СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ ТА КАПСУЛ

УДК 615.454.2:638.135:547.56

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У РОЗРОБЦІ СКЛАДУ СУПОЗИТОРІЇВ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФІЛЬНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ

О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, В.К.Яковенко, Л.І. Яковенко

Національна фармацевтична академія України

Біофармацевтичними дослідженнями лікарських засобів доведено, що відмінності в біологічній доступності препаратів обумовлені різним ступенем їх всмоктування, яка, в свою чергу, залежить від складу і властивостей компонентів лікарських форм та інших факторів.

Тому вибір композицій допоміжних речовин для ректальних форм є важливим та відповідальним завданням при розробці нових лікарських препаратів.

Метою нашої роботи було проведення біофармацевтичних досліджень з вибору раціональної основи для супозиторіїв з фенольним гідрофільним препаратом прополісу (ФГПП).

Для вибору раціонального носія нами були використані супозиторні основи гідрофобного та гідрофільного типів: основу для супозиторіїв жирову (ФС 42-1622-81); твердий жир нодитерський типу А (ФС 42-1117-86); поліетиленоксидну (ПЕО М-400) (ФС 42-1242-79) і ПЕО М-1500 (ФС 42-1885-82), взятих у співвідношенні 5:95; вітепсол W_{35} (ВТУ 3-95); какаова олія (ДФ X вид., с. 474).

Усі основи, використані в експерименті, відповідали вимогам нормативно-технічної документації.

Враховуючи гідрофільний характер фенольного гідрофільного препарату прополісу (ФГПП), для визначення способу введення його до супозиторної основи було вивчено розчинність субстанції у ряді допоміжних речовин: поліетиленоксиді-400, пропіленгліколі, гліцерині, воді очищеній та димексиді.

За результатами досліджень фенольний гідрофільний препарат прополісу є нерозчинним у поліетиленоксиді-400, а розчинність його в усіх допоміжних речовинах недостатня, беручи до уваги його терапевтичну дозу (100 мг).

Враховуючи, що фенольний гідрофільний препарат прополісу нерозчинний у жирових та поліетиленоксидній основах і відповідних до них допоміжних рідинах, ми вводили до основи препарат за типом суспензії у вигляді дрібно-дисперсного порошку.

Супозиторії з ФГПП готували методом виливання, середня маса на ліпофільних основах становила 2,5±0,1 г, на гідрофільній основі – 2,9±0,1 г.

Для вибору основи як оптимального носія ми експериментально вивчали швидкість та повноту вивільнення субстанції.

Вивільнення лікарської речовини із супозиторіїв оцінювали за методикою, основаною на дифузії фенольних сполук в агаровий гель (метод «агарових платівок»), до котрого додали хлорид окисного заліза, який при взаємодії з фенольними сполуками ФГПП дає зелене забарвлення.

Для кожного досліджуваного зразка супозиторної маси виміряли діаметр забарвлених зон. Середні значення п'яти дослідів подані в табл. 1.

Таблиця 1

Ступінь вивільнення фенольних сполук із різних супозиторних основ

№ з/п	Вид основи	Діаметр забарвленої зони, мм
1	Какаова олія	8,5± 0,15
2	Вітепсол W_{35}	9,0± 0,12
3	Жирова	8,0± 0,20
4	Твердий жир типу А	9,5± 0,25
5	Поліетиленоксидна	8,0± 0,15

Виходячи з отриманих результатів, деяку перевагу мають вітепсол W_{35} та твердий жир тип А. Однак різниця між ними незначна, що не дозволяє зробити остаточного вибору.

Розповсюдженим є також метод Крувчинського — метод рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану із природніх або синтетичних матеріалів.

Як діалізне середовище використовували воду очищену, а діалізною мембраною служив целофан завтовшки 50 мкм. Діаліз проводили за температурою 37±0,5°С.

Кількісне визначення фенольних сполук в діалізаті проводили спектрофотометрично через кожну годину.

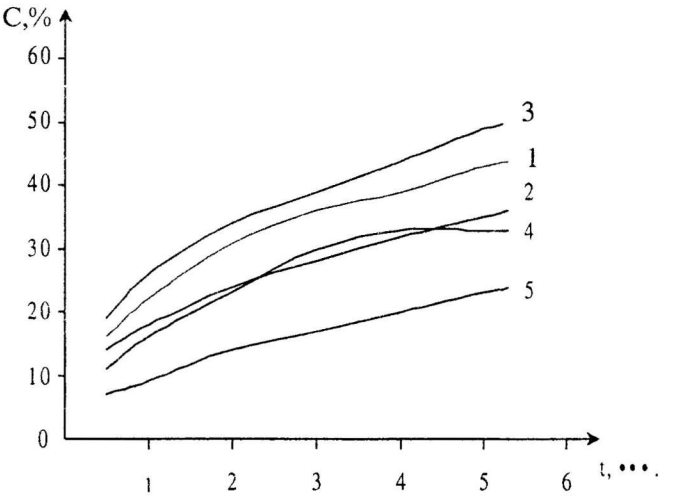
Дані дослідів, наведені в табл. 2, показують, що найповніше та найшвидше вивільнення із використаних супозиторних основ спостерігається із основи твердого жиру типу А. Проведена статистична обробка результатів і розраховане абсолютне стандартне відхилення свідчать про незадовільне відтворення методу.

Точніші результати, які мають високий ступінь кореляції з дослідами in vivo, отримують при використанні спеціальних приладів, що дозволяють моделювати процеси всмоктування речовин в організмі.

Вивільнення ФГПП із супозиторіїв також вивчали на імітаторі абсорбції типу SM 16750 фірми Sartorius з мазевою камерою типу SM 15754. Напівпроникною мембраною служила стандартна діалізуюча мембрана фірми Hoechst завтовшки 5,5 мкм.

На основі результатів експерименту будували графіки залежності концентрації лікарської речовини від часу (рисунок).

Супозиторії клали до камери, накривали мембраною, попередньо замочену у воду на 24 години. Товщина



Кінетика вивільнення фенольних сполук із супозиторіїв у залежності від виду основи (камера Sartorius):
1 — вітепсол W_{35};
2 — какаова олія;
3 — твердий жир типу А;
4 — жирова основа;
5 — поліетиленоксидна основа.

шару препарату, який прилягає до мембрани, була постійна і складала 2,5 мм, що дозволило отримати достовірніші результати.

Діаліз розроблених супозиторіїв проводили за температурою 37±0,5°С при перемішуванні магнітною мішалкою з постійною частотою обертання 100 об/хв. Вивільняючим розчином була вода очищена. Проби розчину відбирали через 30, 60 хв і далі через кожну годину.

Для кількісного визначення використовували спектрофотометрію за власним поглинанням. Це підтверди-

Таблиця 2

Кінетика вивільнення ФГПП із супозиторіїв у залежності від виду основи

Супозиторна основа	Концентрація препарату в діалізаті (%) за час (год)											
	0,5		1		2		3		4		5	
	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S
Вітепсол W_{35}	16,3	1,3	26,1	2,0	38,7	3,5	49,0	3,8	65,9	3,5	81,5	3,2
Твердий жир	17,2	1,5	29,7	4,1	39,1	4,0	50,2	5,2	68,1	4,2	85,7	4,0
Какаова олія	13,0	2,2	22,6	3,0	34,5	3,2	42,7	4,1	52,7	6,0	66,3	4,7
Жирова	11,1	1,7	20,4	1,9	28,9	3,0	37,4	2,8	47,0	2,5	60,5	2,7
Поліетилен-оксидна	10,4	1,0	18,6	2,7	30,1	2,5	36,1	2,8	40,3	3,2	44,1	3,0

Примітка: G — ступінь вивільнення у відсотках від загальної кількості БАР;
S — абсолютне стандартне відхилення

лося на дослідах, де за інтенсивністю і повнотою вивільнення ФГПП кращими основами виявилися твердий жир типу А (49%) та вітепсол W_{35} (43%) (приймати максимальний ступінь вивільнення із суспензійних супозиторіїв, рівний 100%, не можна, оскільки процес вивільнення ускладнюється розчиненням суспендованої речовини і її дифузією до поверхні мембрани).

ВИСНОВОК

В дослідах in vitro (методом «агарових платівок» та методом рівноважного діалізу) вивчена швидкість вивільненння фенольного гідрофільного препарату прополісу із різних супозиторних основ. Виявлено, що субстанція має вищий показник вивільнення із основ твердого жиру та вітепсолу W_{35}.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР.— X изд.— М.: Медицина, 1968.

2. Гризодуб А.И., Козлова Н.Г., Драник Л.И., Асмолова Н.Н., Георгиевский В.П., Калман Я. Стандартизация метода высвобождения in vitro биологически активных веществ из суппозиториев и мазей // Фармаком.— 1994.— №12.— С. 4–11.

3. Дранік Л.І. Досягнення та проблеми в області створення м'яких лікарських форм // Фармаком.— 1994.— № 4.— С. 17–19.

4. Цагарейшвили Г.В., Головкин В.А., Грошовый Т.А. Биофармацевтические и фармакокинетические аспекты создания мягких лекарственных форм.— Тбилиси.: Мецниереба, 1987.— С. 263.

5. Ясницкий Б.Г., Оридорога В.А. Вспомогательные химико-фармацевтические вещества. Состояние и пути дальнейшего развития // Фармаком.— 1992.— № 2. — С. 3–8.