



Алмохамад Жумаа Абдуллах, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, И.Л. Кечин

Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозитория с каптоприлом

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: каптоприл, основа-носії, поверхнево-активні речовини, вивільнення.

Ключевые слова: каптоприл, основа-носитель, поверхностно-активные вещества, высвобождаемость.

Key words: captopril, a basis-carrier, surfactants, release.

Проведено дослідження впливу виду основи-носія й поверхнево-активних речовин на вивільнення каптоприлу з ректальних суппозиторіїв. Виявлено, що вид основи-носія й поверхнево-активних речовин впливають на вивільнення каптоприлу з ректальних суппозиторіїв. Найбільший вплив на вивільнення каптоприлу із суппозиторіїв ректальних має вид основи-носія. Дисперсний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення каптоприлу із суппозиторіїв ректальних забезпечує композиція масла какао й моноглицеридів дистильованих.

Проведены исследования влияния вида основы-носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость каптоприла из ректальных суппозиториев. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение каптоприла из ректальных суппозиториев. Наибольшее влияние на высвобождение каптоприла из суппозиториев ректальных оказывает вид основы-носителя. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение каптоприла из суппозиториев ректальных обеспечивает композиция масла какао и моноглицеридов дистиллированных.

Researches of influence of a kind of a basis-carrier and surfactants on captopril releasing from rectal suppositories are conducted. It was established that the kind of a basis-carrier and a kind of surfactants make significant impact on liberation of captopril from rectal suppositories. It is revealed that the greatest influence on liberation of captopril from suppositories the rectal renders a basis-carrier kind. Dispersion analysis of results of researches has shown that optimum liberation of captopril from suppositories the rectal is provided with a composition of cocoa oil and monoglycerides distilled.

Артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которое является причиной риска возникновения сердечных, мозговых и почечных осложнений, а также преждевременной смерти. Коррекция артериальной гипертензии – сложный процесс, предусматривающий раннее выявление патологии, ее адекватное лечение, проведение первичной и вторичной профилактики [1,2].

Фармакотерапевтический арсенал антигипертензивных средств довольно велик, но много лекарственных форм при продолжительном применении вызывают ряд нежелательных реакций со стороны организма пациентов. Не в последнюю очередь это связано с тем, что основным путем введения антигипертензивных средств является пероральный. Это не всегда безопасно, поскольку при наличии осложнений артериальной гипертензии (чаще всего в виде сердечной недостаточности) и необходимости их соответствующей медикаментозной терапии комбинированное назначение препаратов увеличивает риски возникновения явления несовместимости или повреждения слизистой оболочки желудка.

Применение для лечения артериальной гипертензии ректального пути введения препаратов, приводящих к уменьшению артериального давления, позволяет за счет специфики всасывания лекарственных веществ в прямой кишке снизить дозу приема и, соответственно, избежать возникновения нежелательных побочных реакций, а также повысить биологическую доступность антигипертензивных средств [3,4].

Препараты-ингибиторы АПФ на протяжении продолжительного времени используются для терапии эссенциальной и хронической гипертензии. Каптоприл – один из наиболее активных вазопрессорных веществ, относящихся к группе ингибиторов АПФ, механизм действия которых состоит в блокировании преобразования ангиотензина I в ангиотензин II. Кроме того, каптоприл препятствует распаду брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием и интенсифицирующим синтез простагландинов. Реализация данных процессов обуславливает снижение артериального давления, а также пред- и постнагрузки на миокард. Препарат рекомендован Украинской ассоциацией кардиологов как средство для купирования гипертонических кризов [5,6].

Разработка ректальной лекарственной формы каптоприла позволит расширить возможности и увеличить эффективность его применения в фармакотерапии неосложненных гипертензивных кризов как urgentных клинических состояний, обогатить номенклатуру отечественных кардиологических препаратов.

Свойства, стабильность, биологическая доступность и фармакотерапевтическая эффективность суппозиториев зависят от вида основы, природы других вспомогательных веществ, использованной технологии [6,7].

Цель работы

Изучение влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозиториев (основ-носителей и поверхностно-активных веществ) на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы каптоприла.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для ректальной лекарственной формы каптоприла исследовали суппозиторные основы и поверхностно-активные вещества, широко применяющиеся в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в специальной литературе [8–10]. Суппозитории готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко-Креспи. Средняя масса суппозитория на липофильных основах составила 1,3 г, а на полиэтиленоксидной – 1,6 г. Концентрация ПАВ во всех опытах – 2% от массы суппозитория, содержание каптоприла – 0,05 г в каждом суппозитории. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [12].

В качестве параметра оптимизации избрали высвобождение каптоприла из суппозитория как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение каптоприла из суппозитория изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому [12] при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» по ГОСТ 7730. Диализной средой с учетом растворимости каптоприла выбрана вода очищенная. Концентрацию высвободившегося через 15 минут каптоприла устанавливали спектрофотометрически [13].

Результаты и их обсуждение

Матрица планирования эксперимента и результаты определения концентрации каптоприла в диализатах, высвободившегося из суппозитория ректальных через 15 мин, представлены в *табл. 1*.

Обозначения изучаемых факторов:

А – суппозиторные основы: а1 – твердый жир; а2 – масло какао; а3 – заводская жировая основа ЗЖО (сало растительное (жир гидрогенизированный) – 60%; парафин – 10%; масло какао – 30%); а4 – смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1.

В – ПАВ; в1 – эмульгатор N1; в2 – моноглицериды дистиллированные; в3 – твин-80; в4 – без эмульгатора.

При изготовлении суппозитория каптоприл раство-

Таблица 1

Матрица планирования и результаты определения концентрации (%) высвободившегося каптоприла из суппозиторных композиций (интервал 15 минут)

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАВ)				Сумма
	в1	в2	в3	в4	
a1	1) 0,31 0,39 <u>0,34</u> 1,04	2) 0,6 0,73 <u>0,69</u> 2,02	3) 0,56 0,43 <u>0,51</u> 1,5	4) 0,45 0,45 <u>0,45</u> 1,35	5,91
a2	5) 9,43 10,5 <u>9,86</u> 29,79	6) 15,43 15,0 <u>15,43</u> 45,86	7) 12,86 11,78 <u>12,64</u> 37,28	8) 10,71 9,86 <u>10,5</u> 31,07	144,00
a3	9) 0,84 0,86 <u>0,86</u> 2,56	10) 1,44 1,5 <u>1,48</u> 4,42	11) 1,29 1,37 <u>1,35</u> 4,01	12) 1,2 1,29 <u>1,24</u> 3,73	14,72
a4	13) 3,43 3,11 <u>2,79</u> 9,33	14) 2,57 2,25 <u>2,36</u> 7,18	15) 2,14 2,57 <u>2,36</u> 7,07	16) 2,36 2,25 <u>2,25</u> 6,86	30,44
Сумма	42,72	59,48	49,86	43,01	195,07

ряли в расплаве гидрофильных и липофильных основ-носителей.

В *табл. 2* представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, фактор А (вид основы) и фактор В (вид ПАВ) статистически значимо влияют на высвобождаемость нимодипина из суппозитория ($F_{\text{экс.}} > F_{\text{табл.}}$). При этом, влияние вида основы-носителя более значительно, чем вида ПАВ. Также статистически значимо взаимодействие между этими фармацевтическими факторами. На основании полученных данных составлен ряд влияния изученных факторов на интенсивность высвобождения нимодипина из суппозиторных композиций: $A > B > A \times B$.

Проверка различия средних результатов значимых факторов при помощи множественного рангового кри-

Таблица 2

Дисперсионный анализ результатов экспериментальных данных по определению высвобождения каптоприла из суппозиторных основ (интервал 15 минут)

Источник изменчивости	Сумма квадратов SS	Число степеней свободы f	Средний квадрат MS	$F_{\text{экс.}}$	$F_{\text{табл.}}$
Фактор А	1033,41	3	344,47	5299,54	2,9
Фактор В	15,46	3	5,15	79,23	2,9
АВ-взаимодействие	40,58	9	4,51	69,39	2,23
Ошибка	2,09	32	0,065	-	-
Общая сумма	1884,31	47	-	-	-

терия Дункана [11] позволила построить следующие ряды предпочтительности:

По фактору А (вид основы-носителя)

a_2 масло какао > a_4 ПЭО основа > a_3 ЗЖО > a_1 твердый жир

По фактору В (вид ПАВ)

v_2 МГД > v_3 Твин 80 > v_4 Без ПАВ (v_1 Эмульгатор №1)

Таким образом, наиболее быстрое высвобождение каптоприла из суппозитория ректальных обеспечивает основа масла какао в композиции с моноглицеридами дистиллированными.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение каптоприла из ректальных суппозиториях.

2. Выявлено, что наибольшее влияние на высвобождение каптоприла из суппозитория ректальных оказывает вид основы-носителя.

3. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение каптоприла из суппозитория ректальных обеспечивает композиция масла какао и моноглицеридов дистиллированных.

Литература

1. Дядык А.И. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А.И. Дядык, А.Э.Багрий. – Донецк: Норд-Пресс, 2006 – 322 с.
2. Ленфант К. Гипертензия и ее последствия: Состояние проблемы в мире / К. Ленфант // Здоров'я України. – 2006. – №5. – С. 32.
3. Нагорний В.В. Біофармацевтичне обґрунтування раціонального складу і технології супозиторіїв з натрію нітропрусидом / В.В. Нагорний // Фармац. журн. – 1998. – №1. – С. 106–109.
4. Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.28 «клінічна фармакологія» / І.Л. Кечин. – К., 2003. – 41 с.
5. Сидоренко Б.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский. – М.: ЗАО «Информатик», 1999. – 253 с.
6. Шишлова М.В. Вплив інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту каптоприлу на центральну та церебральну гемодинаміку у хворих з цереброваскулярною недостатністю: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.15 «Нервові хвороби» / М.В. Шишлова. – К., 2001. – 23 с.
7. Гладышев В.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: автореф. дисс. ... д-ра фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / В.В. Гладышев. – Пятигорск, 1997. – 34 с.
8. Цагареишвили Г.В. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм (ректальные препараты) / Г.В. Цагареишвили, В.А. Головкин, Т.А. Грошовый. – Тбилиси: Мецниереба, 1987. – 263 с.
9. Головкин В.А. Вагинальные лекарственные средства: Особенности разработки, исследования и применения / В.А. Головкин, В.В. Головкин, А.В. Головкин. – Запорожье: РИП «Видавець», 2000. – 271 с.
10. Головкин В.А. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии / В.А. Головкин, В.В. Головкин, Ю.П. Ткаченко. – Запорожье: «Просвіта», 2006. – 140 с.
11. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин, С.М. Махаммов. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
12. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst. przem. pharm. – 1975. – Т. 23, №3. – S. 284–293.
13. Спектрофотометричне визначення каптоприлу в субстанції / Ю.В. Бурлака, О.О. Тарханова, С.О. Васюк, В.В. Гладышев // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Т. XXIV, №1. – С. 78–80.

Сведения об авторах:

Алмохамад Жумаа Абдуллах, аспирант каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Лисянская А.П., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Кечин И.Л., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-1 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Гладышев В.В. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. технологии лекарств.

Тел.: (097) 353 91 31.

E-mail: gladishevvv@gmail.com