

С.М. Коваленко, О.С. Ромелашвілі

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ЗНЕБОЛЮЮЧОЇ І ЖАРОЗНИЖУЮЧОЇ ДІЇ З НОВОЮ БІОЛОГІЧНО-АКТИВНОЮ РЕЧОВИНОЮ

Національний фармацевтичний університет, м Харків

Ключові слова: похідні амідів нікотинової та ізонікотинової кислот, знеболююча і жарознижуюча дія, ректальні супозиторії, ступінь дифузії, кінетика вивільнення.

Ключевые слова: производные амидов никотиновой и изоникотиновой кислот, ректальные суппозитории, обезболивающее действие, степень диффузии, кинетика высвобождения

Key words: derivative substances of amides of nicotinic acid and of isonicotinic acid, rectal suppositories, analgetic action, diffusion rate, kinetics of release.

Проведено експериментальні дослідження зі створення ректальних супозиторіїв знеболюючої і жарознижуючої дії з новою біологічно-активною речовиною, яка є похідним ізонікотинової кислоти. Вивчено вплив різних ліпофільних основ та типу і кількості поверхнево-активних речовин на кінетику вивільнення субстанції із супозиторіїв. Вибрано, оптимальну основу для запропонованих супозиторіїв.

Проведены экспериментальные исследования по созданию ректальных суппозиториях обезболивающего действия с новым биологически-активным веществом, которое является производным фенилетиламина изоникотиновой кислоты. Изучено влияние различных липофильных основ, типа и количества поверхностно-активных веществ на кинетику высвобождения субстанции из суппозиториях. Выбрана, оптимальная основа для предложенных суппозиториях.

Experimental research on creating rectal suppositories of analgetic action with a new bioactive substance, a derivative substance of phenylethylamine of isonicotinic acid, has been carried out.

Influence of various lipophilic bases, influence of type and quantity of surfactants on kinetics of substance release from suppositories has been studied. Optimal base for the said suppositories has been selected.

Різноманітність лікувальних властивостей препаратів групи ненаркотичних анальгетиків (ННА) і нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), а також велика поширеність клінічних ситуацій, де вони ефективні, вивели їх в розряд ліків, які найбільш широко використовуються. Про те, важливим аспектом вживання препаратів даної групи є безпечність, що характеризується співвідношенням користь/ризик. Це визначає необхідність пошуку нових біологічно-активних і безпечних речовин [1-3]. Перспективними у цьому напрямку є похідні амідів нікотинової та ізонікотинової кислот [4-5]. У зв'язку з цим нами синтезовано 25 нових гетероциклічних систем з даного ряду сполук, серед яких знайдена біологічно-активна речовина (БАР), що виявляє анальгетичну і жарознижуючу дію та віднесена до практично нешкідливих [6].

При створенні лікарських засобів велике значення має вибір шляху їх введення та виду лікарської форми [7]. Проведений аналіз літературних джерел показав, що ННА і НПЗЗ системної дії в Україні існують переважно у вигляді таблеток, гранул, драже, капсул, розчинів для ін'єкцій. Але використання ліків цієї групи у вигляді ректальних супозиторіїв завдяки їх суттєвим перевагам перед зазначеними лікарськими формами більш доцільне. Крім того, ректальні супозиторії з ННА і НПЗЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку, малочислені, містять обмежену кількість «стандартних» лікарських речовин та дублюються вітчизняними і зарубіжними виробниками.

Враховуючи вищевикладене, були проведені дослідження з розробки складу ректальних супозиторіїв знеболюючої і жарознижуючої дії з новою біологічно-активною речовиною.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктами досліджень були зразки супозиторіїв, виготовлені на різних ліпофільних основах - твердому жиру,

вітепсолі W 35, маслі какао. Дозу активної речовини визначено на підставі фармакологічних досліджень. БАР вводили у розплавлені основи у вигляді дрібнодисперсного порошку. Одержану супозиторну масу перемішували та дозували у контурну чарункову упаковку масою по 2 г.

Дослідження вивільнення БАР із супозиторіїв проводили методом „агарових платівок”, заснованого на дифузії лікарської речовини в агарове середовище при додаванні до нього реактиву, який дає кольорову реакцію при взаємодії з активною речовиною [8-9]. У даному випадку діюча речовина, що вивільнялася із супозиторіїв, дифундувала в агаровий шар і з розчином феруму (III) хлориду утворювала зону, забарвлену в оранжевий колір, яка з часом змінювалася на бурий [10]. Діаметр забарвленої зони (d мм) для кожного зразка вимірювали через 1 годину протягом 6 годин. Експеримент проводили при температурі $(37 \pm 0,1)^\circ\text{C}$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для розроблюваних супозиторіїв бажано було вибрати основу, що спочатку має здатність до негайного, а далі пролонгованого вивільнення БАР в необхідній терапевтичній концентрації [11-13]. Результати досліджень представлені на рис. 1.

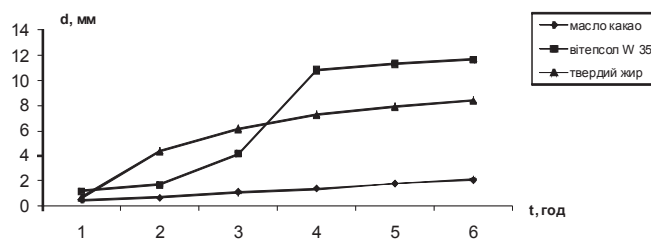


Рис. 1 Кінетика дифузії активної речовини із супозиторіїв, виготовлених на різних ліпофільних основах

Як видно з рис. 1 через 1 годину від початку досліджу ступінь дифузії субстанції з масла какао, твердого жиру і вітепсолу W 35 однаково незначний - діаметри зон забарвлення складають 0,52 мм, 0,70 мм, 1,21 мм, відповідно. З часом кінетика вивільнення діючої речовини з досліджуваних ліпофільних основ суттєво відрізняється між собою. Так, з масла какао БАР практично не дифундує - за 6 годин проведення досліджу діаметр зони забарвлення дорівнює 2,10 мм. Вивільнення БАР з твердого жиру відбувається повільно з поступовим зростанням, але не в достатній мірі. На останню годину проведення досліджу діаметр забарвленої зони відмічається на позначці 8,41 мм. Кінетика вивільнення діючої речовини з вітепсолу W 35 носить зовсім інший характер. За 2 години проведення експерименту ступінь її вивільнення з цієї основи в 2,5 рази більший ніж з масла какао і в 2,56 рази менший ніж з твердого жиру за той же час. Далі, на 3 годину - ступінь дифузії активної речовини підвищується - ще в 2,43 рази, а на 4 годину діаметр зони забарвлення досягає 10,78 мм, що в 7,7 рази перевищує ступінь дифузії БАР з масла какао і в 1,48 рази - з твердого жиру. Перехід активної речовини у дифузійне середовище протягом останніх 2 годин уповільнюється, але все ж таки зростає до 11,63 мм.

Підсумовуючи одержані дані слід відзначити, що зазначені ліпофільні основи не забезпечують задовільного вивільнення БАР, яке характерне для ліків знеболюючої дії. Тому до складу препарату можливо включати допоміжні речовини, які могли б впливати на цей процес у відповідному напрямку.

В роботах багатьох науковців зазначено, що поверхнево-активні речовини (ПАР) здатні знижувати поверхневий натяг між основою і слизовою оболонкою прямої кишки. Це може полегшувати дифузію активних речовин через тканини і сприяти найбільш швидкому та повному їх вивільненню та всмоктуванню. Однак, такий ефект виявляється по-різному для кожного препарату. Він залежить від властивостей лікарської речовини, кількості та типу емульгатора, тощо. Крім того, ПАР забезпечують високий рівень дисперсності лікарських речовин, що дозволяє попереджувати їх седиментацію у супозиторіях, якщо вони є суспензійними системами [11-13].

При виборі ПАР, насамперед, вивчали здатність емульгаторів до утворення з даними основами гомогенних мас протягом тривалого часу. В розплавлені основи додавали 1 % або 5 % емульгатору № 1, емульгатору Т 2, твіну 80 і після перемішування візуально оцінювали їх зовнішній вигляд. Виявлено, що при змішуванні масла какао з 5 % твіну 80 та емульгатору Т 2 утворюється стійка піна, тобто відбувається аерація продукту. Це може спровокувати зміну реологічних властивостей системи, окислення, погіршення стабільності у процесі зберігання. Тому ці композиції було виключено з експерименту. Інші композиції утворювали гомогенні маси протягом тривалого часу і були використані для досліджень.

Графіки залежності вивільнення активної речовини з ліпофільних основ у присутності ПАР від часу діалізу наведені на рис. 2-5.

© С.М. Коваленко, О.С. Ромелашвілі, 2008

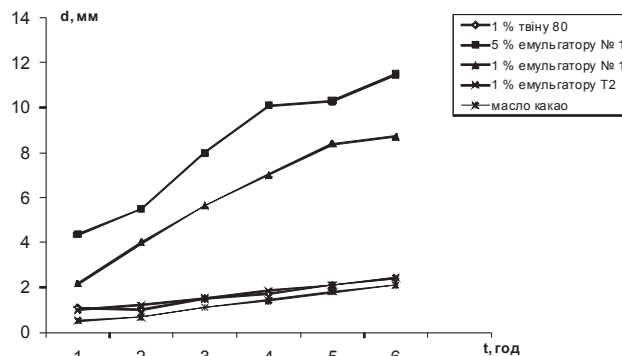


Рис. 2 Вплив ПАР на кінетику дифузії активної речовини із супозиторіїв, виготовлених на основі масла какао

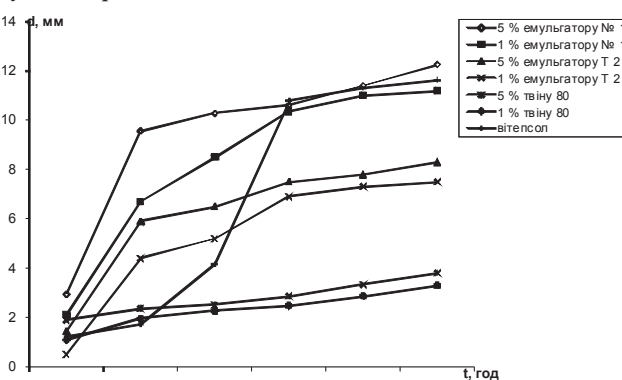


Рис. 3 Вплив ПАР на кінетику дифузії активної речовини із супозиторіїв, виготовлених на основі вітепсолу W 35

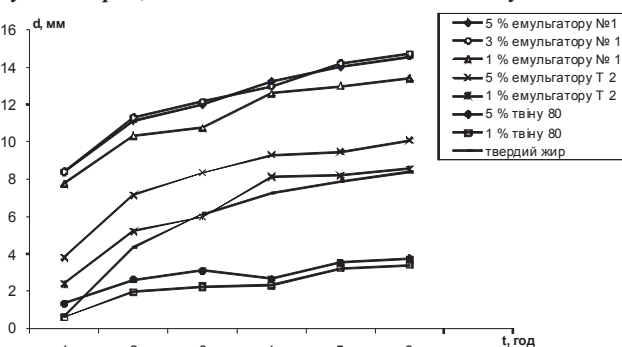


Рис. 4 Вплив ПАР на кінетику дифузії активної речовини із супозиторіїв, виготовлених на основі твердого жиру

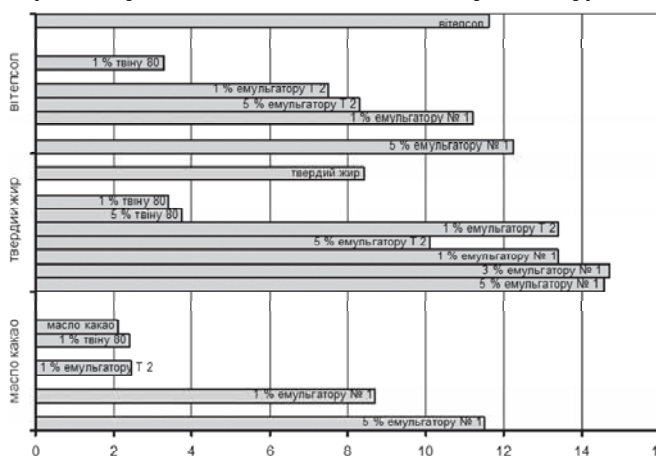


Рис. 5 Порівняння ступеня дифузії лікарської речовини із супозиторіїв, виготовлених на різних ліпофільних основах при додаванні ПАР

Дані, представлені на *рис. 4.2* свідчать, що додавання емульгаторів Т 2 і твіну 80 практично не впливають на вивільнення БАР з масла какао. Дифузія субстанції з основи, що містить емульгатор № 1, значно покращується при зростанні його концентрації, однак відбувається повільно. Через 1 годину від початку експерименту з композиції із вмістом 1 % емульгатору № 1 ступінь її дифузії більш в 4,14 рази, а з композиції із вмістом 5 % емульгатору № 1 - в 8,37 рази у порівнянні з маслом какао. Протягом наступних 5 годин проведення дослідів ступінь вивільнення активної речовини збільшується ще в 4,00 та 2,64 рази, відповідно.

Що стосується вивільнення БАР із супозиторіїв, виготовлених на основі вітепсолу W 35 і ПАР (*рис. 3*), то в залежності від концентрації твін 80 погіршує кінцеву ступінь дифузії субстанції в 3 і 3,5 рази, а емульгатор Т 2 в 1,4 і 1,55 рази у порівнянні з вітепсомом W 35. При використанні емульгатору № 1 протягом перших 3 години досліджень спостерігається інтенсивне вивільнення активної речовини: діаметри зон забарвлення мають значення 8,50 мм (1 % ПАР) і 10,28 мм (5 % ПАР), що перевищує даний показник з вітепсолу W 35 в 2,57 і 3,45 рази, відповідно. Через 4 години діаметр зон дифузії субстанції з вітепсолу W 35 та його композиції з емульгатором № 1 практично однаковий, до завершення експерименту 1 % емульгатору № 1 сприяє зменшенню, а 5 % - збільшенню діаметру забарвленої зони майже в 1 раз по відношенню до вітепсолу W 35.

Вивільнення БАР з твердого жиру відбувається наступним чином (*рис. 4*). При введенні до нього твіну 80 дифузія активної речовини найменша. Кінетика вивільнення субстанції з композиції твердого жиру і 1 % емульгатору Т 2 та твердого жиру дуже схожі, а наявність в твердому жирі 5 % емульгатору Т 2 в 1,2 рази збільшує її перехід у діалізат. Швидкість та повнота вивільнення діючої речовини із супозиторіїв у присутності емульгатору № 1 істотно вища, ніж із супозиторіїв, виготовлених з додаванням інших ПАР. Ступінь дифузії БАР з твердого жиру в залежності від концентрації емульгатору № 1 вже через 1 годину від початку дослідів збільшується в 11 (1 %) і в 12 разів (5 %). За час проведення експерименту діаметри зон дифузії субстанції досягають найбільших значень 13,40 мм (1 %) і 14,57 мм (5 %) і несуттєво відрізняються між собою. Зазначене зумовило доцільність вивчення впливу 3 % цієї ПАР на вивільнення БАР з даної основи. Результати дослідження показали, що кінетика дифузії при введенні 3 і 5 % емульгатору № 1 до твердого жиру майже ідентична. Це, ймовірно, пояснюється тим, що 5 % емульгатору № 1 збільшує в'язкість твердого жиру, що уповільнює вивільнення БАР.

Як видно з *рис. 5* досліджувані супозиторії характеризуються різною інтенсивністю вивільнення активної речовини. ПАР у деяких випадках затримують швидкість і повноту дифузії субстанції з даних ліпофільних основ. Особливо це помітно при використанні твіну 80, менш - емульгатору Т 2, що свідчить про недоцільність їх введення до складу розроблюваного препарату.

Емульгатор № 1 виявив потенціюючий вплив на вихідну ступінь вивільнення БАР із всіх дослідних зразків. Найбі-

льша зона дифузії активної речовини відмічається для твердого жиру при концентрації 3 або 5 % емульгатору № 1. Перевагу було надано композиції з вмістом 3 % емульгатору № 1, так як така концентрація достатня для забезпечення оптимального вивільнення лікарської речовини [13-14].

ВИСНОВКИ

При розробці складу супозиторіїв знеболювальної і жарознижуючої дії з новою БАР в досліді in vitro досліджено вплив різних ліпофільних основ (твердого жиру, вітепсолу W 35, масла какао), типу і кількості ПАР (емульгатору № 1, емульгатору Т 2, твіну 80) на кінетику вивільнення субстанції з препарату. Встановлено, що додавання 3 % емульгатору № 1 сприяє найбільш ефективному вивільненню діючої речовини з твердого жиру.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шаповал О.Н. Нестероидные противовоспалительные средства: проблемы и перспективы применения в медицинской практике // Провизор. - 2004. - № 23. - С. 20 - 23.
2. Яковлева Л. В. Механизмы фармакологического действия ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов / Л.В. Яковлева, О.Н. Шаповал, И.А. Зупанец В кн.: Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство / Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. - К.: МОРИОН, 2000. - С. 6-12.
3. Давтян Л.Л. Противовоспалительные «универсалы». Обзор нестероидных противовоспалительных средств // Ліки України. - 2005. - № 5. - С. 95-97.
4. Бухтіарова Т.А. Амідон: спектр та безпечність клінічного застосування / Т.А. Бухтіарова, В.Ф. Даниленко, М.Г. Голубєва, Я.С. Гудивок // Вісник фармакології та фармації. - 2004. - № 1. - С. 6-8.
5. Ромелашвілі О.С. Сучасні НПЗЗ та перспективи пошуку нових протизапальних засобів // Створення, виробництво, стандартизація та фармакоекономічні дослідження нових лікарських засобів та біологічно активних добавок: Тез. докл. другої міжнародної конференції. - Харків, 2006. - С. 120-121.
6. Яковлева Л.В. Вивчення анальгезуючої дії в ряду похідних амідів піридинкарбонових кислот / Л.В. Яковлева, О.С. Ромелашвілі, С.М. Коваленко, О.М. Шаповал, А.А. Сілаєв // Сьогодення та майбутнє фармації: Тез. докл. Всеукраїнського конгресу. - Харків, 2008. - С. 422.
7. Насыбулина Н.М. Нестероидные противовоспалительные препараты и их лекарственные формы (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. - 1999. - Т. 33, № 2. - С. 30-35.
8. Тихонов А.И. Высвобождение суммы фенольных соединений прополиса из лекарственных препаратов / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярних, Т.Н. Будникова, Н.Д. Белова, Саветхи Лао // Фармацевтический журнал. - 1991. - № 3. - С. 55-58.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". 1-е вид. - Харків: РІГЕР, 2001. - 556 с.
10. Фармацевтична хімія / Під редакцією проф. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова книга, 2006. - С. 78-84.
11. Uzunkaya G. In vitro liberation and kinetics of sustained release indomethacin suppository / G. Uzunkaya, N. Bergisadi // Farmaco. - 2003. - Vol. 58, № 7. - P. 509-512.
12. Realdon N. Effect of drug solubility on in vitro availability rate from suppositories with lipophilic excipients / N. Realdon, E. Ragazzi // Pharmazie. - 2000. - Vol. 55, № 5. - P. 372-377.
13. Козлова Н.Г. Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм в секторе суппозиторных лекарственных форм ГНЦЛС / Н.Г. Козлова, Я.Ю. Романова, Е.Е. Замараева, И.Н. Долгая // Фармаком. - 2005. - 2/3. - С. 25-30.
14. Цагарейшвили Г.В. Биофармацевтические, фармакологические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм / Г.В. Цагарейшвили, В.А. Головкин, Т.А. Грошовый. - Тбилиси: «Мецниереба», 1987. - 263 с.