработан состав таблеток цефекоксиба с контролируемым высвобождением для снижения риска побочных эффектов. Определены показатели качества и срок годности разработанных таблеток цефекоксиба в соответствии с фармакопейными требованиями.

ALKHODRI AHMED
DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND
TECHNOLOGY OF IMMEDIATELY AND CONTROLLED RELEASE
CELECOXIB TABLETS

The expediency of preparing tablet forms of celecoxib to improve treatment compliance was substantiated. The technological characteristics of the pharmaceutical substance of celecoxib were studied, and the expediency of using sodium lauryl sulfate as a solubilizer was proved. A formulation of celecoxib 200 mg tablets immediately release with the risk has been developed for rapid onset and possibility of dose reduction. A controlled release formulation of celecoxib tablets has been developed to reduce the risk of side effects. The quality indicators and shelf life of the developed celecoxib tablets were determined in accordance with pharmacopoeial requirements.