

Aim. To determine the prospects of development of the formulary system of medicines in Ukraine on the basis of further research in this direction.

Materials and methods. A systematic analysis of international and domestic scientific literature, legal documents related to the study.

Results. It was found that the most common problems of typical clinical practice of prescribing medicines in Ukraine include the simultaneous use of several drugs from one pharmacotherapeutic group by the same patients, the use of drugs with questionable clinical efficacy, polypharmacy and possible underreporting of adverse drug interactions. In Ukraine, only 13.3 % of medicines are supplied through the hospitals, the cost of the rest medicines is covered by the population and only 22.0 % of the cost is subject to reimbursement by the State.

Conclusions. Further development requires scientific justification for the use of the protocols of care developed according to the provisions of evidence-based medicine and formularies for drugs and improving state regulation of the availability of effective and safe medicines to the population.

Key words: formulary system, drugs, rational use, accessibility, prospects of development.

Відомості про автора:

Бліхар Василь Євгенович - к. мед. н., доцент, проректор з науково-педагогічної роботи в частині лікувальних баз Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, головний лікар КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня».

УДК 615.03;615.1/.3

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

Н.О.Ветютнева, М.В.Римар, Н.А.Марусенко

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ З МЕЛОКСИКАМОМ ТА В-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ ТА МЕХАНІЗМУ ЇХ ВЗАЄМОДІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ АБСОРБЦІЙНОЇ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ В УФ ТА ІЧ ОБЛАСТЯХ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л.Шупика

Мета. Дослідити розчинність мелоксикама в ТДС та механізми його взаємодії з β -ЦД.

Методи. Розчинність мелоксикаму досліджували методом абсорбційної спектrophотометрії в УФ-області, структуру комплексів за допомогою абсорбційної спектrophотометрії в ІЧ-області.

Результати. УФ-спектри твердих дисперсних систем (ТДС), що досліджувались, мають розширений пік з максимумом 346 нм, що є особливою рисою присутності полімерних сполук. Розчинність мелоксикаму в обох ТДС та фізичній суміші зростає. ІЧ – спектри ТДС показують валентні коливання групи СО молекули мелоксикаму і характеризують збільшення активності гідрофільних груп β -ЦД, що свідчить про утворення комплексів за допомогою валентних зв'язків з розташуванням молекул β -ЦД «хвіст-хвіст».

Висновки. Дослідження структури ТДС свідчать про утворення супрамолекулярних комплексів «мелоксикам - β -ЦД», а дослідження за допомогою абсорбційної

спектрофотометрії в УФ області показали підвищення розчинності мелоксикаму в ТДС, приготованих методом співосадження вдвічі.

Ключові слова: тверда дисперсна система, супрамолекулярний комплекс, розчинність.

ВСТУП

Використання твердих дисперсних систем (ТДС) на основі лікарських речовин (ЛР) з високомолекулярними сполуками (ВМС) є одним із методів покращення їх фізико-хімічних властивостей, що широко застосовується при створенні сучасних лікарських засобів. Тверда дисперсна система - це бі - або багатокомпонентна система, що представляє собою високодисперговану тверду фазу лікарської речовини або твердий розчин, з частковим утворенням комплексів змінного складу з матеріалом носія [1, 2]. В ролі носія твердих дисперсних систем часто використовують ВМС, які здатні утворювати супрамолекулярні комплекси з фармацевтичними субстанціями. Серед носіїв найбільш часто використовуються β -циклодекстрин (β -ЦД) [3,4], полівінілпіролідон, поліетиленгліколь різних молекулярних мас через їх абсорбуючі властивості і низьку токсичність. Приготування ТДС з використанням в якості носія ВМС дозволяє оптимізувати вивільнення діючої речовини з лікарської форми, підвищити біодоступність, розчинність, фармакологічну активність, пролонгувати дію, зменшити побічні реакції. Основною функцією ТДС є забезпечення вивільнення більшої кількості лікарської речовини при потрапленні лікарської форми в водне середовище шлунково-кишкового тракту, утворення перенасиченого розчину, а також попередження осадження ЛР до її повного всмоктування, що у цілому дозволяє зменшити дозування субстанції у лікарській формі.

Покращення фізико-хімічних властивостей є актуальним для значної кількості фармацевтичних субстанцій, у тому числі для нестероїдних протизапальних засобів через їх широке використання в медицині. Застосування НПЗЗ, що селективно інгібують фермент циклооксигеназу-2 (мелоксикам, німесулід, целекоксиб), дозволило покращити безпечність препаратів цієї групи, проте прояви побічних реакцій залишаються частими. Препарати цієї групи характеризуються поганою розчинністю, що також негативно впливає на їхню фармакокінетику та фармакодинаміку. Тому дослідження щодо покращення розчинності мелоксикаму за допомогою приготування твердих дисперсних систем є актуальним.

Мета роботи – дослідити розчинність мелоксикама в ТДС та механізми його взаємодії з β -ЦД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

ТДС мелоксикаму з β -ЦД готували методами «розтирання» та «співосадження».

Метод «розтирання» полягає в розтиранні лікарської речовини (ЛР) та носія в присутності легкого розчинника до його повного видалення. Розчинник виконує дві ролі: по-перше – розчиняє ЛР, по-друге – проникає в мікротріщини носія, що призводить до його подрібнення [5].

Інший метод отримання ТДС (метод співосадження) полягає у співосадженні комплексу ЛР-носій при змішуванні їх пересичених розчинів у відповідних розчинниках. Розчинники підбирають різної полярності, але за принципом взаємного змішування, для ЛР використовують органічні

розчинники, а для носія - воду. Іноді розчинення компонентів проводять при підвищеній температурі. Розчини змішують і залишають на деякий час при кімнатній або пониженій температурі. Завдяки зниженню температури та зміні розчинника відбувається співосадження комплексу ЛР-носій.

Методика приготування ТДС методом «розтирання» (ТДС 1): β -ЦД та мелоксикам у молярному співвідношенні 2:1 розтирають в ступці з диметилформамідом.

Методика приготування ТДС методом «співосадження» (ТДС 2): β -ЦД розчиняють в воді очищеній, а мелоксикам в диметилформаміді. Молярне співвідношення β -ЦД-мелоксикам 2:1. При змішуванні розчинів відбувається випадіння осаду. Осад відфільтровують (фільтр з синьою смужкою) та сушать в сушильній шафі.

Розчинність мелоксикаму з ТДС визначали методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області. Спектри поглинання реєструвалися на UV-VIS спектрофотометрі Spereord M40 в діапазоні довжин хвиль 200 – 500 нм в кюветі з товщиною шару 1 см. Структуру комплексів досліджували за допомогою абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ-області на ІЧ - спектрофотометрі Vertex 70 в таблетках KBr (10 мг ТДС або фізичної суміші розтирали з 150 мг калію броміду і піддавали пресуванню під вакуумом).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

УФ-спектр мелоксикаму характеризується двома максимумами поглинання при 265 ± 2 нм та 346 ± 2 нм, в УФ-спектрі β -ЦД відсутні максимуми поглинання, що є характерним для спектрів високомолекулярних сполук. Порівняння розчинності мелоксикаму в ТДС проводилось відносно фізичної суміші, яку готували розтиранням мелоксикаму з β -ЦД в кількостях еквівалентних ТДС.

Спектритвердихдисперснихсистем, отриманих методами «співосадження», «розтирання» та фізичної суміші характеризуються максимумами поглинання аналогічними максимумами субстанції мелоксикаму - 265 ± 2 нм та 346 ± 2 нм (рис.1). Наявність β -ЦД в досліджуємих зразках призводить до незначного розширення піку з максимумом 346 нм для фізичної суміші та значного для ТДС в порівнянні з спектром субстанції мелоксикаму.

Оптичну густину та питомий показник поглинання отримували при довжині хвилі 346 нм. Використовуючи ці показники нами були розраховані концентрації мелоксикаму в досліджуємих зразках, які склали 0,89, 1,17 та 1,42 мг для фізичної суміші, ТДС 1 та ТДС 2, відповідно. Всі зразки мають кращу розчинність у порівнянні з субстанцією мелоксикаму. Отриманні результати дозволяють робити припущення про утворення комплексів мелоксикам - β -ЦД, що підвищило розчинність мелоксикаму в порівнянні з чистою субстанцією. За рахунок рідкого середовища під час утворення комплексів в ТДС приготованій методом «співосадження» полегшується взаємодія між мелоксикамом та β -ЦД та більш високий ступінь дисперсності частинок, що призводить до більшої розчинності мелоксикаму в порівнянні з іншими об'єктами.

Всі зразки мають кращу розчинність в порівнянні з субстанцією мелоксикаму. Отриманні результати дозволяють робити припущення про утворення комплексів мелоксикам - β -ЦД, що є причиною підвищення розчинності мелоксикаму в порівнянні з чистою субстанцією.

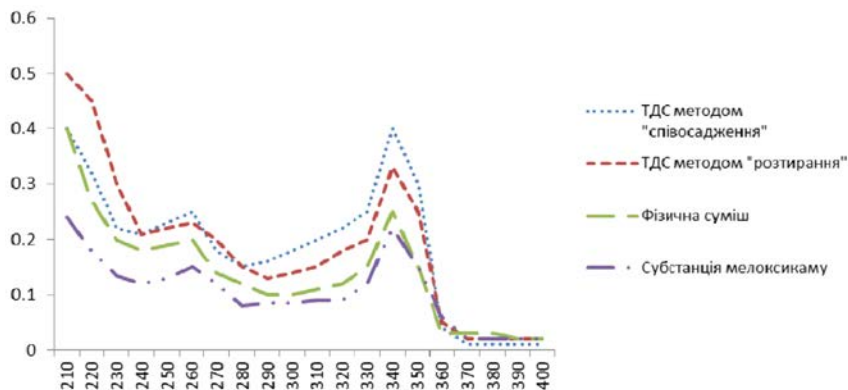


Рис. 1. Спектри поглинання УФ-випромінювання мелоксикаму в ТДС та фізичній суміші

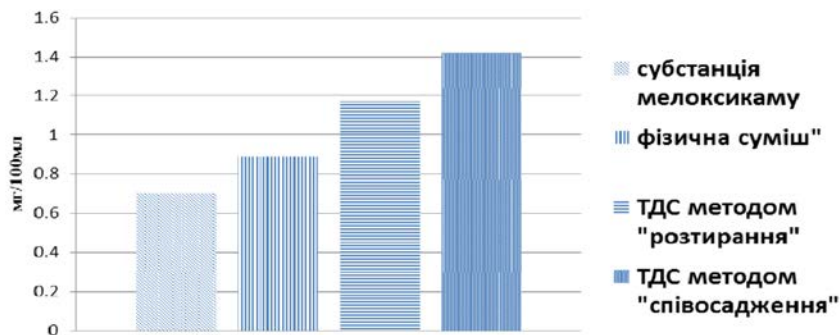


Рис. 2. Розчинність субстанції мелоксикаму в ТДС та фізичній суміші

ІЧ – спектр мелоксикаму характеризується смугами поглинання: при 3289 см^{-1} , що обумовлене валентними коливаннями групи NH; при 1620 , 1265 , 1157 , 1184 см^{-1} спостерігаються коливання груп CO, CN, SO_2 , OH, відповідно. ІЧ – спектр β -циклодекстрину має виражену смугу поглинання при 3374 см^{-1} , яку обумовлюють валентні деформації OH-груп, за рахунок утворення водневих зв'язків. Валентні коливання груп CH відображаються в вигляді поглинання при 2924 см^{-1} .

В ІЧ – спектрі ТДС спостерігається зсув смуги поглинання в області 1620 см^{-1} , що відповідають валентним коливанням CO групи молекули мелоксикаму, а зростання інтенсивності в області 1030 см^{-1} характеризує збільшення активності гідрофільних груп β -ЦД. Утворення комплексів відбувається за рахунок водневих зв'язків за участю гідроксильних груп β -ЦД та гідроксильної і сульфо-групи мелоксикаму. Деформація смуги CO групи є ознакою розташування молекули мелоксикаму всередині порожнини молекул β -ЦД з орієнтацією «хвіст - хвіст».

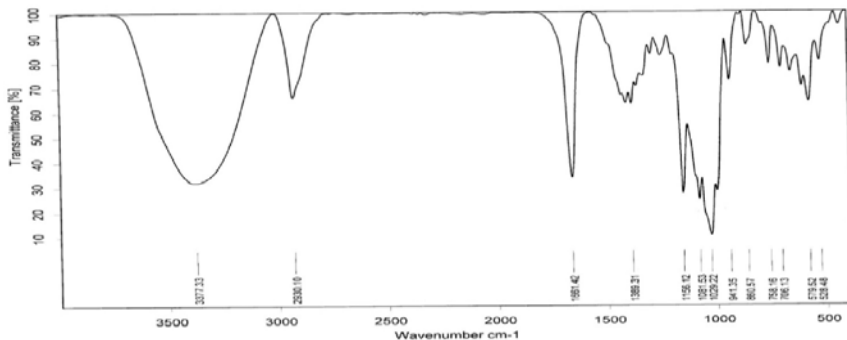


Рис. 3. Спектр поглинання в ІЧ - області ТДС мелоксикаму, отриманої методом «співосадження»

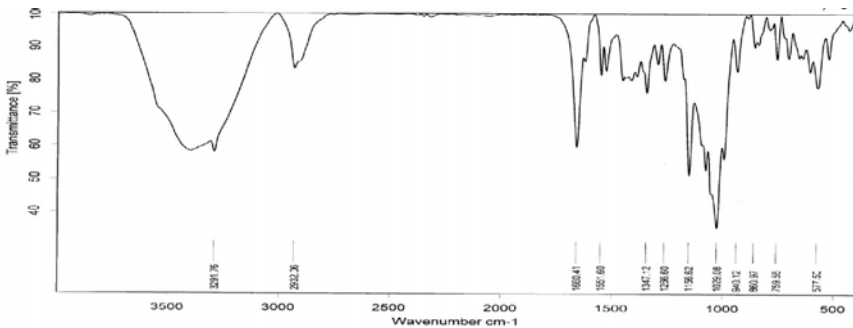


Рис. 4. Спектр поглинання в ІЧ - області ТДС мелоксикаму, отриманої методом «розтирання»

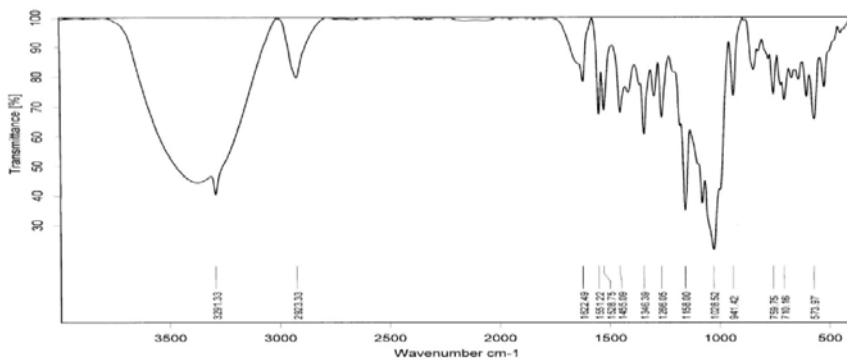


Рис. 5. Спектр поглинання в ІЧ - області фізичної суміші мелоксикаму

ВИСНОВКИ

Досліджено розчинність твердих дисперсних систем з мелоксикамом та β -ЦД та механізми їх взаємодії за допомогою абсорбційної спектрофотометрії в УФ та ІЧ областях.

За допомогою методу абсорбційної спектрофотометрії в УФ області виявлено значне підвищення розчинності мелоксикаму в ТДС у порівнянні з субстанцією та фізичною сумішшю, в УФ-спектрах ТДС спостерігається значне розширення аналітичного максимуму при 346 нм, що може бути обумовлено утворенням супрамолекулярних комплексів.

ІЧ-спектри підтвердили наявність водневих зв'язків між мелоксикамом та β -ЦД, що свідчить про утворення супрамолекулярних комплексів з розташуванням молекул β -ЦД «хвіст-хвіст», обумовленого просторовою структурою молекули мелоксикаму.

Модифікація розчинності мелоксикаму за допомогою створення ТДС з β -ЦД може успішно застосовуватись для створення сучасних лікарських форм.

Література

1. Определение растворимости синтомицина в твердых дисперсиях / И.И.Краснюк // Химико–фармацевтический журнал.–2010.–Т.44, №1.–С.27-34.
2. Повышение растворимости мезапама путем получения его твердых дисперсий / И. И. Краснюк (мл.), О. В. Манахова, Р. У. Хабриев [и др.] // Химико–фармацевтический журнал. – 2010. –Т. 44, №11. – С. 25-29.
3. Mario J. Native and polymeric β -cyclodextrins in performance improvement of chitosan films aimed for buccal delivery of poorly soluble drugs / Mario J., Francesca M., Paola M. // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2012. – №74. – P. 87–97.
4. V. Boldescu, I. Bratu, Gh. Borodi Study of binary systems of β -cyclodextrin with a highly potential anti-mycobacterial drug // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2012. – № 74. – P.129–135.
5. Краснюк И.И. Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий: автореф. дис. ... д. фарм. наук. – М. – 2010.– С.53.

Н.А.Ветютнева, М.В.Рымар, Н.А.Марусенко

Исследование растворимости твердых дисперсных систем с мелоксикамом и β -циклодекстрином и механизма их взаимодействия с помощью абсорбционной спектрофотометрии в УФ и ИК областях

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

Цель. Исследовать растворимость мелоксикама в ТДС и механизмы его взаимодействия с β -ЦД.

Методы. Растворимость мелоксикама определяли методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области, структуру комплексов – абсционной спектрофотометрией в ИК-области.

Результаты. УФ-спектры исследуемых ТДС имеют расширенный пик с максимумом 346 нм, что является особенностью присутствия полимерных соединений. Растворимость мелоксикама в обоих ТДС и физической смеси возрастает. ИК - спектры ТДС показывают валентные колебания группы СО молекулы

мелоксикама и характеризуют увеличение активности гидрофильных групп β -ЦД, что свидетельствует об образовании комплексов с помощью валентных связей с расположением молекул β -ЦД «хвост-хвост».

Выводы. Исследование структуры ТДС свидетельствуют об образовании супрамолекулярных комплексов «мелоксикам - β -ЦД», а исследование растворимости показали повышение растворимости мелоксикама в ТДС приготовленных методом соосаждения в 2 раза.

Ключевые слова: твердая дисперсная система, супрамолекулярный комплекс, растворимость.

N.A.Vetiutneva, M.V.Rymar, N.A.Marusenko

Study of solubility of solid dispersion systems with meloxicam and β -cyclodextrin and the mechanism of their interaction by absorption spectrophotometry in the UV and IR regions

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Purpose. To investigate the solubility of meloxicam in SDS and mechanisms of its interaction with β -CD.

Research methods. Solubility of meloxicam was determined by absorption spectrophotometry in the UV region, and the structure of the complexes - absorption spectrophotometry in the IR region.

Results. UV spectra of the investigated SDS have an extended peak with maximum of 346 nm, which is characteristic of the presence of polymeric compounds. Solubility of meloxicam in both SDS and physical mixture increases. IR spectra of SDS show the stretching vibrations of CO molecules of meloxicam and characterize the increase in activity of hydrophilic groups of β -CD indicating the formation of complexes with the help of the valence bonds with "tail-to-tail" location of β -CD molecules.

Conclusions. The results of the SDS structure investigation show the formation of "meloxicam - β -CD" supramolecular complexes and solubility study are indicative of 2-fold increased solubility of meloxicam in SDSs prepared by coprecipitation.

Key words: solid dispersion system, a supramolecular complex, solubility

Відомості про авторів:

Ветютнева Наталія Олександрівна - професор, завідувач кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-69.

Римар Максим Вікторович - аспірант кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів.

Марусенко Наталія Анатоліївна - доцент кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів.