

УДК 615.454.2

СКЛАД ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ СУПОЗИТОРНОЇ ОСНОВИ

В.В. Постольник, І.М. Перцев

Національна фармацевтична академія України

Ректальні лікарські препарати внаслідок цілого ряду позитивних властивостей становлять значний інтерес для практичної і теоретичної медицини: простота та безболісне введення, швидке надходження більшої частини активної субстанції безпосередньо у велике коло кровообігу, що дає можливість призначати ліки в екстремальних ситуаціях, відсутність подразнюючих і сенсibiliзуючих властивостей та інші позитивні якості сприяють розповсюдженню ректального шляху введення у відповідних лікарських формах [6, 7]. Особливе значення ректальні ліки мають у педіатричній, геріатричній та психіатричній практиках (майже відсутня алергізуюча дія та ризик внесення інфекції, практично відсутній стресовий викид гормонів, незмінність показників гемодинаміки роблять їх надзвичайно привабливими при застосуванні) [4, 8, 9].

На ефективність ректальних ліків поряд з іншими фармацевтичними факторами [5] істотно впливає природа супозиторної основи (вивільнення та всмоктування лікарської субстанції, час повної деформації, стабільність, можливість введення рідких компонентів різної природи, рівномірність розподілу речовин в лікарській системі, дозування ліків) [6, 7].

Тому пошуку нових супозиторних основ, які б більшою мірою відповідали вимогам сучасної фармакоterapiї та фармацевтичної практики, постійно приділяється певна увага, особливо пошуку дифільних основ, своєрідний склад яких дозволяє вводити як водо-, так і жиророзчинні речовини (в тому числі рідини), усувати ряд негативних властивостей, притаманних окремим типам гідрофільних або гідрофобних основ [1, 3].

Метою дослідження стало створення агрегативно-стійкої дифільної супозиторної основи на базі гідрофільних і гідрофобних компонентів, яка б за своїми властивостями відповідала вимогам Державної фармакопей України [2].

Експериментальна частина

Для отримання дифільної супозиторної основи використовувались гідрофільні компоненти – поліетиленоксиди (ПЕО) з молекулярною масою 400 і 1500 та ліпофільний компонент – кондитерський жир Вінницького олійно-жирового комбінату.

Для формування оптимальних властивостей основи до її складу додавали поверхнево-активну речовину (ПАР) твін-80 та емульгатор Т-2. Оскільки попередні дослідження показали, що емульгатор № 1 менш придатний у порівнянні з емульгатором Т-2, він як добавка не використовувався. З метою підвищення стабільності систем у агрегатному відношенні використовувався аеросил марки 380.

Модельні композиції основ готували у скляному посуді шляхом сплавлення на водяній бані ПЕО-1500, додавання ПАР, кондитерського жиру та в останню чергу аеросилу при постійному перемішуванні суміші за допомогою лопатевої мішалки (200 об/хв) протягом 10 хвилин. Оптимальний склад композицій визначався експериментально, шляхом отримання супозиторної основи з різним співвідношенням гідрофільних і гідрофобних компонентів та додавання різних домішок.

Отримані композиції перш за все оцінювались за такими критеріями як агрегативна стійкість і температура плавлення (не вище 42°C). Інші властивості основ вивчались більш детально тільки для найбільш перспективних. Агрегативну стійкість основи визначали візуально, безпосередньо після їх виготовлення, а більш стабільних систем – після зберігання у термостаті при 40°C протягом доби. Температуру плавлення, кислотне число, перекисне число визначали за ДФУ; твердість основ – на приладі Камінського.

Із основ, які мали задовільні показники за попередньою оцінкою, готували супозиторії (плацебо) методом виливання у металеві форми та проводили фармако-технологічні випробування: час повної деформації (у скляному приладі, описаному в додатку 1 до фармакопейної статті «Лікарські засоби для ректального застосування») та розпадання (розчинення) за методикою, описаною в розділі 2.9.2. ДФ України [2]. Враховуючи те, що дослідні зразки основ мають властивості, притаманні як гідрофільним (час розчинення), так і гідрофобним (час повної деформації) основам, нами проводились обидва зазначені тести.

Обговорення результатів

Дослідження фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей композицій дифільних основ виявили їх значну залежність від співвідношення гідрофільних

Таблиця 1

Складові перспективних дифільних основ

Складові компоненти, %	Основа					
	1	2	3	4	5	6
Поліетиленоксид-1500	75,2	70,0	71,3	74,0	73,0	59,0
Кондитерський жир	23,0	20,0	25,0	20,0	22,0	20,0
Емульгатор Т-2	–	–	–	–	5,0	–
Поліетиленоксид-400	1,8	5,0	3,7	–	–	15,0
Твін-80	–	2,0	–	3,0	–	3,0
Аеросил (М-380)	–	3,0	–	3,0	–	3,0

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості основ

Показник	Композиція			
	1	2	3	4
Агрегативна стійкість (ДФУ, розд. 2.2.14.)	+	+	+	+
Температура плавлення, °С (ДФУ, розд. 2.2.14.)	38,5	37,0	38,0	39,0
Розпадання, хв (ДФУ, розд. 2.9.2.)	розчин., (59')		розчин., (58')	розчин., (54')
Температура тверднення (ДФУ, розд. 2.2.18.)	36,0	≈ 34,5	35,0	37,0
Кислотне число (ДФУ, розд. 2.5.1.)	1,4	0,8	1,5	0,8
Перекисне число (ДФУ, розд. 2.8.8.)	0,8	0,7	0,8	0,7
Йодне число (ДФУ, розд. 2.5.4.)	12,5	10,0	11,5	10,5
Твердість за Камінським, г/см	280,0	190,0	210,0	240,0
Час повної деформації, хв (ДФУ, с. 505)	30,5	24,5	26,0	28,5

і гідрофобних компонентів, молекулярної маси поліетиленоксидів, виду та кількості допоміжних речовин (ПАР, аеросилу). Агрегативно-стійкі композиції основ були отримані лише з високим вмістом ПЕО-1500 (не менше 70%). Введення до їх складу ПЕО-400 приводить до отримання менш стабільних композицій, з більш низькою температурою плавлення. Додавання до суміші аеросилу (в межах 1–6%) помітно змінює їх структуру, що робить композиції мало придатними як основи. Оптимальна концентрація аеросилу в основах коливалася в межах 3%. Емульгатор №1 менше впливав на агрегативну стійкість основи у порівнянні з емульгатором Т-2. Попередні дослідження показали, що стабільні композиції можна було отримати лише при наявності ПЕО-1500 у кількості не менше 70% та емульгатора №1 – не менше 6%. Крім того, такі композиції основ мали температуру плавлення вищу за 45°C. Додавання до їх складу ПЕО-400 (замість ПЕО-1500 з метою зниження температури плавлення) приводило до їх розширення, що вимагало в свою чергу значного збільшення кількості емульгатора (до 10%). Емульгатор Т-2 забезпечував стабільність основ в концентрації до 5%,

більш ефективно впливав на вивільнення ряду лікарських речовин (левоміцетину, місцевих анестетиків).

З практичного погляду інтерес становили композиції, до складу яких входив твін-80 (3%) та аеросил (3%), навіть тоді, коли додавався ПЕО-400 замість ПЕО-1500 в кількості до 25%. Температура плавлення таких основ не перевищувала 42°C. Введення до складу основи ПЕО-400 більше 25% знижувало їх стабільність, а супозиторії-плацебо після виливання були недостатньо твердими. Склад та властивості найбільш перспективних композицій дифільних основ наведений в табл. 1 та 2.

Обговорення результатів

Результати проведених досліджень підтверджують, що всі вивчені композиції дифільних основ (табл. 2) за своїми фізико-хімічними та структурно-механічними властивостями відповідають вимогам, які ставляться ДФУ до супозиторних основ.

Важливими показниками, що характеризують супозиторії, є температура плавлення та час повної деформації (для супозиторіїв на гідрофобних основах), а також час розпадання або розчинення (для супозиторіїв

на гідрофільних основах). Враховуючи дифільний характер досліджуваної основи, визначались усі три показники, які в комплексі і характеризували її властивості.

Як видно із даних, наведених в табл. 2, такі показники, як час повної деформації та температури плавлення супозиторіїв плацебо, дещо вищі, ніж визначені Державною фармакопеею. У той же час в інтервалі температур

36–37°C спостерігається повне розчинення гідрофільних компонентів сплаву, що дає змогу вивільнитися діючим речовинам і задовольняє вимоги Державної фармакопеї щодо супозиторіїв на гідрофільних основах [2].

ВИСНОВОК

Вивчені композиції дифільної основи за основними показниками відповідають вимогам практичної фармації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бузовский А. Н., Казарян И. А. // *Фармація*.— 1988.— № 5.— С. 21–23.
2. *Державна фармакопея України*.— Х.: РІРЕГ, 2001.— С. 502–505.
3. Дроганова Л., Леинков Е., Йоакимов Ст. *Проблеми на фармацията*.— Т. 10.— София, 1982.— С. 28–32.
4. Козлова Н. Г., Замораева Е. Е., Дроник Л. И. // *Фармація*.— 1992.— № 6.— С. 80–83.
5. Перцев І. М., Зупанець І. А. // *Клінічна фармація*.— 1999.— № 2.— С. 128–132.
6. Росла Г. І. // *Фармац. журн.*— 1993.— № 3.— С. 20–25.
7. *Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: В 2-х т.* / Перцев И. М., Зупанець И. А., Шевченко Л. Д. и др. / Под ред. И. М. Перцева, И. А. Зупанца.— Х.: Изд-во НФАУ, 1999.— Т. 2.— С. 301–324.
8. Ahn N. C., Andersen G. W., Thomsen A., Valentin N. // *Acta anesth. scand.*— 1981.— Vol. 25.— P. 158–160.
9. Lindahl S., Olsson A. K., Thomson D. // *Acta anesth. scand.*— 1981.— Vol. 36.— P. 376–378.