

А. В. Сон, В. А. Вайнштейн

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЛОРНОКСИКАМА С РЕГУЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: mrandreson@mail.ru

Представлены результаты исследования влияния ряда факторов на кинетику высвобождения лорноксикама и метилурацила из гидрофильных матриц: вида пролонгирующего полимера, его относительного содержания, соотношения лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы, состава и концентрации гранулирующего раствора. В качестве полимеров, модифицирующих высвобождение, использовали производные целлюлозы — гидроксиэтилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полимеры на основе винилпирролидона — (Коллидон SR, Коллидон VA-64). Обоснован оптимальный состав таблеток лорноксикама с замедленным высвобождением, который содержит 8 – 15 % гидроксиэтилцеллюлозы и 8 – 15 % Коллидона VA-64, вносимого в состав таблетной смеси в виде увлажняющего раствора, по 30 – 40 % лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы. Полученный состав матричных таблеток лорноксикама равномерно высвобождает действующее вещество в течение 8 ч: степень высвобождения лорноксикама через 4 ч составляет 60 ± 5 %, через 8 ч — более 95 %.

Разработка лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением является перспективным и востребованным направлением из-за возможности пролонгации всасывания, направленного транспорта, уменьшения частоты приема и нежелательных побочных эффектов.

Матричные таблетки обладают достаточным пролонгирующим эффектом при сравнительно простой технологии, которая практически не отличается от технологии получения таблеток с обычным высвобождением. Пролонгация действия таких таблеток достигается за счет создания полимерной матрицы, основной составной частью которой являются набухающие водорастворимые полимеры. При попадании в физиологическую среду, полимеры, входящие в состав препарата, набухают с образованием гелеобразной оболочки вокруг ядра таблетки и, таким образом, тормозят растворение и высвобождение действующего вещества из ядра таблетки [1].

Скорость высвобождения активной фармацевтической субстанции (АФС) зависит как от состава и свойств полимерной матрицы, так и от свойств самой АФС. Многие АФС — малорастворимые в воде органические соединения, но при этом обладающие высокой биодоступностью. Для таких лекарственных средств основное влияние на скорость и степень высвобождения АФС оказывают состав и свойства полимерной матрицы.

На сегодняшний день разработано множество композиций матричных таблеток с пролонгированным

высвобождением действующих веществ: диклофенака [2, 3], ацеклофенака [4], кетопрофена [5], индапамида [6], пентоксифиллина [7], индометацина [8].

Лорноксикам является сравнительно новым представителем класса нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов и относится ко второму классу по биофармацевтической системе классификации (БСК). Доказана высокая клиническая эффективность лорноксикама при ревматоидном артрите, остеоартрите, болях в пояснице, онкологических и послеоперационных болях. Лорноксикам обладает небольшим, по сравнению с другими препаратами класса оксикамов, периодом полувыведения (3 – 4 ч). Эти свойства обуславливают актуальность и перспективность создания пролонгированной лекарственной формы с лорноксикамом [9, 10].

Целью настоящей работы является экспериментальное обоснование и разработка состава и технологии матричных таблеток лорноксикама пролонгированного действия с высвобождением 40 – 60 % лорноксикама за первые 4 ч и более 90 % за 8 ч.

Необходимо было решить следующие задачи — определить влияние на скорость и степень высвобождения АФС ряда факторов:

Вида пролонгирующего полимера, вносимого в состав таблетной смеси в сухом виде;

Относительного содержания пролонгирующего полимера в составе таблетной смеси;

Соотношения лактозы и МКЦ в составе таблетной смеси;

Типа и концентрации полимера, вносимого в состав таблетной смеси в виде увлажняющего раствора;

Добавления вспомогательных веществ, оказывающих влияние на растворимость лорноксикама;

разработать оптимальный состав и лабораторную технологию получения таблеток, обеспечивающие достижение заданных параметров лекарственной формы.

Экспериментальная часть

В эксперименте использовали метилурацил (Shijiazhuang Zhongshuo Pharmaceutical Group Co., Ltd.; 99,0 %), Лорноксикам (Wuxi Hexia Chemical Company; 99,69 %), вспомогательными веществами служили: микрокристаллическая целлюлоза (“Microcel”, Тип MC-200, BLANVER, Brazil), гидроксиэтилцеллюлоза (Natrosol 250 HHBR, HERCULES), Na-карбоксиметилцеллюлоза (CEKOL 2000, CPKelco, Aankoski, Finland), Коллидон SR (BASFSE, Германия), коллидон VA-64 (BASFSE, Германия), (D+)-лак-

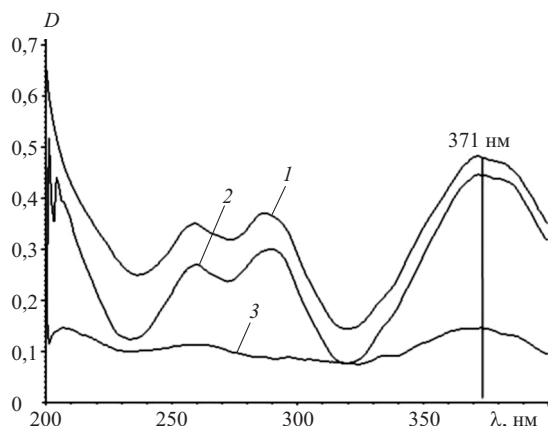


Рис. 1. УФ спектры лорноксикама в водных растворах в концентрации 0,0001 %: 1 — в слабощелочной среде (0,1 % раствор гидрокарбоната натрия); 2 — в воде; 3 — в кислой среде (0,1 н растворе соляной кислоты).

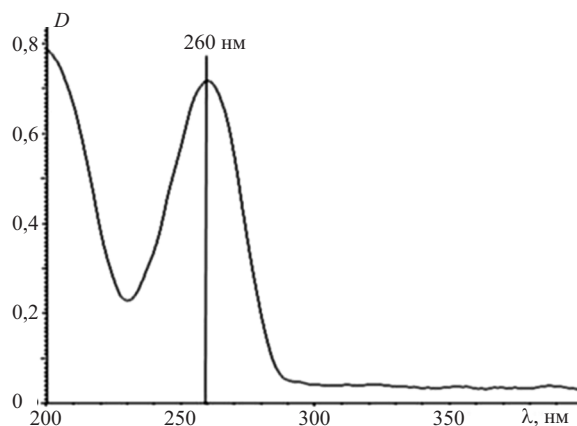


Рис. 2. Спектр поглощения метилурацила при растворении в воде. Концентрация раствора 0,0001 %.

тозы моногидрат (ЗАО ВЕКТОН, Россия), кальция стеарат.

Методика получения таблеток. Каждый опытный образец готовили в количестве 10 г. Каждый компонент таблетной смеси просеивали через сито с размером отверстий 0,5 мм. Взвешенные компоненты смешивали и смесь дважды просеивали через сито с размером отверстий 0,5 мм для обеспечения однородности распределения действующих и вспомогательных веществ в таблетной смеси.

Полученную смесь переносили в ступку, где увлажняли 2 % раствором NaКМЦ до консистенции влажной, уминающейся массы. Фиксировали количество увлажняющего раствора, затраченное на каждый экспериментальный образец.

Полученную массу протирали через сито с размером отверстий 1,5 мм и подсушивали в сушильном

шкафу при 60 °С в течение 15 – 20 мин. Подсушенную массу протирали через сито с размером отверстий 1 мм. Затем полученный гранулят досушивали в сушильном шкафу при 60 °С до остаточной влажности не более 3 %. Высушенный гранулят протирали через сито с размером отверстий 1 мм и опудривали смесью кальция стеарата и крахмала подсушенного.

Из полученной смеси прессовали таблетки со средней массой 350 ± 20 мг, диаметром 10 мм. Выход таблеток каждого варианта составлял 23 – 25 шт.

Методика выполнения теста “Растворение”. Исследование кинетики высвобождения действующих веществ осуществляли согласно ОФС 42 – 0003 – 04 “Растворение” [11] с параметрами, указанными в табл. 1.

Количественный анализ проводили методом УФ спектрофотометрии при 371 нм для лорноксикама и 260 нм для метилурацила (рис. 1, 2).

При разработке состава и методики анализа пролонгированных таблеток лорноксикама были учтены физико-химические свойства лорноксикама. Лорноксикам является малорастворимой субстанцией. При этом его растворимость в кислой среде (рН 1 – 2) заметно меньше, чем в нейтральной и щелочной средах (рН 7 – 9) и составляет менее 0,0016 %. При введении щелочного компонента растворимость лорноксикама увеличивается в связи с ионизацией кислотной группировки (рис. 1). В связи с низкой растворимостью лорноксикама в кислой и нейтральной средах при пробоподготовке образцов в качестве растворителя использовали 0,1 % раствор гидрокарбоната натрия.

Результаты и их обсуждение

Для исследования влияния состава матрицы на кинетику высвобождения в качестве модельной субстанции использовали метилурацил. Выбор обусловлен тем, что метилурацил (МУ), как и лорноксикам, является малорастворимым веществом и относится ко второму классу по БСК.

В составах матричных таблеток лорноксикама и метилурацила (табл. 2, 3) в качестве пролонгирующих

Таблица 1

Параметры проведения теста “Растворение”

Параметр	Значение
Тип аппарата	Лопастная мешалка
Скорость вращения мешалки	100 об/мин
Продолжительность опыта	8 ч
Температура среды для растворения	37 °С
Объем среды для растворения	500 мл
Среда для растворения	0 – 1 ч — 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты с рН 0,9 – 1,1, затем подщелачивание карбонатом натрия (4,1 г) до рН 6,9 – 7,2
Порядок отбора проб	Первые 3 часа — каждые 30 минут, далее — каждый час
Объем пробы	1 мл
Фильтр	Millex 0,22 мкм
Метод анализа	УФ спектрометрия при 371 нм (лорноксикам) или 260 нм (метилурацил)

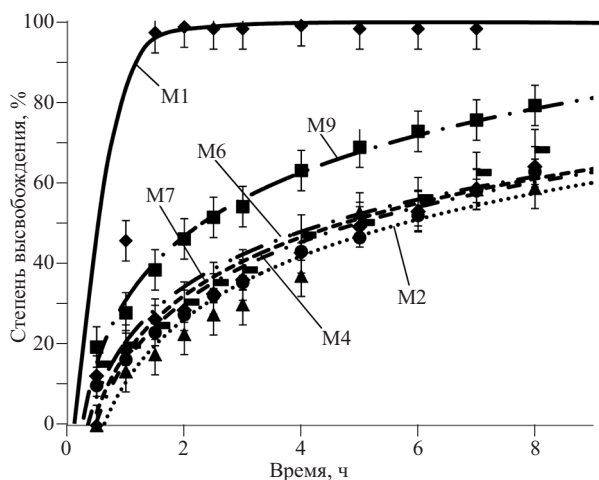


Рис. 3. Влияние относительного содержания ГЭЦ на кинетику высвобождения метилурацила (варианты из табл. 4): М1 контрольный (без ГЭЦ); М2 (содержание ГЭЦ 9,54 %); М4 (содержание ГЭЦ 19,08 %); М6 (содержание ГЭЦ 28,64 %); М7 (содержание ГЭЦ 38,13 %); М9 (содержание ГЭЦ 4,77 %).

полимеров использовали ГЭЦ, NaКМЦ, а также композиции на основе винилпирролидона (коллидон SR и коллидон VA-64). Составы опытных вариантов и относительные количества ингредиентов приведены в табл. 2 (метилурацил) и табл. 3 (лорноксикам).

Известно, что увеличение относительного содержания ГЭЦ от 20 до 50 % не приводит к значительной пролонгации высвобождения следующих АФС, относящихся ко 2 классу по БСК: фенилпропаноламина, ацетоминофена, теофилина и диклофенака натрия [12]. Изучение влияния относительного содержания ГЭЦ в составе матрицы на кинетику высвобождения было изучено на метилурациле (рис. 3, кривые М2, М4, М6, М7, М9). Видно, что ГЭЦ обладает заметным пролонгирующим действием при содержании в смеси

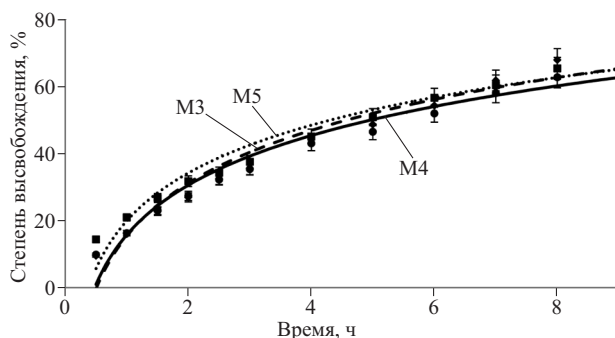


Рис. 4. Влияние соотношения наполнителей — лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы — на кинетику высвобождения метилурацила (варианты из табл. 4): М3 (Лактоза : МКЦ = 4:1); М4 (Лактоза : МКЦ = 1:1); М5 (Лактоза : МКЦ = 1:4).

в количестве от 5 % и более. Так, вариант, содержащий 4,77 % ГЭЦ, через 3 ч высвобождает около 50 % МУ, а через 8 ч — не более 80 %. Увеличение относительного содержания ГЭЦ в составе таблеток до 9,54 % привело к уменьшению скорости высвобождения МУ: этот вариант через 3 ч проведения испытания высвобождает около 30 % МУ и не более 60 % через 8 ч. При этом дальнейшее увеличение относительного содержания полимера до 40 % не оказывает заметного влияния на скорость высвобождения метилурацила. Полученный результат практически полностью совпадает с результатами исследования, выполненного для фенилпропаноламина, ацетоминофена, теофилина и диклофенака натрия.

Таким образом, таблетки, содержащие в своем составе более 10% ГЭЦ, имеют близкую кинетику высвобождения АФС, несмотря на изменение состава по остальным ингредиентам.

Свойство ГЭЦ оказывать стабильное пролонгирующее действие при введении в состав матрицы в коли-

Таблица 2

Составы опытных образцов таблеток метилурацила 35 мг

	Образец								
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Соотношение лактозы и МКЦ	1:1	1:1	4:1	1:1	1:4	1:1	1:1	1:1	1:1
Состав, %									
Метилурацил	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Лактоза	42,50	37,82	53,21	33,05	13,02	28,31	23,48	32,99	40,21
МКЦ	42,50	37,82	13,06	33,05	53,09	28,31	23,48	32,99	40,21
NaКМЦ	-	-	-	-	-	-	-	19,05	-
ГЭЦ	-	9,54	19,12	19,08	19,08	28,64	38,13	-	4,77
Кальция стеарат	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Крахмал подсушенный	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Гранулирующий 2 % раствор NaКМЦ	50,40	41,10	30,40	41,30	40,30	36,90	45,60	48,70	40,60
в его составе NaКМЦ	1,01	0,82	0,61	0,83	0,81	0,74	0,91	0,97	0,81
Итого (по сухому веществу)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

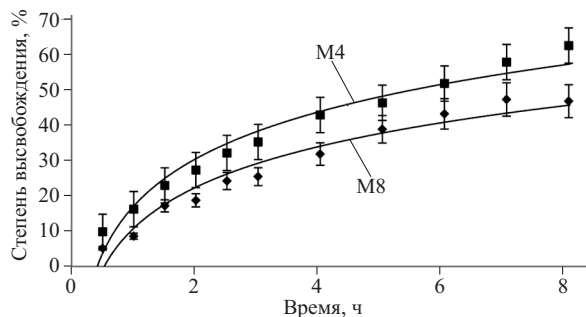


Рис. 5. Влияние типа пролонгирующего полимера, добавляемого в состав таблетной смеси в виде порошка, на кинетику высвобождения метилурацила (варианты из табл. 4): М4 (содержание ГЭЦ 19,08 %); М8 (содержание NaКМЦ 19,05 %).

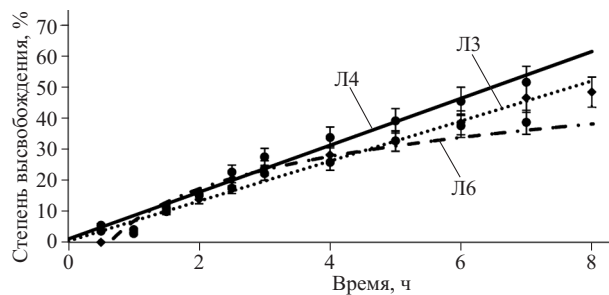


Рис. 6. Влияние относительного содержания натрия гидрокарбоната на кинетику высвобождения лорноксикама (варианты из табл. 5): Л6 (содержание ГЭЦ 19,22 %, натрия гидрокарбоната 4,80 %); Л4 (содержание ГЭЦ 18,86 %, натрия гидрокарбоната 9,42 %).

честве более 10 % может быть использовано для получения пролонгированных таблеток различных препаратов, имеющих сходную требуемую кинетику высвобождения.

Однако при разработке пролонгированных форм могут быть поставлены задачи, требующие разнообразных профилей растворения. Как видно из наших данных, использование только ГЭЦ в качестве пролонгатора не позволяет получить достаточно большого разнообразия профилей растворения действующего вещества.

Следует отметить, что NaКМЦ, вносимая в состав таблетной смеси в виде 2 % увлажняющего раствора, обеспечивает достаточную прочность гранулята, но не оказывает значительного пролонгирующего действия (рис. 3, кривая М1). В варианте М1, не содержащем пролонгирующих полимеров в сухом виде и увлажненном 2 % раствором NaКМЦ, степень высвобождения метилурацила после первого часа составила более 40 %, а после 1,5 ч — более 90 %.

При этом внесение увлажняющего 2 % раствора NaКМЦ даже в относительно больших количествах

(до 50 %) незначительно отражается на составе таблетки. Это важно на стадии разработки и масштабирования технологии, так как количество увлажняющего раствора, требуемое для гранулирования таблетной смеси, зависит от объема загрузки, используемой аппаратуры, условий смешения, сушки и прочих технологических факторов.

В состав исследуемых композиций матричных таблеток включены МКЦ и лактозы моногидрат. Эти вспомогательные вещества выполняют функции наполнителей обеспечивают требуемую насыпную массу, сыпучесть и прессируемость гранулята; необходимую массу таблетки, ее прочность, а также придают ей эстетичный внешний вид. Изменяя соотношение лактозы и МКЦ, можно оказывать влияние на технологические свойства получаемой таблетной массы.

Однако при изменении соотношения лактозы и МКЦ могут изменяться и удерживающие свойства матрицы. Лактоза растворима в воде. В связи с этим механизм ее влияния на кинетику высвобождения действующего вещества может заключаться в следующем: при растворении таблетки лактоза в составе мат-

Таблица 3

Составы опытных образцов таблеток лорноксикама 20 мг

Состав, %	Образец							
	Л1	Л2	Л3	Л4	Л6	Л7	Л8	
Лорноксикам	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	
Лактоза	39,70	18,14	32,59	29,84	35,04	35,69	37,35	
МКЦ	39,70	18,14	32,59	29,84	35,04	35,69	37,35	
Натрия гидрокарбонат	9,60	4,80	4,80	9,42	—	—	4,80	
Коллидон SR	—	48,02	—	—	—	—	—	
ГЭЦ	—	—	19,22	18,86	19,22	9,52	9,60	
Кальция стеарат	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
Крахмал подсушенный	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
Гранулирующий раствор, в его составе:	51,10	45,70	41,90	102,00	33,40	45,50	42,70	
NaКМЦ в виде 2 % раствора (в пересчете на сухое вещество)	1,00	0,90	0,80	2,04	0,70	—	0,90	
Коллидона VA-64 в виде 20 % раствора (в пересчете на сухое вещество)	—	—	—	—	—	9,10	—	
Итого (по сухому веществу)	100	100	100	100	100	100	100	

рицы будет растворяться с образованием пор в гелевой оболочке. Через эти поры действующее вещество будет выходить быстрее, чем через поры в трехмерной гелевой сетке, созданной набухшим полимером. МКЦ, напротив, нерастворима в воде и при растворении таблетки ее частицы набухают и, вероятно, будут уплотнять полимерную сетку, задерживая таким образом диффузию активного вещества из матрицы [13, 14].

Анализ проведенных опытов показал, что варьирование соотношения лактозы и МКЦ в широких пределах (от 1:4 до 4:1) в таблетке не оказывает существенного влияния на скорость и степень высвобождения метилурацила (рис. 4, кривые М3, М4, М5) из матриц, содержащих от 10 до 40 % ГЭЦ. Значения степеней высвобождения действующего вещества при различных соотношениях наполнителей различаются незначительно и находятся в пределах ошибки воспроизводимости технологии.

Таким образом, кинетику высвобождения действующего вещества, с одной стороны, и технологические свойства гранулята и таблеток, с другой стороны, можно регулировать практически независимо друг от друга, что удобно в процессе разработки и производства препарата.

Для выбора соотношения МКЦ/лактоза целесообразно исходить из оптимальности насыпной массы, сыпучести гранулятов и прочности получаемой таблетки (прессуемости). В большинстве исследуемых нами составов таблеток соотношение лактозы моногидрата и МКЦ выбиралось равным 1:1 (табл. 1 и 2).

Вид пролонгирующего полимера, вводимого в состав таблетки в сухом виде, оказывает выраженное влияние на скорость и степень высвобождения метилурацила. Так, NaКМЦ, вносимая в сухом виде, обладает большими удерживающими свойствами по сравнению с ГЭЦ (рис. 5, кривые М4, М8). В качестве основного пролонгирующего полимера в эксперименте использовали ГЭЦ, так как она обладает удовлетворительными удерживающими свойствами, а ее физико-химические свойства зависят от значений pH среды растворения в меньшей степени, чем у NaКМЦ [15].

Информация о пролонгирующем действии полимеров и прочих вспомогательных веществ, полученная в модельных опытах с метилурацилом, была использована для разработки таблеток основного объекта исследования — лорноксикама.

Чтобы обеспечить высвобождение лорноксикама с самого начала приема препарата при низких значениях pH желудочного сока (не менее 10 % за первый час), в состав таблетки включены вспомогательные вещества, оказывающие влияние на растворимость лорноксикама. В качестве таких веществ исследованы натрия гидрокарбонат и сополимер винилпирролидона с винилацетатом (Коллидон VA-64).

Из графиков на рис. 6 (кривые Л3, Л4, Л6) видно, что гидрокарбонат натрия способствует увеличению скорости высвобождения лорноксикама; добавка же пролонгирующих полимеров обеспечивает равномерное пролонгированное высвобождение активного вещества.

9 – 10 % гидрокарбоната натрия и 18 – 20 % ГЭЦ, введенные в состав таблеток, обеспечивают линейное высвобождение, однако набухающая матрица ГЭЦ замедляет диффузию активного вещества настолько, что за 6 – 8 ч высвобождается не более половины заложенного в таблетку лорноксикама. При уменьшении относительного содержания ГЭЦ до 9 – 10 % наблюдается незначительное ускорение высвобождения лорноксикама — около 50 % за 8 ч (рис. 7, кривая Л8), что также является неудовлетворительным результатом.

Как было отмечено ранее, добавление ГЭЦ в количестве менее 10 % оказывает заметное влияние на кинетику высвобождения действующего вещества. Однако при этом не обеспечивается образование достаточно однородной и прочной набухающей матрицы, что приводит к плохой воспроизводимости профилей растворения из-за влияния случайных факторов. Поэтому уменьшение относительного содержания ГЭЦ менее 10 % нецелесообразно.

В последующих экспериментах изучали возможность регулирования высвобождения лорноксикама введением комбинаций полимеров эфиров целлюлозы и сополимеров винилпирролидона (рис. 7, варианты из табл. 2).

Фирма-изготовитель (BASF) рекомендует использовать Коллидон SR в качестве основы матрицы для пролонгированного высвобождения различных действующих веществ. Известны композиции пропанолаола гидрохлорида, диклофенака натрия и теofilлина, содержащие от 20 до 50 % Коллидона SR. Указанные композиции высвобождали более 90 % действующего вещества после 10 – 12 ч [16].

Таблица 4

Результаты анализа показателей качества таблеток лорноксикама серии 040512, изготовленной по составу Л7

Параметр	Норматив	Результат
Внешний вид	Круглые двояко-выпуклые таблетки с гладкой и ровной поверхностью	Круглые двояко-выпуклые таблетки желтого цвета, однородной окраски с гладкой и ровной поверхностью.
Подлинность	Максимум поглощения в УФ области при длине волны 371 нм	Максимум поглощения в УФ области при длине волны 371 нм
Средняя масса таблеток и отклонение от средней массы	18/20: (350,0 ± 17,5) мг 2/20: (350,0 ± 35,0) мг	20/20: (351,0 ± 13,0) мг
Содержание лекарственного вещества в таблетке	(20,0 ± 1,5) мг	19,7 мг

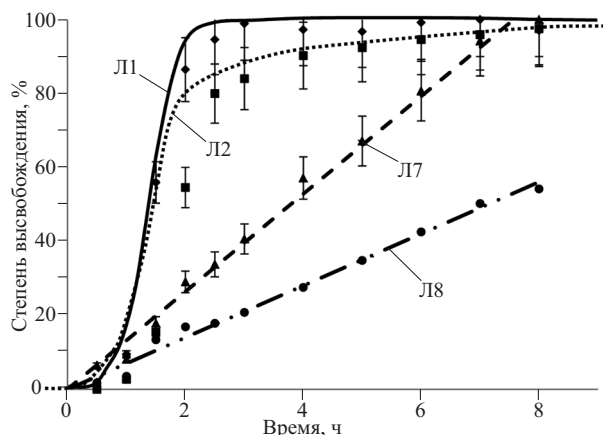


Рис. 7. Влияние вида и концентрации полимеров в составе таблеток на кинетику высвобождения лорноксикама (варианты из табл. 5): Л1 (содержание натрия гидрокарбоната 9,60 %); Л2 (содержание Коллидона SR 48,02 %, натрия гидрокарбоната 4,80 %); Л7 (содержание ГЭЦ 9,52 %, коллидона VA-64 9,10 %); Л8 (содержание ГЭЦ 9,60 %, натрия гидрокарбоната 4,80 %).

Исследование влияния вида и концентрации полимеров в составе таблеток на кинетику высвобождения лорноксикама показало, что Коллидон SR в количестве 48 % обладает недостаточными удерживающими свойствами (рис. 7, кривая Л2): степень высвобождения лорноксикама из варианта Л2 составляет более 50 % за 2 ч и около 90 % за 4 часа. Недостаточная пролонгация высвобождения лорноксикама, вероятно, связана с недостаточными удерживающими свойствами Коллидона SR и с присутствием в составе варианта Л2 гидрокарбоната натрия. При внесении таблетки в среду для растворения, гидрокарбонат натрия начинает реагировать с кислотой, входящей в состав среды, при этом образуются пузырьки углекислого газа, разрушающие матрицу. Таким образом, использование Коллидона SR не позволяет достичь достаточно длительного периода высвобождения лорноксикама из-за присутствия в составе матрицы гидрокарбоната натрия.

Было исследовано влияние добавления Коллидона VA-64 на кинетику высвобождения лорноксикама. Коллидон VA-64 рекомендуется вносить в состав таблеток в качестве связующего вещества, а также для улучшения растворимости АФС. Известно, что Коллидон VA-64 увеличивает растворимость некоторых лекарственных субстанций за счет образования с ними водорастворимых комплексов [17].

Коллидон VA-64 вносили в исследуемые составы в виде увлажняющего раствора с концентрацией 20 %. Частицы полученного гранулята имеют достаточную прочность, и гранулят обладает оптимальной сыпучестью и прессуемостью.

Оказалось, что вариант Л7, содержащий Коллидон VA-64 и ГЭЦ (рис. 7, кривая Л7) обеспечивает равномерное, практически линейное высвобождение лорноксикама, причем за 8 ч высвобождается 95 – 100 % от заложенного в таблетку количества. Таким образом, введение в состав матричных таблеток лорноксикама

8 – 11 % Коллидона VA-64 и 8 – 11 % ГЭЦ способствует высвобождению лорноксикама, начиная с первого часа после попадания в среду для растворения.

Была изготовлена серия таблеток № 040512 состава Л7 в количестве 100 г. Полученные таблетки тестировали согласно фармакопейным требованиям [18, 19]. Вариант соответствует всем предъявляемым требованиям по внешнему виду, средней массе, скорости высвобождения действующего вещества и его количественному содержанию. Результаты анализа представлены в табл. 4.

Таким образом, на примерах таблеток лорноксикама и метилурацила установлено, что ГЭЦ обладает выраженным пролонгирующим действием в количестве от 5 до 10 %. Увеличение относительного содержания ГЭЦ от 10 до 40 % не приводит к заметному увеличению пролонгирования высвобождения. Таблетки, содержащие ГЭЦ в количестве от 10 %, обладают стабильным и воспроизводимым профилем растворения. Однако использование в качестве пролонгирующего полимера только ГЭЦ не дает возможности получить достаточно большое разнообразие профилей растворения действующего вещества.

Высвобождение лорноксикама из матричных таблеток зависит от включения в состав таблеток слабощелочного агента (гидрокарбоната натрия), который способствует ионизации и повышает растворимость лорноксикама. Добавление в состав таблеток гидрокарбоната натрия в количестве от 5 % позволяет увеличить скорость высвобождения лорноксикама и обеспечить быстрое высвобождение в первый час растворения.

Введение в состав матричных таблеток лорноксикама композиции полимеров Коллидона VA-64 и ГЭЦ в сочетании с гидрокарбонатом натрия обеспечивает практически равномерное высвобождение лорноксикама в течение 8 ч. При этом высвобождение лорноксикама начинается с момента погружения таблетки в среду растворения, несмотря на плохую растворимость лорноксикама в кислой среде.

Экспериментально обоснован и разработан состав таблеток лорноксикама с замедленным высвобождением, который содержит 8 – 15 % гидроксиэтилцеллюлозы и 8 – 15 % Коллидона VA-64, по 30 – 40 % лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы. Полученный состав матричных таблеток равномерно высвобождает действующее вещество в течение 8 ч: степень высвобождения лорноксикама через 4 ч составляет 60 ± 5 %, через 8 ч — более 95 %.

Наработаны лабораторные серии пролонгированных таблеток лорноксикама для изучения стабильности и разработки аналитических методик.

Исследованные факторы состава и технологии являются инструментами регулирования кинетики высвобождения лорноксикама из матричных таблеток, позволяющими достичь большого разнообразия его профилей растворения. Результаты исследования влияния состава матрицы на кинетику высвобождения лорноксикама и метилурацила, вероятно, могут быть

экстраполированы и на другие АФС, относящиеся ко 2 классу по БСК, относительное содержание которых не превышает 10 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn (eds.), *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition (2009).
2. S. U. Shah, G. Khan, S. U. Jan, et al., *Pakistan J. Pharm. Sci.*, **25**(1), 161 – 168 (2012).
3. С. В. Емшанова, О. Ю. Лащева, Н. П. Садчикова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(8), 41 – 44 (2006).
4. S. Kannan, R. Manivannan, K. Ganesan, et al., *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, **2**(3), 1775 – 1780 ().
5. S. U. Jan, G. M. Khan, H. Khan, et al., *African J. Pharm. Pharmacol.*, **6**(9), 601 – 607 (2012).
6. Г. В. Раменская, В. С. Шилков, О. А. Декханова, *Хим.-фарм. журн.*, **42**(12), 726 – 729 (2008).
7. E. Mircea, S. Imre, T. Balaci, et al., *Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience*, Volume 1, October (2010).
8. K. Kathiresan, K. Kiran, P. Vijin, et al., *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, **2**(1), 794 – 797 ().
9. А. В. Наумов, М. М. Шамуилова, П. А. Семенов и др., *Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов*, ().
10. А. В. Авксентюк, *Международный неврологический журнал*, **3**(3), Оригинальные исследования / Original researches / , Лорноксикам (ксефокам) — новый нестероидный противовоспалительный препарат с интенсивным и пролонгированным анальгетическим эффектом (2005).
11. ОФС 42-0003-04 — Растворение.
12. G. Systems, W. Skinner, W. Weldon, et al., *Versatility of Hydroxyethylcellulose in Controlled Release Matrix*.
13. P. Mohamed Saifulla, et al., *Pharma Res. J.*, **6**(1), 102 – 111 (2011).
14. S. A. Bravo, M. C. Lamas, C. J. Salomón, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **5**(3), 213 – 219 (2002).
15. Н. Байклз, Л. Сегала, пер. с англ. З. А. Роговина (ред.), *Химия целлюлозы*, (), 99 – 102, 118 – 121.
16. Kollidon SR. Technical information (2011).
17. Н. Foltmann, А. Quadir, *Drug Delivery Technology*, **8**(6), 22 – 27 (2008).
18. *Государственная фармакопея СССР*, XI изд., Медицина, Москва (1990).
19. *Государственная фармакопея Российской Федерации*, XII изд., “Научный центр экспертизы средств лекарственного применения”, Москва (2008).

Поступила 15.03.13