

Г.В. ГОЛДОБИНА¹, А.Г. САЛЬНИКОВА², Н.В. БОЛОТСКАЯ¹, Г.П. ВДОВИНА¹, Т.М. КОНЬШИНА^{1,2}, А.А. БУРЛУЦКАЯ¹

¹Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь, Россия

²Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России, г. Пермь, Россия

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-07-08-50-53>

Фармакологическая характеристика лекарственных форм отечественного пироксикама

Пироксикам является высокоактивным препаратом длительного действия. Оригинальный синтез этого соединения осуществлен в Иркутском институте химии СО РАН. Целью настоящей работы являлось изучение специфической активности, фармакокинетики и гастротоксичности пироксикама в форме таблеток, в том числе покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Опыты проведены на белых беспородных половозрелых крысах обоего пола. Препараты вводили перорально с помощью атравматического зонда. Исследования проводились в соответствии с Методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных препаратов. Результаты настоящей работы показали высокую противовоспалительную активность пироксикама в форме кишечнорастворимых таблеток. Использование этой лекарственной формы позволяет снизить ulcerогенное действие препарата, но не снижает его специфическую активность и биодоступность. Таким образом, дальнейшая разработка, создание и внедрение оригинальной лекарственной формы отечественного пироксикама сегодня весьма актуальны.

В настоящее время в России в общей структуре производства и реализации лекарственных препаратов (ЛП) одну из лидирующих позиций удерживают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), пользующиеся спросом у 20% населения всего мира [1]. Такое широкое применение этих ЛП обусловлено разнообразием их терапевтических эффектов, так как они обладают обезболивающим, жаропонижающим, противовоспалительным действием. Данные препараты применяются терапевтами, ревматологами, неврологами, анестезиологами, хирургами, травматологами, гинекологами и представителями

Ключевые слова:

пироксикам, фармакокинетика, гастротоксичность, таблетки, покрытые оболочкой

других медицинских специальностей [2]. Современный фармацевтический рынок НПВС формируют как рецептурные (64,5%), так и безрецептурные (35,5%) ЛП. В структуре безрецептурных наибольший удельный вес имеют ЛП следующих МНН: ибупрофен (10,0%), диклофенак (7,0%), кетопрофен (4,7%). НПВС

SUMMARY

Keywords: piroxicam, pharmacokinetics, gastrototoxicity, film-coated tablets

Piroxicam is a highly active long-acting drug. This compound was first synthesized at the Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS. This paper was aimed at studying the specific activity, pharmacokinetics, and gastrototoxicity of piroxicam in the form of tablets, including enteric-coated tablets. The experiments were carried out on white outbred sexually mature rats of both sexes. The drugs were administered orally using an atraumatic probe. The studies were carried out in accordance with the guidelines on preclinical study of drugs. These studies showed a high anti-inflammatory activity of piroxicam in the form of enteric tablets. The use of this dosage form can reduce the ulcerogenic effect of the drug, but does not reduce its specific activity and bioavailability. Therefore, the further development, creation and introduction of the original dosage form of domestic piroxicam come today at an opportune time.

G.V. GOLDOBINA¹, A.G. SALNIKOVA², N.V. BOLOTSKAYA¹, G.P. VDOVINA¹, T.M. KON'SHINA^{1,2}, A.A. BURLUTSKAYA¹

¹Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Perm, Russia

²Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of Russia, Perm, Russia

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DOSAGE FORMS OF DOMESTIC PIROXICAM

представлены на рынке России в 17 лекарственных формах. Среди них первое место занимают таблетки (35,7%), второе – растворы для инъекций (18,3%), третье – гели (12,7%), четвертое – капсулы (8,6%), пятое – суппозитории (7,4%). Доля лекарственных препаратов отечественных производителей составляет 58,2%. Ассортимент за последние годы увеличился на 20%, и произошло это только за счет дженериков. На сегодняшний день доля оригинальных ЛП в общем ассортименте НПВС составляет лишь 7,6% [3]. В России тенденция к расширению ассортимента за счет разработки и внедрения инновационных НПВС, характеризующихся конкурентными преимуществами, не просматривается, снижена продуктивность научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в сфере разработки оригинальных субстанций и лекарственных форм [4]. Простое дублирование ЛП разными фирмами-производителями формирует их ассортиментный избыток и не повышает качество лекарственного обеспечения населения. Среди высокоактивных традиционных НПВС следует выделить пироксикам с относительно хорошей переносимостью и широким спектром терапевтического действия. Он применяется для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, артрозов, подагры. Важнейшим преимуществом пироксикама по сравнению со столь же широко используемым диклофенаком является медленная элиминация, обуславливающая длительность действия и возможность более редкого применения. Пироксикам можно применять 1–2 раза в сутки, в то время как диклофенак – 4–6 раз [5]. Более редкое применение, безусловно, не только удобно для больного, но и позволяет уменьшить вероятное раздражающее действие вещества на слизистую желудка. За последние годы интерес к пироксикаму снова повысился. Проводились работы по созданию его новых лекарственных форм – среди них

суспензии, мази и гели, гидрогели, микрокапсулы [6–10].

Задача создания отечественного пироксикама успешно решена в Иркутском институте химии СО РАН, где осуществлен оригинальный синтез соединения. Отечественный пироксикам является одним из 1,2-бензотиазинов эноловой кислоты, носящих название «оксикамы». Субстанция пироксикама довольно быстро и полно всасывается, пик концентрации в крови достигается уже через 2–3 часа после перорального применения. Следует отметить, что при назначении его в терапевтических дозах концентрация в крови прямо пропорциональна им, а повышение доз до субтоксических сопровождается снижением биологической доступности. Отечественный пироксикам обладает выраженным анальгетическим, жаропонижающим и противовоспалительным действием и идентичен в этом отношении зарубежному аналогу [11].

С целью дальнейшего продвижения отечественного пироксикама была разработана его таблетированная лекарственная форма и получен патент [12].

Целью нашей работы являлось изучение специфической активности, фармакокинетики и ulcerогенного действия отечественного пироксикама в различных лекарственных формах.

Исследования проведены на белых нелинейных крысах обоего пола весом 170–230 г. Все опыты проводились в соответствии с правилами по работе с лабораторными животными в Российской Федерации, а также с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей. Специфическую активность исследуемых лекарственных форм пироксикама изучали на модели каррагининового воспаления. Препарат в форме таблеток, а также таблеток в оболочке в дозе 3 мг/кг вводили через рот за 1 час до субплантарной инъекции 0,1 мл 1%-ного раствора

каррагинина [13, 14]. О выраженности воспаления судили, проводя онкометрию задних лап крыс через 3 и 5 часов после введения каррагинина.

Создание такой лекарственной формы, как таблетки, покрытые оболочкой, подразумевает прежде всего уменьшение гастротоксичности лекарственных препаратов. Для оценки возможной гастротоксичности мы вводили препарат крысам через рот с помощью атравматического зонда в дозе 15 мг/кг или 5 ЕД₅₀ (среднеэффективная доза) по каррагининовому воспалению [11, 13] после 24-часового голодания. Спустя 24 часа после применения препарата животных подвергали эвтаназии с помощью эфира, исследовали показатель частоты и тяжесть поражения желудков [13, 14].

Для оценки любого препарата необходимо установить его биодоступность и такие фармакокинетические параметры, как период полувсасывания и полувыведения, время достижения максимальной концентрации, объем распределения, клиренс.

Изучение фармакокинетики таблеток пироксикама без оболочки и с кишечнорастворимым покрытием проводили в опытах на беспородных белых крысах обоего пола при пероральном введении в дозе 3 мг/кг. В качестве стандартной лекарственной формы использовали таблетки пироксикама (Jelfa, Польша). Пробы крови в количестве 0,5 мл забирали из хвостовой вены через определенные интервалы времени (0,5; 1; 3; 5; 7; 9; 10; 11; 24 и 48 часов) в стерильные герметично закрывающиеся одноразовые пластиковые микроцентрифужные пробирки. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин, отбирали сыворотку крови и хранили до анализа замороженной при t 18+2 °С. Определение количества препарата в сыворотке крови проводили методом ВЭЖХ по разработанной нами методике с применением прибора «Миличром-4УФ». В качестве неподвижной фазы использовали «Сепарон С18»;

ТАБЛИЦА > Параметры фармакокинетики таблеток пироксикама

Объект	$t_{1/2a}$, ч	C_{max} , мкг/мл	T_{max} , ч	Cl_T , мл/мин	$t_{1/2}$, ч	V_d , л	AUC, мкг·ч/мл
Исследуемые таблетки	0,33	11,6	1,7	0,052	10,2	0,046	191
Исследуемые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой	1,0	12,5	3,5	0,052	7,9	0,035	193
Таблетки сравнения (Jelfa, Польша)	0,41	10,2	2,0	0,062	9,6	0,051	162

в качестве элюента – смесь ацетонитрила с водным раствором калия дигидрофосфата [15, 16].

По результатам исследования строили графики зависимости логарифма концентрации пироксикама в сыворотке крови от времени, рассчитывали следующие показатели: C_{max} (максимальная концентрация, мкг/мл), T_{max} (время достижения максимальной концентрации, ч), $t_{1/2a}$ (период полувсасывания, ч), $t_{1/2}$ (период полувыведения, ч), Cl_T (общий клиренс, мл/мин), V_d (объем распределения, л), AUC (общая площадь под фармакокинетической кривой, мкг·ч/мл). Расчет фармакокинетических показателей проводили с помощью метода последовательного логарифмирования, а также метода наименьших квадратов с использованием ПЭВМ и программы АСПИД.

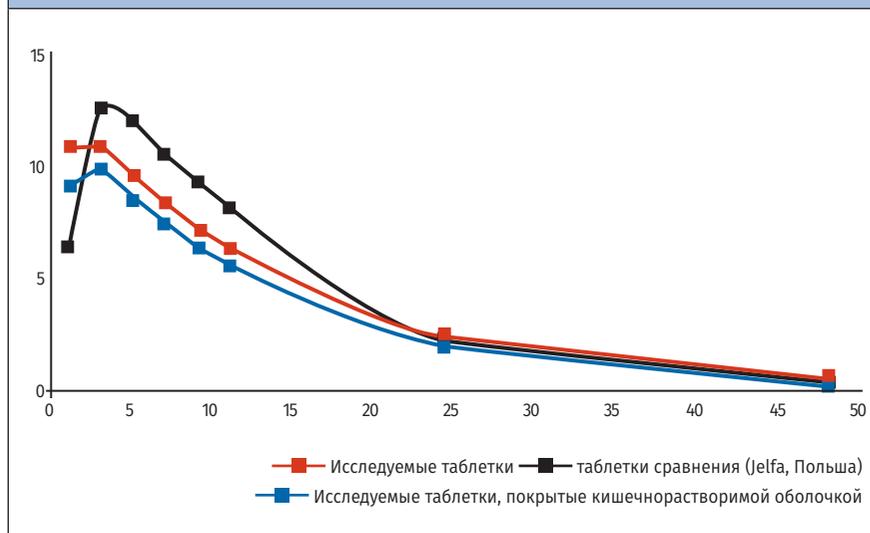
РЕЗУЛЬТАТЫ

Наши опыты показали, что пироксикам в форме таблеток и таблеток, покрытых оболочкой, обладает выраженным противовоспалительным действием. Так, применение обеих лекарственных форм уменьшало отек лапы через 3 часа на 55,1%, а через 5 часов – на 55,6%. Аналогичное использование препарата сравнения уменьшало воспалительную реакцию на 52%. Наши данные коррелируют с результатами А.Т. Вершинина, который установил, что средняя эффективная доза (ЕД50) субстанции пироксикама составляет 3 мг/кг [11]. Таким образом, применение пироксикама в форме таблеток, а также таблеток с кишечнорастворимым покрытием не снижает его активность по сравнению с субстанцией. Как известно, все НПВС обладают раздражающим и даже ulcerогенным

действием. Нами было выявлено значительное уменьшение гастротоксичности при использовании пироксикама в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Так, показатель частоты поражения желудка при использовании препарата в форме таблеток без покрытия составил 4,2, а при использовании таблеток с оболочкой – 1,8, то есть снизился в 2,3 раза.

При изучении фармакокинетики пироксикама было выявлено, что он хорошо всасывается из ЖКТ. На рисунке показана динамика изменения концентрации пироксикама в сыворотке крови. В таблице представлены основные фармакокинетические показатели препарата в различных лекарственных формах. Использование пироксикама в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, несколько замедляет всасывание препарата из ЖКТ. Однако использование этой лекарственной формы также позволяет обеспечить значительные концентрации вещества в крови. Так, максимальная концентрация пироксикама в форме таблеток с покрытием составляет 12,5 мкг/мл, а применение таблеток без оболочки обеспечивает практически такой же уровень вещества в крови – 11,6 мкг/мл. Изучение фармакокинетики пироксикама показало, что при пероральном введении таблеток сравнения и исследуемых таблеток без оболочки и с кишечнорастворимой оболочкой наблюдается интенсивное всасывание (константа скорости абсорбции – 1,7; 2,1; 0,68 ч⁻¹ соответственно) и относительно медленное выведение пироксикама (константа

РИСУНОК > Динамика изменения концентрации (мкг/мл) пироксикама в сыворотке крови после применения различных лекарственных форм



скорости элиминации – 0,072; 0,068; 0,088 ч⁻¹ соответственно). Очень важно, что наличие специальной оболочки не уменьшает биологическую доступность препарата, которая определяется площадью под фармакокинетической кривой.

Как представлено в таблице, АУС обоих отечественных препаратов пироксикама практически одинаковая. Важно и то, что по биологической доступности исследуемые таблетки не уступают таблеткам сравнения (Jelfa, Польша).

ВЫВОДЫ

Таким образом, дальнейшая разработка, создание и внедрение оригинальной лекарственной формы отечественного пироксикама являются сегодня актуальной задачей.



ИСТОЧНИКИ

1. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против». Современная ревматология. 2008;2(1):70–78.
2. Лесная О.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: более 30 лет на пике актуальности. Трудный пациент. 2018;11(16):45–49.
3. Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н. Анализ тенденций развития фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов в России. Ремедиум. 2018;5:14–20.
4. Зязева Н.Н. Современное состояние, условия и перспективы развития мирового фармацевтического рынка. Российский внешнеэкономический вестник. 2015;12:118–129.
5. Справочник лекарств РЛС [электронный ресурс]. Режим доступа <http://www.risnet.ru> (дата обращения 11.05.2019).
6. Илькевич Е.В., Курегян А.Г., Степанова Э.Ф. Разработка состава и технологические исследования суспензии пироксикама. Фундаментальные исследования. 2014;9(9):2036–2038.
7. Насыбуллина Н.М. Оценка реологических свойств гелей и мазей нестероидного противовоспалительного действия для наружного применения. Новый университет. Серия: Вопросы естественных наук. 2012;2:51–53.
8. Бобокалонов Д.Т., Касымова Г.Ф., Мухидинов З.К., Джонмуродов А.С., Халиков Д.Х., Лиу Л.Ш. Кинетика высвобождения пироксикама из гидрогелей на основе низкометилированного цитрусоевого пектина и зеина. Химико-фармацевтический журнал. 2012;46(1):34–37.
9. Шамсара О., Тешаев Х.И., Мухидинов З.К., Усманова С.Р., Шарифова З.Б., Лиу Л.Ш. Микрокапсулы на основе пектина подсолнечника и концентрата белков молочной сыворотки. Известия академии наук Республики Таджикистан. Отделение физико-математических, химических, геологических и технических наук. 2012;2:89–95.
10. Шамсара О., Мухидинов З.К., Бобокалонов Д.Т., Усманова С.Р., Лиу Л.Ш., Халиков Д.Х. Микрокапсулы на основе низкометилированных пектинов и концентрата белков молочной сыворотки. Доклады академии наук Республики Таджикистан. 2014;57(1):44–50.
11. Вершинин А.Т. Патолофизиологические основы фармако-токсического действия пироксикама: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 1994. 26 с.
12. Патент РФ №2001133985/14(035995), 13.12.2001. Вдовина Г.П., Сальникова А.Г., Фотеев В.Г., Зак А.С., Ярыгина Т.И. Фармацевтическая композиция, обладающая противовоспалительной активностью. Патент России №2196570. 2003. Бюл. №2.
13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
15. Сальникова А.Г., Вдовина Г.П., Фотеев В.Г. Создание нестероидного противовоспалительного средства и разработка методов его стандартизации. Актуальные проблемы фармации и образования: Материалы научно-практической конференции. Пермь, 2001:134–135.
16. Ярыгина Т.И., Вдовина Г.П., Сальникова А.Г. Разработка титриметрических методов количественного определения пироксикама (амидоксена). Депон. в ВИНТИ, 1999, №1902–В99-7.

Х ЮБИЛЕЙНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ
РОСМЕДОБР 2019
 VIII СЪЕЗД РОСОМЕД

ИННОВАЦИОННЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ
 ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

2–5
 октября

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

РОСмедобр
 ИННОВАЦИОННЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

www.rosmedobr.ru

РЕКЛАМА