УДК 615. 454. 2: 638. 1: 616. 697: 577. 175. 62

А.Т. Олмесекова, А.И. Тихонов, В.В. Михайленко

Национальный фармацевтический университет

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ АНДРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Из исследуемых композиций суппозиториев, полученных методом выливания, для дальнейшего исследования был выбран состав №9, основой которого является Витепсол Н-32. Учитывая полученные данные был установлен температурный режим приготовления суппозиториев в интервале от 37–40°С. Также исследовано влияние активно действущих веществ на реологические свойства, введение которых вызывало снижение вязкости суппозиториев. Следует отметить, что предложенные суппозитории отвечают требованиям ГФУ и могут быть приготовлены по классической технологии.

Ключевые слова: мужское бесплодие; суппозитории; реологические параметры; вязкость; температура

ВСТУПЛЕНИЕ

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения проблема мужского бесплодия (МБ) приобретает все большие масштабы и с каждым годом становится актуальнее. На сегодняшний день эта патология является причиной и половины случаев бесплодия супружеских пар [2, 15].

Бесплодие у мужчин — это состояние организма, при котором мужчина не способен к зачатию ребенка. Факторы, предполагающие к МБ, разнообразны — это врожденные дефекты и генетические нарушения, изменения гормонального статуса, травмы половых (мошонки) и тазовых органов, условия труда и факторы внешней среды (ионизирующее излучение, работа на предприятиях химической промышленности) и др. Чаще всего к МБ приводят половые инфекции, а также хронические воспалительные заболевания (простатит, везикулит и др.) и нарушения в сексуальной сфере (эректильная дисфункция, преждевременное семяизвержение и др.). Своевременная диагностика и лечение этих заболеваний позволяют избежать серьезных осложнений со стороны мужской репродуктивной системы [3, 7, 12, 13].

Сегодня одной из перспективных лекарственных форм, используемых в терапии МБ, являются ректальные суппозитории. В настоящее время их номенклатура постоянно увеличивается, чему способствуют следующие преимущества: попадание лекарственных веществ (ЛВ) непосредственно в общее кровообращение, минуя печень и пищеварительный тракт, высокая скорость всасывания многих ЛВ, снижение частоты аллергизирующего действия препарата, уменьшение или исчезновение побочных эффектов, простота и безболезненность использования, возможность совмещения ингредиентов с различными фармакологическими и физико-химическими свойствами и устранение их неприятных органолептических свойств, большой экономический эффект с уменьшением дозы лекарственного вещества по сравнению с приемом per os, доступность для заводского и аптечного производства [6, 9, 10].

© А.Т. Олмесекова, А.И. Тихонов, В.В. Михайленко, 2011

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе разработки оптимального состава суппозиториев главное значение придавалось изучению фармацевтических факторов, таких как природа основы и влияние вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность препаратов.

Носителями были выбраны липофильные и гидрофильные основы. В качестве растворителей использовали раствор лимонной кислоты и глицерин. Суппозитории готовили методом выливания и выкатывания.

Полученные суппозитории желто-оранжевого цвета имели твердую консистенцию при комнатной температуре, однородные на продольном разрезе, не содержали видимых механических включений, средняя масса — 3,00 ± 0,1 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При приготовлении образцов с целью выбора оптимального состава суппозиториев исследо-

ваны следующие композиции с использованием как липофильных основ — масл какао, твердого кондитерского жира, витепсола, супоцира; а также гидрофильных — полиэтиленоксида-1500 и полиэтиленоксида-400 (ПЭО), взятых в соотношении 9:1 (таблица 1).

Таблиця

СОСТАВ ОСНОВ ИЗ РАСЧЕТА НА 10 СУППОЗИТОРИЕВ

№ Основы	Твердый жир	ПЭО 400	ПЭО 1500	Масло какао	Суппоцир	Витепсол Н–32	Эмульгатор Т–2	Эмульгатор Т–1	Глицерин	Твин–80	Цетостеариловый спирт	Вода
1	–	27,0	3,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2	–	–	–	28,0	–	–	–	–	1,5	–	–	0,5
3	29,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5
4	24,8	–	–	–	–	–	–	–	1,5	0,2	1,0	2,5
5	–	–	–	–	29,5	–	–	–	–	–	–	0,5
6	–	–	–	–	27,5	–	1,0	–	1,5	–	–	–
7		–	–	–	27,5	–	–	1,0	1,5	–	–	–
8	–	–	–	–	24,8	–	–	–	1,5	0,2	1,0	2,5
9	–	–	–	–	–	24,8	–	–	1,5	0,2	1,0	2,5

В эксперименте установлено, что ПЭО, используемый в составе №1, несовместим с биологически активными веществами, преобладающими в активной субстанции липофильного экстракта обножки пчелиной (ЛЭОП), из-за выпадения их в осадок. Кроме того, известно, что ПЭО обладает высокой гигроскопичностью, следствием чего могут быть обезвоживание и раздражение слизистой поверхности.

При получении суппозиториев на основе масле какао состав №2, не выдерживает тест на однородность в связи с седиментацией концентрата в процессе его выкатывания. Кроме того, данный метод неприемлем при приготовлении суппозиториев в промышленных масштабах и является наименее экономичным.

При гомогенизации концентрата с такими основами как твердый жир (состав №3) и супоцир (состав №5) со временем происходит коалесценция дисперсной системы и ее последующая седиментация, что приводит к неоднородному дозированию и распределению действующих веществ.

В дальнейшем изучали влияние различных поверхностно-активных веществ на качество и стабильность исследуемых суппозиториев.

Установлено, что при добавлении к суппозиторной основе эмульгаторов Т-1, Т-2 (составы №6, 7) образуется труднорастворимый хлопьевидный осадок коричневого цвета. При введении в состав основ твина-80 и цетостеарилового спирта (составы №4, 8, 9) в процессе гомогенизации смеси образуется дисперсная система белого цвета. Однако суппозитории на твердом жире (состав №4) и супоцире (состав №8) были хрупкими и ломкими. Таким образом, из исследуемых композиций суппозиторных основ, полученных методом выливания, для дальнейшего изучения был отобран состав №9, в качестве основы для которого был использован витепсол Н-32.

Витепсол Н-32 обеспечивает оптимальные физико-химические свойства основы для свечей при относительно низком показателев узком интервале температур плавления и застывания. Это создает наиболее благоприятные условия для расплавления суппозиторев в организме человека, способствует максимальному высвобождению лекарственного вещества и улучшает технологические свойства основы. Кроме того, полученные суппозитории имеют необходимую твердость и хорошую консистенцию.

Данные исследования позволили изучить реологические свойства выбранных суппозиторных масс. Эксперимент проводили на ротационном вискозиметре «Реотест-2» с коаксиальными цилиндрами в пределах температур от 35 до 45°С, при которых суппозитории находятся в расплавленном состоянии.

По данным измерения определяли зависимость напряжения сдвига (τ) от градиента скорости сдвига (Dr) и строили реограммы. Была изучена зависимость структурной вязкости суппозиториев от градиента скорости сдвига [4].

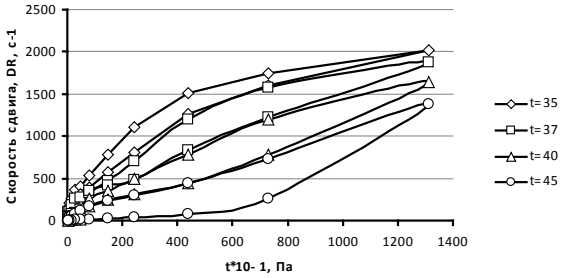

Рис. 1. *Реологические характеристики суппозиторной массы при разных температурах.*

Как видно из рис. 1, при температуре 35°С суппозиторная масса имеет пластичный тип течения, наименьшую площадь гистерезиса. Текучесть массы уменьшается настолько, что она твердеет. Это может привести к частичной седиментации частиц действующих веществ ар-

гинина, цинка сульфата гептагидрата, а также неоднородного дозирования.

При увеличении температуры до 37°С (рис. 1), которая является началом плавления данной лекарственной формы, а также положительным показателем при введении лекарственного средства в организм человека, характер реологических кривых имеет псевдопластический тип течения, дисперсная система также имеет тиксотропные свойства, что отображают петли гистерезиса, из которых видно, что структурная вязкость уменьшается. Это способствует обновлению структуры, что имеет важное значение в производстве мягких лекарственных средств, а также свидетельствует о возможности выдерживания механических влияний в процессе гомогенизации и позволяет прогнозировать стабильность при длительном хранении.

Дальнейшее повышение температуры до 40°С приводило к уменьшению структурной вязкости, что связано с изменением типа течения.

В состав суппозиториев как одним из действующих веществ был введен липофильный экстракт обножки пчелиной, который в своем составе содержит каротиноиды, витамины группы С, D, В. Для сохранения витаминного комплекса и физико-химических свойств, равномерного распределения биологически активных веществ как на момент изготовления, так и при применении приготовление суппозиториев необходимо проводить при температуре 37–40°С с последующим охлаждением в течение 20–30 минут [8, 11, 14].

При температуре 45°С наблюдается процесс окисления витаминного комплекса, уменьшения структурной вязкости, что связано с изменением типа течения и свидетельствует об утрате структурированности и легкости деформации суппозиториев после их изготовления.

На основании проведенных исследований был выбран оптимальный температурный режим изготовления суппозиториев. Введение в основу действующих и вспомогательных веществ, гомогенизация и дозирование суппозиториев в формы проводится при температуре 37–40°С. Именно данная температура позволяет получить суппозитории, которые соответствуют требованиям ГФУ [4].

Следующим этапом было изучение влияния выбранных действующих веществ на реологические свойства основы, которые могут существенно изменяться, характер и степень которого зависит от природы и концентрации активных компонентов.

Как видно из рис. 2, по сравнению с суппозиторной основой снижение реопоказателей суппозиторной массы связано с введением действующих веществ, особенно это связано с наличием в составе суппозиторной массы ЛЭОП. При повышении температуры с 35°С до 40°С значение структурной вязкости при градиенте скорости сдвига 40,5 $с^{-1}$ уменьшается в три раза в связи со снижением вязкости, разжижением суппозиторной массы.

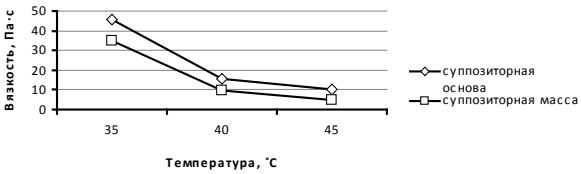

Рис. 2. *Зависимость структурной вязкости суппозиторной массы и основы суппозиториев при градиенте скорости сдвига 40,5 $с^{-1}$.*

Предложенные суппозитории соответствуют современным требованиям и могут изготавливаться по классической технологии с учетом реологических свойств суппозиторных масс.

ВЫВОДЫ

1. Обоснован выбор вспомогательных веществ (витепсола Н-32, твина-80, цетостеарилового спирта), входящих в состав суппозиториев андрогенного действия.
2. Исследованы структурно-механические свойства суппозиторной массы на основе витепсол Н-32 в интервале температур от 35°С до 45°С.
3. Для сохранения витаминного комплекса был определен оптимальный температурный режим приготовления суппозиторной массы 37–40°С.
4. Установлено, что введение действующих веществ в основу вызывает снижение значения структурной вязкости в 3 раза при градиенте скорости сдвига 40,5 $с^{-1}$.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Биофармация / [А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец, О.С. Данькевич и др.]. Под ред. А.И. Тихонова. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — С. 240.
2. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения / Вып. 88. — 2010. — С. 877–953.
3. Гамидов С.И., Иремашвили В.В., Тхагапсоева Р.А. Мужское бесплодие — современное представление / С.И. Гамидов, В.В. Иремашвили, Р.А. Тхагапсоева // Фарматека. — 2009. — № 9. — С. 13–17.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — С. 556.
5. Козлова Н.Г., Замараева Е.Е., Драник Л.И. Некоторые особенности создания лекарственных средств в форме суппозиториев / Н.Г. Козлова, Е.Е. Замараева, Л.И. Драник // Фармация. — 1992. — № 6. — С. 80–83.
6. Козлова Н.Г., Романова Я.Ю., Замараева Е.Е., Долгая И.Н. Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм в секторе суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС / Н.Г. Козлова, Я.Ю. Романова, Е.Е. Замараева, И.Н. Долгая // Фармаком. — 2005. — № 2–3. — С. 25–30.
7. Петухова Е. Мужское бесплодие / Е. Петухова // Consilium provisorum. — 2007. — № 3. — С. 26–28.
8. Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине (теория, технология, медицинское применение): [монография] / [А.И. Тихонов, К. Содзавичный, С.А. Тихонова, Т.Г. Ярных и др.]. Под ред. акад. А.И. Тихонова. — Х.: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006. — С. 308.
9. Технология лекарств: [учебник для вузов]. Пер. с укр. — 2-е изд., испр. и доп. / под ред. А.И. Тихонова. — Х.: Оригинал, 2006. — 704 с.
10. Технология получения суппозиториев // Фармац. технол. и упаковка. — 2008. — №2. — С. 50–61.
11. Шкендеров С., Иванов Ц. Пчелиные продукты / С. Шкендеров, Ц. Иванов. — София: Земиздат, 1985. — С. 228.
12. Nickel J.C. Prostatitis: myths and realities / J.C. Nickel // Urol. — 1998. — Vol. 51. — P. 362–366.
13. NIH Consensus Conference: Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence // JAMA. — 1993. — Vol. 270. — P. 83–90.
14. Pylek kwiatowy obnoze pszczele w farmacji i medycynie. Teoria, technologia, zastosowanie lecznicze: monografia / [A.I. Tichonow, K. Sodzawiczny, S.A. Tichonowa, T.G. Jarnych i dr.]. Pod red. A.I. Tichonowa. — Krakow: Apipol-Pharma, 2008. — 274 s.
15. Wong W.Y., Thomas C.M.G, Mercus J.M. et al. Male factor subfertilily / W.Y. Wong, C.M.G. Thomas, J.M. Mercus // Fertil Steril. — 2000. — Vol. 73. — P. 435–442.

УДК 615. 454. 2: 638. 1: 616. 697: 577. 175. 62

А.Т. Олмесєкова , О.І. Тихонов, В.В. Михайленко

ВИВЧЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СУПОЗИТОРІЇВ АНДРОГЕННОЇ ДІЇ

З досліджуваних композицій супозиторіїв, отриманих методом виливання, для подальшого вивчення був вибраний склад №9, основою якого є вітепсол Н-32. Враховуючи отримані дані, ми встановили температурний режим виготовлення супозиторіїв в інтервалі від 37–40°С. Було досліджено вплив активнодіючих речовин на реологічні властивості при введенні в супозиторну основу, що викликало зниження в'язкості супозиторіїв. Але слід зазначити, що запропоновані супозиторії відповідають вимогам ДФУ та можуть бути виготовлені за класичною технологією.

Ключові слова: чоловіче безпліддя; супозиторії; реологічні параметри; в'язкість; температура

UDC 615. 454. 2: 638. 1: 616. 697: 577. 175. 62

A.T. Olmessekova, A.I. Tikhonov, V.V. Mikhailenko

INVESTIGATION OF RHEOLOGICAL BEHAVIORS OF SUPPOSITORIES WITH ANDROGENIC EFFECT

From the investigated suppositories compositions, that were obtained by pouring out method, №9 formula with Vitepsol H-32 as the basis was chosen for further investigation. Considering obtained data the temperature conditions for the preparation of suppositories was determined, which is in the interval of 37–40°C. The influence of active substances on rheological parameters of suppositories basis was investigated, the injection of which provoked viscosity reduction of suppositories. It should be emphasized that proposed suppositories meet the requirements of SPU and can be prepared on the classical technique.

Key words: male sterility; suppositories; rheological behaviors; viscosity; temperature

Адреса для листування:

Надійшла до редакції: