

РАЗРАБОТКА НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НАПРОКСЕНА

DOI: 10.17691/stm2017.9.4.23

УДК 615.014.2:615.453.3:615.276

Поступила 18.10.2016 г.



Ю.Е. Лебедева, аспирант фармацевтического факультета¹;
Э.Р. Валеева, аспирант фармацевтического факультета¹;
П.Г. Заболотная, директор по развитию²;
Ж.М. Козлова, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, 119992, ул. Малая Трубецкая, 8/2;

²ООО «МФПСтандарт», Москва, 115682, ул. Шипиловская, 64, стр. 1, офис 147

Цель исследования — создание новой лекарственной формы препарата напроксена в виде гранул для быстрого растворения в ротовой полости, разработка их оптимального состава и технологии изготовления.

Материалы и методы. Действующее вещество: субстанция напроксена; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, маннитол 100 SD (наполнители), поливинилпирролидон Коллидон CL (супердезинтегрант), натрия гидрокарбонат и кислота лимонная (газообразующие компоненты).

Для получения гранул использовали влагоактивизированную грануляцию с последующим добавлением лимонной кислоты. В качестве гранулирующей жидкости выступал спирт в различных концентрациях: 5, 10, 20 и 30%.

Результаты. Разработаны состав новой лекарственной формы напроксена — гранул для растворения в ротовой полости, а также технология их получения. Экспериментально установлено, что гранулы, в получении которых использовали 20% спирт, имели наиболее благоприятные технологические характеристики. Оценка качества проводили в соответствии с Государственной Фармакопеей XIII издания.

Заключение. Получена новая удобная в применении лекарственная форма напроксена с повышенным профилем безопасности.

Ключевые слова: гранулы для растворения в ротовой полости; напроксен; нестероидные противовоспалительные средства; влагоактивизированная грануляция.

Как цитировать: Lebedeva Yu.Ye., Valeeva E.R., Zabolotnaya P.G., Kozlova Zh.M. Development of a new dosage form of naproxen. Modern Tehnologies in Medicine 2017; 9(4): 188–193, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.4.23>

English

Development of a New Dosage Form of Naproxen

Yu.Ye. Lebedeva, PhD Student, Pharmaceutical Faculty¹;
E.R. Valeeva, PhD Student, Pharmaceutical Faculty¹;
P.G. Zabolotnaya, Chief Development Officer²;
Zh.M. Kozlova, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmaceutical Technology¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation;

²MFPStandard Ltd., office 147, building 1, 64 Shipilovskaya St., Moscow, 115682, Russian Federation

The aim of the study was to create a new dosage form of naproxen — granules for rapid dissolution in the oral cavity, also to develop their optimum composition and drug formulation.

Materials and Methods. The active ingredient: naproxen substance; excipients: lactose monohydrate, mannitol 100 SD (fillers), polyvinylpyrrolidone Kollidon CL (a disintegrant), sodium hydrogen carbonate and citric acid (gas-forming agent).

Moisture-activated dry granulation with subsequent addition of citric acid was used to produce granules. Alcohol in different concentrations (5, 10, 20 and 30%) served as granulating liquid.

Results. There has been developed the composition and drug manufacturing technology of the new dosage form of naproxen — granules for rapid dissolution in the oral cavity. It has been established experimentally that granules obtained with the use of 20%

Для контактов: Лебедева Юлия Евгеньевна, e-mail: julia.lebedeva02@gmail.com

alcohol have the most favorable technological characteristics. Quality assessment was carried out in accordance with the State Pharmacopoeia XIII.

Conclusion. There has been obtained a new easy-to-use dosage form of naproxen with a high safety profile.

Key words: granules for dissolution in the oral cavity; naproxen; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; moisture-activated dry granulation.

Поиск наиболее эффективных и безопасных препаратов для устранения боли — одна из актуальных задач медицины. На современном фармацевтическом рынке важным инструментом устранения боли являются препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), которые нашли широкое применение в различных областях медицины. Их назначение целесообразно во всех случаях, когда боль вызвана повреждением ткани или воспалительным процессом.

В 1899 г. на Европейском фармацевтическом рынке появился первый представитель группы НПВС — Аспирин. Тогда же началась эра эффективного обезболивания. Со временем было создано большое число лекарственных средств различной химической структуры, обладающих анальгезирующей активностью. Напроксен был синтезирован в одно время с диклофенаком, а на фармацевтическом рынке появился спустя два года после него, в 1976 г. Первые клинические испытания начались еще в середине 70-х гг. и доказали эффективность препарата во всех клинических случаях, когда целесообразно назначение НПВС — от мигрени до хирургических болей. Напроксен успешно прошел сравнение с родственными препаратами различной химической структуры: Аспирином, индометацином, пироксикамом, парацетамолом и др. Во всех исследованиях он не уступал препаратам контроля или же превосходил их по эффективности и в целом обладал лучшей переносимостью. Терапевтическая эффективность напроксена подтверждена и в анестезиологической практике: после хирургических вмешательств он оказывал выраженный обезболивающий, а также опиоидсберегающий эффект.

Помимо очевидных преимуществ с точки зрения эффективности, напроксен демонстрирует высокий профиль безопасности, в частности низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Это особенно актуально в контексте использования в гериатрической практике в силу того, что большинство пожилых пациентов имеют сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Напроксен обладает сходным с Аспирином действием — он стойко блокирует циклооксигеназу-1 и на длительный срок подавляет синтез тромбосана А₂. По данным клинических испытаний, этот эффект наблюдается даже при низких дозах напроксена [1].

Другие клинические испытания показывают, что напроксен является одним из наиболее удачных препаратов для ургентного обезболивания. С. Derry и соавт.

[2] был проведен метаанализ 15 рандомизированных клинических испытаний (n=1509), в которых оценивалась эффективность однократного приема напроксена для купирования острой боли. Он достоверно превосходил препараты сравнения. Особенно наглядным становится преимущество напроксена как быстродействующего анальгетика при его сравнении с опиоидными препаратами. R.L. Simmons и соавт. [3] изучали эффективность напроксена и комбинированного опиоидного препарата декспропаксифена в комбинации с парацетамолом у 184 лиц со спортивными травмами. К концу 7-дневного периода лечения напроксен не только показал лучший результат в плане обезболивания и восстановления функции, но и значительно меньшую частоту нежелательных реакций.

Наиболее частым побочным эффектом приема НПВС является повреждение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. По данным J. Castellsague и соавт. [4], которые провели метаанализ 28 эпидемиологических исследований, выполненных с 1980 по 2011 г. и оценивающих развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании различных НПВС, наименьший риск отмечен для целекоксиба, ацеклофенака и ибупрофена. Риск желудочно-кишечного кровотечения для диклофенака, мелоксикама, нимесулида, кетопрофена, напроксена и индометацина оказался примерно одинаковым. В связи с этим в традиционной клинической практике широко распространено совместное назначение напроксена и ингибиторов протонной помпы, в частности пантопразола [5].

Уже более 40 лет напроксен с успехом применяется в 25 странах Европы и остается одним из наиболее часто назначаемых НПВС. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлены препараты напроксена исключительно в форме таблеток; таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и суппозиториев ректальных [6]. Однако известно, что наименьшее время для достижения максимальной концентрации в плазме крови требуется для гранулированной формы, а начало всасывания в ротовой полости значительно ускоряет наступление эффекта [7, 8]. Еще в начале применения препарата было показано, что оральная биодоступность нерастворимой формы напроксена и напроксена в растворимой форме соли у собак идентична, при этом введение напроксена в виде суспензии обеспечивает более короткое время всасывания [9]. Также за счет создания гранулированной формы может быть сглажен излишне высокий риск проявле-

ния ульцерогенного эффекта, благодаря чему будет повышен профиль безопасности. Данная лекарственная форма удобна тем, что пациент может не только применять препарат в виде водного раствора, но и использовать в любой момент без предварительного растворения, также эта лекарственная форма обладает высокой биодоступностью, простотой изготовления и стабильностью при хранении.

Напроксен представляет собой белый кристаллический порошок, практически не растворимый в воде, растворимый в 96% спирте и метаноле, мало растворимый в эфире. Насыпная плотность составляет $0,287 \pm 0,008$ г/мл, после уплотнения — $0,435 \pm 0,008$ г/мл, что говорит о том, что действующее вещество не обладает сыпучестью [10]. Низкая сыпучесть субстанции, сложность в достижении однородности распределения всех компонентов прессуемой смеси и другие неудовлетворительные технологические характеристики требуют тщательного рассмотрения возможных составов, а также оптимальной технологии получения гранул из напроксена.

Цель исследования — создание новой лекарственной формы препарата напроксена в виде гранул для быстрого растворения в ротовой полости, разработка их оптимального состава и технологии изготовления.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования были выбраны субстанция напроксена и вспомогательные вещества, такие как лактозы моногидрат, маннитол 100 SD, поливинилпирролидон Коллидон CL, натрия гидрокарбонат и кислота лимонная. Выбранный в качестве основного наполнителя лактозы моногидрат 100 mesh обладает рядом очевидных преимуществ — низкой стоимостью и высокой сыпучестью, а маннитол — сладким вкусом. Оба компонента характеризуются низкой гигроскопичностью, что позволяет снизить риск абсорбции влаги. Коллидон CL выступал в роли супердезинтегранта и служил для образования более равномерной суспензии при растворении гранул в воде. Натрия гидрокарбонат и кислота лимонная выступали газообразующим компонентом.

Таблетки напроксена применяются в двух терапевтических дозах: 250 мг и 500 мг. Дозировка 250 мг была выбрана как наиболее удобная в соответствии с утвержденным режимом дозирования препарата.

Для получения гранул использовали традиционный метод влажного гранулирования, а также отдельную влажноактивизированную грануляцию. Важную роль в гранулировании играют вспомогательные вещества — гранулирующие (связывающие) жидкости, которые определяют качество гранулируемого материала и получаемых гранул (прочность, распадаемость, растворение) [11]. Были изучены часто используемые при влажной грануляции водные растворы этилового спирта в различных концентрациях: 5, 10, 20 и 30% [12].

Использование минимального количества увлаж-

няющего агента при влажноактивизированной грануляции позволяет снизить неблагоприятное воздействие влаги на лекарственные и вспомогательные вещества и, как следствие, устранить длительное тепловое воздействие при высушивании и получить однородный гранулят без последующей сушки.

С целью определения технологических характеристик массы для гранулирования и полученных гранул использовали следующие методики.

Степень сыпучести определяли с помощью прибора ERWEKA GTL (ERWEKA GmbH, Германия) по методике, описанной в Государственной Фармакопее XIII издания — ГФ XIII (Общая фармакопейная статья (ОФС) «Степень сыпучести порошков»).

Внешний вид оценивали органолептически и микроскопически (микроскоп МИКРАН-2; «Техоборудование», Россия).

Размер полученных гранул оценивали с помощью ситового анализа в соответствии с ГФ XIII (ОФС «Ситовой анализ»).

Испытание по показателю «распадаемость» для шипучих гранул проводили в соответствии с ГФ XIII (ОФС «Гранулы») по следующей методике. В стакан, содержащий 200 мл воды, помещают одну дозу гранул, при этом наблюдается интенсивное выделение пузырьков газа. Гранулы считаются распавшимися, если после прекращения выделения газа они или растворились, или диспергировались в воде. Испытание проводят в 5 повторениях. Гранулы выдерживают испытание, если каждая из 5 доз растворяется в течение не более 5 мин.

Испытание по показателю «растворение» не проводили, так как в соответствии с ГФ XIII для гранул, время распадаемости которых не превышает 5 мин, этот показатель не оценивается.

При разработке оптимального состава и технологии получения использовали следующее оборудование:

тестер сыпучести ERWEKA GTL (ERWEKA GmbH, Германия);

аналитические весы ED153 (Sartorius, Германия);

аналитические весы ED 8201 (Sartorius, Германия);

грануляционный смеситель Glatt TMG (Glatt GmbH, Германия);

микроскоп МИКРАН-2 («Техоборудование», Россия).

Результаты и обсуждение. В рамках данного эксперимента были исследованы физико-химические свойства действующей субстанции, различные функциональные группы вспомогательных веществ, методики получения лекарственных препаратов. Были изучены качественные характеристики полученных гранул разного состава. Из них в качестве наиболее удовлетворительных были выбраны следующие составы (см. таблицу).

Была проведена работа по поиску технологического решения для изготовления гранул как традиционным методом, так и путем влажноактивизированной грануляции. Выбор режима гранулирования был обусловлен результатами предварительных испытаний, которые

позволили остановиться на следующей технологии получения гранул. Предварительно просеянные компоненты: напроксен, лактозы моногидрат, маннитол 100 SD, Коллидон CL и натрия гидрокарбонат — помещали в чашу универсального настольного грануляционного смесителя Glatt TMG, где смешивание компонентов осуществляли на протяжении 15 мин до однородности. На следующей стадии вводили увлажняющий агент путем тонкого распыления гранулирующей жидкости при непрерывном перемешивании в течение 20 мин. В качестве гранулирующей жидкости использовали 5, 10, 20 и 30% спирт в количестве 5–10% от массы гранулируемой смеси. В конце добавляли лимонную кислоту. В результате получали гранулы, представляющие собой агломераты частиц смеси и не требующие последующей сушки [13].

Микроскопический анализ полученных вариантов гранул показал, что гранулы состава 1 при всех концентрациях спирта обладают неудовлетворительными

Состав исследуемых гранул напроксена

Компоненты	Количество на 10 доз (порошков), г		
	Состав 1	Состав 2	Состав 3
Напроксен	2,5	2,5	2,5
Лактозы моногидрат	10,7	1,5	1,5
Маннитол 100 SD	—	9,2	9,2
Коллидон CL (поливинилпирролидон)	0,3	—	0,3
Натрия гидрокарбонат	1,5	1,5	1,5
Кислота лимонная	1,5	1,5	1,5

характеристиками — их форма далека от сферичной, что может привести к ухудшению сыпучести полученных гранул и негативно сказаться на внешнем виде полученного препарата [14] (рис. 1, 2).

В ходе изучения распадаемости состава 2 установлено, что полученная суспензия быстро оседает при любой концентрации спирта, частицы неравномерно распределяются в необходимом объеме. Был сделан

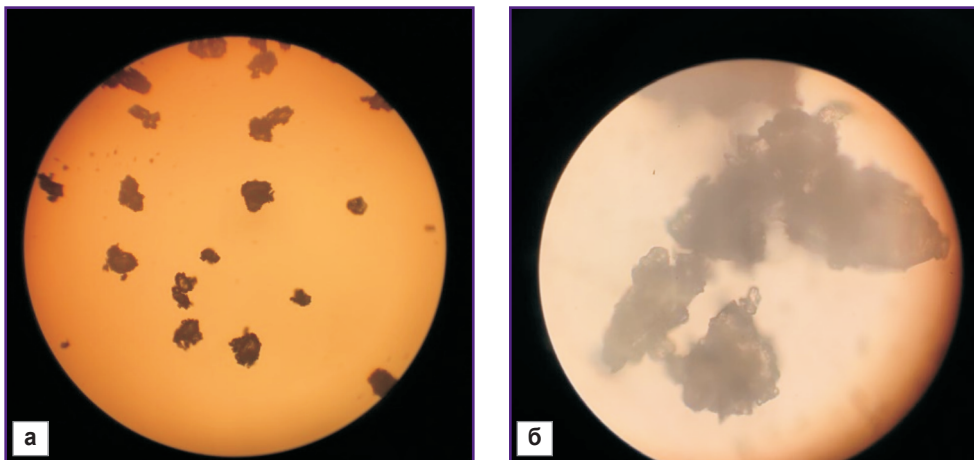


Рис. 1. Состав 1 разрабатываемых гранул + 5% спирт:
а — ×100; б — ×400

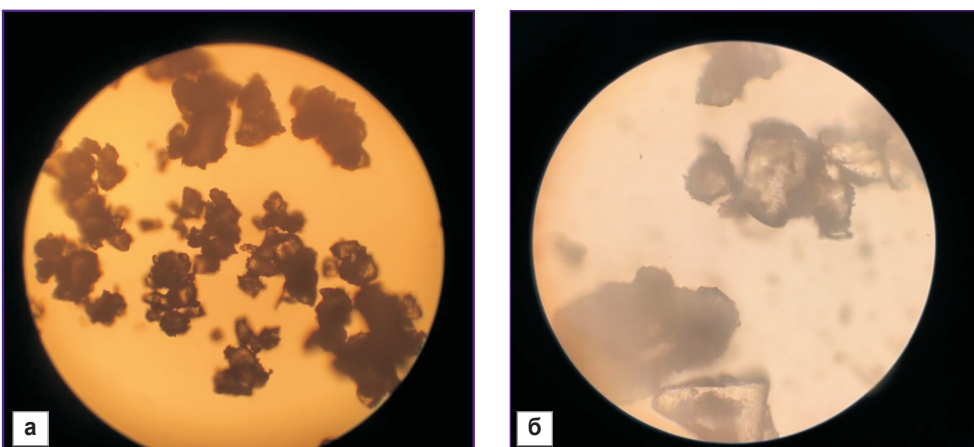


Рис. 2. Состав 1 разрабатываемых гранул + 20% спирт:
а — ×100; б — ×400

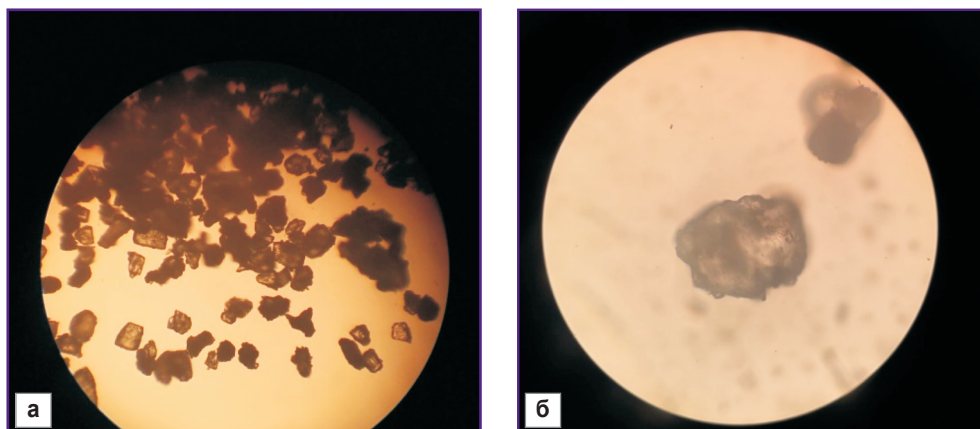


Рис. 3. Состав 3 разрабатываемых гранул + 5% спирт:
а — $\times 100$; б — $\times 400$

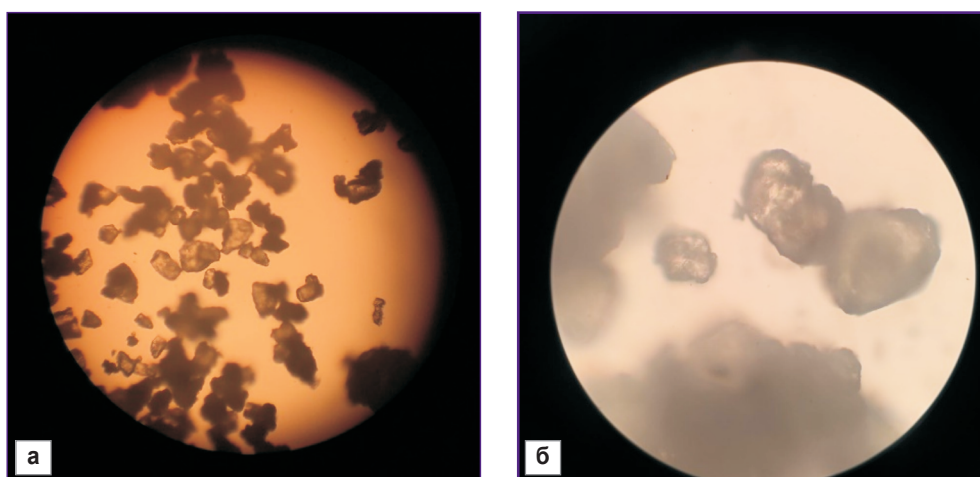


Рис. 4. Состав 3 разрабатываемых гранул + 20% спирт:
а — $\times 100$; б — $\times 400$

вывод, что полученный результат связан с отсутствием в составе супердезинтегранта Коллидона CL.

Все испытания, проведенные на гранулах, полученных из состава 3, и при любой концентрации спирта, показали хорошие результаты (рис. 3). Микроскопический анализ выявил, что образующиеся гранулы обладают практически правильной сферической формой, равномерны по размеру, что определяет благоприятные характеристики полученных гранул. Микроскопический анализ показал, что при использовании 20% и 30% спирта полученные гранулы демонстрируют наилучшие результаты (рис. 4).

Распадаемость полученных по такой технологии гранул в 200 мл воды происходит в течение 20 с, благодаря газообразованию образуется равномерная суспензия. Полученные гранулы можно также использовать и без предварительного растворения в воде, засыпая порошок, дозированный в бумажные пакетики по 1 г, в рот, что, безусловно, будет удобно для потребителей.

Таким образом, разработка гранул напроксена, предназначенных для растворения в ротовой полости,

целесообразна и актуальна, так как способна расширить российский фармацевтический рынок лекарственных средств, обладающих анальгезирующей активностью, за счет препарата в лекарственной форме, не представленной в данном сегменте.

Заключение. Создание лекарственной формы напроксена в виде гранул позволяет достичь повышения профиля безопасности исследуемого препарата за счет снижения ulcerогенного воздействия.

Кроме того, данная лекарственная форма может повысить комплаенс пациентов за счет удобства в применении.

Финансирование исследования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе каждого автора: Козлова Ж.М. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллек-

туального содержания, окончательное утверждение рукописи; Лебедева Ю.Е. — разработка концепции и дизайна, постановка экспериментов, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи; Валеева Э.Р. — разработка концепции и дизайна, постановка экспериментов, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания; Заболотная П.Г. — постановка экспериментов, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Литература/Reference

1. Leung G.J., Rainsford K.D., Kean W.F. Osteoarthritis of the hand II: chemistry, pharmacokinetics and pharmacodynamics of naproxen, and clinical outcome studies. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66(3): 347–357, <https://doi.org/10.1111/jphp.12165>.
2. Derry C., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD004234, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004234.pub3>.
3. Simmons R.L., Owen S., Abbott C.J., Bouchier-Hayes T.A., Hunt H.A. Naproxen sodium and paracetamol/dextropropoxyphene in sports injuries — a multicentre comparative study. *Br J Sports Med* 1982; 16(2): 91–95, <https://doi.org/10.1136/bjism.16.2.91>.
4. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35(12): 1127–1146, <https://doi.org/10.1007/BF03261999>.
5. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Аникин С.Г. Комбинация напроксена и эзомепразола: обезболивающая терапия при соблюдении баланса кардиоваскулярного и желудочно-кишечного риска. *Современная ревматология* 2013; 1: 82–93. Karateev A.E., Alekseeva L.I., Anikin S.G. A combination of naproxen and esomeprazole: analgesic therapy on balancing cardiovascular and gastrointestinal risks. *Sovremennaya revmatologiya* 2013; 1: 82–93.
6. Государственный реестр лекарственных средств. *The State Registry of Medicines*. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
7. Ipatova O.M., Torkhovskaya T.I., Medvedeva N.V., Prozorovsky V.N., Ivanova N.D., Shironin A.V., Baranova V.S., Archakov A.I. Bioavailability of oral drugs and the methods for its improvement. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry* 2010; 4(1): 82–94, <https://doi.org/10.1134/s1990750810010117>.
8. Nguyen S., Hiorth M. Advanced drug delivery systems for local treatment of the oral cavity. *Ther Deliv* 2015; 6(5): 595–608, <https://doi.org/10.4155/tde.15.5>.
9. Runkel R.A., Kraft K.S., Boost G., Sevelius H., Forchielli E., Hill R., Magoun R., Szakacs J.B., Segre E. Naproxen oral absorption characteristics. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1972; 20(7): 1457–1466, <https://doi.org/10.1248/cpb.20.1457>.
10. Козлова Ж.М., Халикова Э.Р., Милова В.М. Разработка оптимального состава диспергируемых в ротовой полости таблеток напроксена. *Новая наука: теоретический и практический взгляд* 2016; 6–3: 185–189. Kozlova Zh.M., Khalikova E.R., Milova V.M. Development of the optimal composition of orally disintegrated naproxen tablets. *Novaya nauka: teoreticheskiy i prakticheskiy vzglyad* 2016; 6–3: 185–189.
11. Государственная фармакопея Российской Федерации. Т. 2. М: 2015; 215 с. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii*. Т. 2 [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Vol. 2]. Moscow: 2015; 215 p.
12. Алексеев К.В., Кедик С.А., Блынская Е.В., Алексеев В.К., Масленикова Н.В. Фармацевтическая технология. Таблетки. М: ЗАО ИФТ; 2015; 672 с. Alekseev K.V., Kedik S.A., Blynskaya E.V., Alekseev V.K., Maslennikova N.V. *Farmatsevticheskaya tekhnologiya. Tabletki* [Pharmaceutical technology. Tablets.]. Moscow: ZAO IFT; 2015; 672 p.
13. Латыпова Г.М., Давлетшина Р.Я., Катаев В.А., Романова З.Р. Получение гранул на основе экстракта травы первоцвета весеннего. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук* 2011; 13(5–3): 64–67. Latypova G.M., Davletshina R.Y., Kataev V.A., Romanova Z.R. Obtaining of granules on the basis of the extract from primula officinalis herb. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk* 2011; 13(5–3): 64–67.
14. Emshanova S.V., Zuev A.P., Sadchikova N.P. Drug particle shape and size control: a necessary factor for high-quality drug production. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2007; 41(1): 41–49, <https://doi.org/10.1007/s11094-007-0010-9>.