

УДК 615.032.35:615.322:615.07

Т. Г. ЯРНИХ, Г.М. МЕЛЬНИК, О. А. РУХМАКОВА, В. М. ЧУШЕНКО

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ З ЕКСТРАКТОМ СОЛОДКОВОГО КОРЕНЯ ДЛЯ ДІТЕЙ

Проведено біофармацевтичні дослідження вивільнення гліциризинової кислоти екстракту солодкового кореня із дитячих ректальних супозиторіїв імунотропної дії для підтвердження їх оптимального складу та прогнозування необхідного терапевтичного ефекту. Доведено, що обраний склад емульсійної супозиторної основи забезпечує поступове, рівномірне, пролонговане вивільнення діючої речовини з препарату.

Ключові слова: дитячі ректальні супозиторії, екстракт солодкового кореня, біофармацевтичні дослідження.

ВСТУП

З урахуванням існуючої на цей час в Україні тенденції до постійного зростання кількості дітей, що хворі на різноманітні імунозалежні захворювання, актуальним завданням фармації та медицини залишається розширення асортименту дитячих імуномодуляторів за рахунок розробки ректальних супозиторіїв імунотропної дії [1, 3].

На підставі попередньо проведених експериментальних досліджень нами було розроблено склад і технологію дитячих ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня [8]. До складу вказаної лікарської форми входять як діючі, так і допоміжні речовини, тобто супозиторна основа. Відомо, що природа носія має велике значення для забезпечення фармакологічного ефекту лікарського препарату у формі ректальних супозиторіїв, швидкості та повноти вивільнення з нього діючих речовин тощо [6, 7].

В якості активних інгредієнтів використовували екстракт солодкового кореня та ефірні олії ромашки лікарської та чайного дерева, концентрація яких була обґрунтована на підставі вивчення протівірусної, антимікробної та специфічної активності розробленого препарату.

Щодо супозиторної основи, то нами була досліджена можливість використання емульсійного носія. Для рівномірності розподілу екстракту солодкового кореня в основі додавали поверхнево-активні речовини (ПАР), а саме твін-80 і лецитин. Дослідження показали, що ці допоміжні

речовини у підбраній нами концентрації дозволили утворити із супозиторною масою агрегативно стійку систему з необхідними реологічними властивостями.

Як відомо, введення ПАР по-різному впливає на вивільнення діючих речовин із ректальних лікарських форм, саме тому на етапі їх створення обґрунтованим і необхідним є проведення біофармацевтичних досліджень [6, 7]. Таким чином, метою даної роботи є вивчення впливу ПАР на вивільнення діючої речовини з дитячих ректальних супозиторіїв для підтвердження їх оптимального складу та прогнозування необхідного терапевтичного ефекту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктом дослідження є дитячі ректальні супозиторії із вмістом екстракту солодкового кореня, основною біологічно-активною речовиною якого є гліциризинова кислота (ГК) [2, 4]. Кількісний вміст діючих речовин у складі препарату був постійним, допоміжні речовини використовували у різних співвідношеннях (табл.). Усі субстанції, основа та ПАР, що використані в експерименті, відповідали вимогам ДФУ, НТД та сертифікатам якості виробників.

Вивчення кінетики вивільнення ГК екстракту солодкового кореня із приготованих методом виливання зразків дитячих ректальних супозиторіїв проводили в дослідах *in vitro* методом діалізу через напівпроникну мембрану [5].

У камеру діалізатора поміщали 3,0 г препарату. Перемішування діалізату здійснювали за допомогою магнітної мішалки зі швидкістю

© Колектив авторів, 2013

СКЛАД ДОСЛІДЖУВАНИХ ЗРАЗКІВ ДИТЯЧИХ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

Назва компоненту	Зразок № 1, %	Зразок № 2, %	Зразок № 3, %	Зразок № 4, %	Зразок № 5, %	Зразок № 6, %
Діючі речовини	23,48	23,48	23,48	23,48	23,48	23,48
Вода очищена	8,69	8,69	8,69	8,69	8,69	8,69
Твердий жир типу А	63,49	59,14	64,56	61,31	54,80	51,53
Твін-80	4,34	-	1,09	2,17	4,34	5,43
Лецитин	-	8,69	2,18	4,35	8,69	10,87

100 об/хв. Термостатування проводили в ультратермостаті ТС-16А (Німеччина) із точністю $\pm 0,1$ °С. Температуру вимірювали лабораторним термометром з ціною поділки 0,1 °С.

Для проведення аналізу мірною піпеткою через кожен час відбирали проби із зовнішньої камери діалізатора, кожен раз доводячи об'єм діалізного середовища до початкового рівня.

Відібрані проби обробляли згідно з розробленою нами методикою кількісного визначення ГК методом екстракційної спектрофотометрії в УФ-області спектру. В якості стандарту використовували гліцирам. Оптичну густину випробуваного розчину вимірювали на спектрофотометрі за довжини хвилі (258 \pm 2) нм, у кюветі із товщиною шару 10 мм.

Попередньо проведені дослідження зі всіма допоміжними речовинами показали, що оптична густина одержаних розчинів плацебо не перевищує 0,001. Фонова густина в умовах методики кількісного визначення має статистично незначне значення і не впливає на результати кількісного вмісту ГК у супозиторіях, тому в якості розчину порівняння було обрано воду очищену в ізотермічному режимі за температури (37,0 \pm 1,0) °С.

Концентрацію ГК (X) в діалізаті, у грамах, розраховували за формулою:

$$X = \frac{A_0 \times 10}{l_{\text{суп}} \times 135,4},$$

де: A_0 – оптична густина випробуваного розчину;
135,4 – питомий показник поглинання гліцираму за довжини хвилі 258 нм.

Для кожного зразка супозиторіїв проводили не менше 6 визначень, які піддавали статистичній обробці.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перед вивченням кінетики вивільнення ГК із виготовлених зразків дитячих ректальних супозиторіїв, нами були проведені попередні дослідження по вивченню їх однорідності та стійкості до руйнування.

Як показали проведені дослідження, зразки супозиторіїв № 1 та № 2 не відповідали вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) за показниками «Однорідність» та «Стійкість до руйнування». При подальшому збільшенні кількості емульгатору у складі зразків, зокрема твіну-80, отримували однорідні супозиторії. Проте, за існуючими даними, використання твіну-80 у великих кількостях у складі дитячих ректальних лікарських форм є небажаним у зв'язку із можливою появою токсичної дії. Саме тому для подальших досліджень були обрані зразки із сумішню емульгаторів (твін-80 і лецитин).

При використанні вказаної суміші емульгаторів у концентраціях 3 та 6,5 % (зразки супозиторіїв № 3 та № 4), було відмічено, що препарат в процесі зберігання розшаровується і таким чином не витримує вимог ДФУ за показником «Однорідність».

Зразки супозиторіїв № 5 та № 6 за вищевказаними показниками задовольняли вимоги ДФУ, саме тому із цими зразками дитячих ректальних супозиторіїв і були проведені подальші біофармацевтичні дослідження по вивченню кінетики вивільнення ГК.

Результати дослідження вивільнення ГК екстракту солодкового кореня із вищевказаних зразків супозиторіїв представлені на рис.

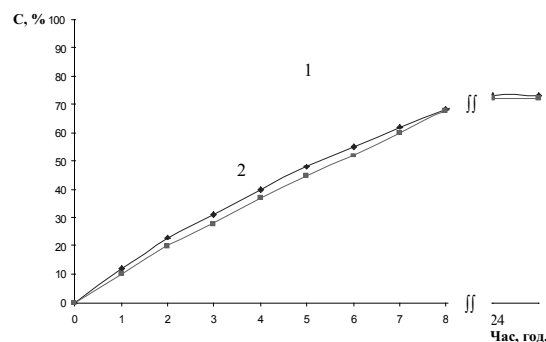


Рис. Кінетика вивільнення ГК дитячих ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня із зразків № 5-1 та № 6-2

Як видно з рисунку, вивільнення ГК із зразків супозиторіїв носить поступовий, підтримуючий характер, що забезпечує тривалу імунотропну дію препарату протягом 24 год. Розроблена супозиторна основа забезпечує достатньо повне та пролонговане вивільнення діючої речовини, що дозволяє протягом тривалого часу підтримувати її ефективну та нешкідливу концентрацію у тканинах при збереженні фармакологічної активності та відсутності побічних алергічних реакцій

Концентрація ГК у діалізаті (у %) через 8 годин експерименту у зразках № 5 та № 6 складає відповідно біля 68,57 та 67,80 %; через 24 години у зразку № 5 та № 6 – 73,23 та 72,18 % відповідно.

Оскільки результати аналізу вивільнення ГК із вказаних зразків є достатньо близькими і вкладаються у похибку визначення методики, яка складає біля 3,6 %, оптимальним визначено склад супозиторіїв № 5, який містить у своєму складі 13 % суміші емульгаторів (твін-80 і лецитин). Подальше збільшення кількості суміші емульгаторів є недоцільним як з біофармацевтичної, так і з технологічної точки зору.

ВИСНОВКИ

1. Проведено біофармацевтичні дослідження вивільнення ГК екстракту солодкового кореня із дитячих ректальних супозиторіїв, які приготовлені на емульсійній основі з використанням різноманітних ПАР, методом діалізу через напівпроникну мембрану.
2. В результаті досліджень встановлено, що оптимальним за складом є зразок супозиторіїв № 5, який містить у своєму складі 13 % суміші емульгаторів (твін-80 і лецитин). Подальше збільшення кількості суміші емульгаторів є недоцільним.
3. Проведені біофармацевтичні дослідження дозволили встановити, що обраний склад

емульсійної основи забезпечує поступове, рівномірне, пролонговане вивільнення діючої речовини з препарату.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под. ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 649 с.
2. Валидация методик качественного анализа сырья и препаратов солодки / М. В. Егоров, В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная [и др.] // Фармация. – 2005. – № 1. – С. 9-12.
3. Головкин В. А. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии / В. А. Головкин, В. В. Головкин, Ю. П. Ткаченко. – Запорожье: «Просвіта», 2006. – 140 с.
4. Государственная фармакопея СССР / ред. кол. М. Д. Машковский, А. Н. Обоймакова, А. П. Арзамасцев [и др.]. – X. изд. – М. : Медицина, 1968. – С. 285.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
6. Дзюба В. Ф. Биофармацевтические исследования лекарственных форм с маслом амаранта / В. Ф. Дзюба, Е. Ф. Сафонова, И. В. Фролова // Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация. – 2007. – № 2. – С. 145-150.
7. Довга І.М. Дослідження впливу деяких фармацевтичних факторів на вивільнення парацетамолу із супозиторіїв / І.М. Довга // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 1-6.
8. Ярних Т.Г. Розробка технології комбінованих супозиторіїв для використання у педіатрії / Т.Г. Ярних, Г.М. Мельник // Вісник фармації. – 2012. – № 4 (72). – С. 12-14.

УДК615.032.35:615.322:615.07

Т. Г. Ярних, Г. Н. Мельник, О. А. Рухмакова, В. Н. Чушенко

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ
С ЭКСТРАКТОМ СОЛОДКОВОГО КОРНЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ**

Проведены биофармацевтические исследования высвобождения глицирризиновой кислоты экстракта солодкового корня из детских ректальных суппозиторий иммуностропного действия для подтверждения их оптимального состава и прогнозирования необходимого терапевтического эффекта. Доказано, что выбранный состав эмульсионной суппозиторной основы обеспечивает постепенное, равномерное, пролонгированное высвобождение действующего вещества из препарата.

Ключевые слова: детские ректальные суппозитории, экстракт солодкового корня, биофармацевтические исследования.

UDC 615.032.35:615.322:615.07

T. G. Yarnykh, G. N. Melnik, O. A. Rukhmakova, V. N. Chushenko

**BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF CREATION SUPPOSITORIES
WITH LICORICE EXTRACT FOR CHILDREN**

Biopharmaceutical researches of release of glycyrrhizin acid of liquorices' extract from the children's rectal suppositories with immunotropic action to ensure their optimal composition and predict the desired therapeutic effect are held. It is proved that the selected composition of emulsion suppository base provides a gradual, uniform, prolonged release of the active ingredient from the medicine.

Key words: children's rectal suppositories, licorice extract, biopharmaceutical researches.

Адреса для листування:

Тел. (057) 68-15-30

E-mail: olynka22@rambler.ru

Надійшла до редакції:

24.05.2013