

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

615.014.22:615.454.2:638.135:638.138.1

РОЗРОБКА СКЛАДУ СУПОЗИТОРІЙ В З ПРОПОЛІСОМ ТА ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ ПИЛКУ КВІТКОВОГО

О.І.Тихонов, О.В.Біліченко, В.П.Черненко

Національний фармацевтичний університет

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Робота присвячена розробці складу супозиторій в з фенольним гідрофобним препаратом прополісу (ФГПП) та ліпофільним екстрактом пилку квіткового (ЛЕПК). Експериментально вивчені реологічні властивості супозиторійних основ та супозиторій з ФГПП і ЛЕПК. Проведений термогравіметричний аналіз зразків супозиторійних основ та супозиторій між діючими речовинами та супозиторіальною основою.

Основним завданням фармацевтичної технології на сучасному етапі є пошук нових субстанцій та нових раціональних технологічних заходів, які забезпечують високу якість отриманих ліків з оптимальною терапевтичною ефективністю при мінімальній побічній дії [7-9].

Відомо, що однакові дози препаратів у лікарських формах, виготовлені на різних заводах, не завжди забезпечують еквівалентну лікувальну дію. Причиною цього є не різниця у хімічному складі діючих речовин, а використання різноманітних допоміжних речовин, технологічних заходів та обладнання у їх виробництві.

У супозиторіях, як і у всіх інших лікарських формах, на терапевтичну активність впливає розчинність діючих субстанцій, розмір їх молекул, пов'язаний зі здатністю проникнення через мембрани, величина часток і взаємодія лікарських речовин з основою та допоміжними речовинами. Вказані обставини стимулюють пошук оптимальних складів і методів приготування препаратів з метою підвищення їх ефективності [1-6].

Основними умовами дії лікарських речовин є їх вивільнення з лікарської форми, всмоктування через біологічні мембрани та транспортування до місця впливу з током крові, лімфи. Це залежить, в основному, від фізико-хімічних властивостей діючих речовин [10-13].

Доза ФГПП в супозиторіях вибрана у відповідності з результатами попередніх фармако-

логічних досліджень. Так, при вивчені репаративних, аналгезуючих властивостей ФГПП виражена активність проявляється у дозі 100 мг на одну свічку. Виявлена кількість субстанції має чіткий терапевтичний ефект без побічної дії, що доведено вивченням гострої та хронічної токсичності.

Крім того, для забезпечення більш високого фармакотерапевтичного ефекту супозиторій ми обрали також ще одну нову біологічно активну субстанцію природного походження — ліпофільний екстракт пилку квіткового (ЛЕПК), який за хімічним складом являє собою комплекс ліпопротеїнів, зокрема каротиноїдів (провітаміну А), токоферолів, насыщених та ненасичених жирних кислот, стеринів, терпенів, а висока репаративна андрогенна та протизапальна дія ЛЕПК дає можливість використання цієї субстанції для лікування різnobічних проктологічних та андрологічних, анabolічних захворювань.

Результатами скринінгових досліджень *in vivo* нами для подальшої розробки складу супозиторій комбінованої дії було обрано вміст цієї субстанції (ЛЕПК), який за методом Риболовлевої Ю.Р. для людини становить 1% (з урахуванням вмісту суми каротиноїдів), 25 мг на один супозиторій.

Відомо, що супозиторні лікарські форми являють собою композиції, які складаються з лікарських речовин, рівномірно розподілених в основі, котра є їх носієм. Аналіз джерел літератури щодо фармацевтичної практики вказує на застосування понад 100 основ для супозиторій [5].

Носії лікарських форм повинні відповісти ряду обґрунтovаних вимог. Тому при виготовленні лікарських речовин для ректального введення потрібно здійснювати індивідуальний підбір основи, яка забезпечуватиме не тільки зручність застосування, але й біодоступність субстанцій [5, 6].

Саме тому для приготування супозиторій нами були використані супозиторні основи двох типів:

Таблиця 1
Склад супозиторних основ

Компоненти	Кількість компонентів у основі, %											
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12
Саломас		95						90	95	90	95	95
Парафін							5	5		5		5
Віск емульсійний						5				5	5	
Моногліцерид дистильований						5		5	5			
Віск бджолиний		5	5									
ПЕО-1500				95	90							
ПЕО-400				5	10							
Твердий кондитерський жир	5		95			90	95					
Вітепсол Н-15	95											5

ті, що розплавляються у прямій кишці (гідрофобні): вітепсол Н-15, масло какао, твердий жир і т.п., і розчинні у слизі (гідрофільні): поліетилен-оксидна основа (ПЕО-400 і ПЕО-1500, взяті у співвідношенні 5:95).

Таким чином, метою дослідження стало вивчення структурно-механічних властивостей супозиторних мас і супозиторіїв з ФГПП та ЛЕПК, виготовлених на ліпофільних та гідрофільних основах класичними методами для подальшого обґрунтування оптимального складу носія.

Експериментальна частина

Склад композиції носіїв відображенено у табл. 1.

Як головні компоненти супозиторіїв на ліпофільних основах застосовували саломас (ТУ 18-17/22-77) і твердий кондитерський жир на основі

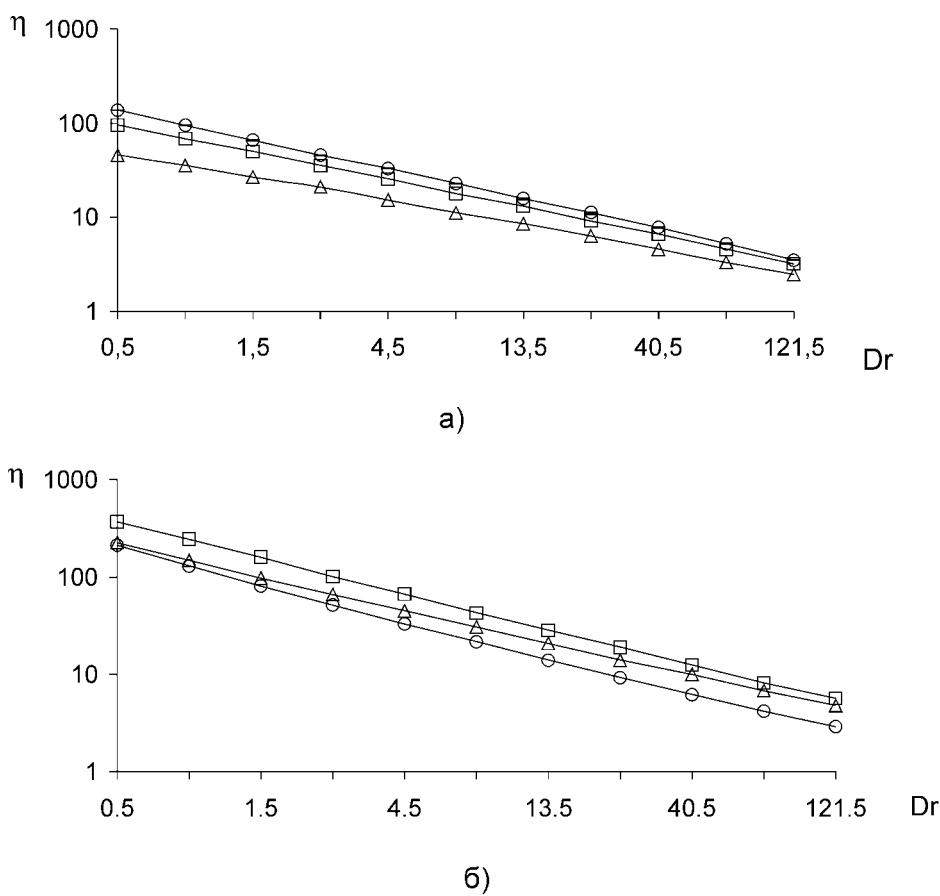
пластифікованого саломасу (ВФС 42-1117-86). Для виготовлення гідрофільних основ застосовували суміш із ПЕО-1500 та ПЕО-400. Всі носії одержували методами виливання (ДФУ, 2004, доп. №1, с. 245). Час повної деформації та розчинення (для гідрофільних супозиторіїв) відповідає вимогам ДФУ (2004, вид. 1, п. 2.9.3, с. 153).

Вивчення реологічних властивостей супозиторних мас проводили за допомогою ротаційного віскозиметра “Реотест-2” при двох температурних режимах: 37°C і 40°C. Дослідження здійснювали на експериментально підібраному циліндричному пристрої S₂.

Аналіз одержаних результатів реологічних властивостей вимірювань досліджуваних носіїв та супозиторних мас з ФГПП і ЛЕПК виявив, що

Таблиця 2
Ефективна в'язкість супозиторних мас з ФГПП і ЛЕПК

Швидкість зсуву Dr, c ⁻¹	Ефективна в'язкість (η), Па · с					
	композиція 2		композиція 8		композиція 9	
	температурні режими					
	37°C	40°C	37°C	40°C	37°C	40°C
0,5	212	104	370	119	225	46
0,9	130	79	251	82	158	38
1,5	83	54	164	51	110	30
2,7	53	37	101	30	71	23
4,5	34	25	66	21	50	17
8,1	22	15	42	15	36	11
13,5	14	10	28	10	24	8,2
24,3	9	8	18	7	18	6,1
40,5	6	7	12	6,5	12	4,02
72,9	5	5	8	4,2	8	3,8
121,5	3	3,2	6	3,5	4	2,8



○ — композиція №2; □ — композиція №8; △ — композиція №9

Рис. 1. Графіки залежності ефективної в'язкості від швидкості зсуву супозиторіїв з ФГПП і ЛЕКП при:
а) 37°C; б) 40°C у логарифмічному масштабі

введення останніх до їх складу суттєво не впливає на структурно-механічні властивості. Було також встановлено, що незалежно від цього в'язкість супозиторних мас характеризується залежністю від швидкості зсуву і температури.

В усіх досліджених композиціях відмічалося падіння ефективної в'язкості зі збільшенням швидкості зсуву. Але слід зазначити, що лише для складів №2, 8, 9 при низьких швидкостях зсуву спостерігається суттєве зниження ефективної в'язкості супозиторних мас (табл. 2), що може свідчити про легкість деформації відображеніх композицій.

Що стосується складу №8, то при швидкості зсуву від 0,5 до 2,7 s^{-1} при $t=37^\circ C$ в'язкість зменшується у 3,6 рази; для складу №2 — у 4,0 рази, для зразка №9 в тому ж інтервалі швидкості зсуву і температурному режимі зменшення становить 3,2 рази.

Залежність в'язкості від швидкості зсуву для супозиторних мас з введенням ФГПП і ЛЕКП при нормальній температурі людини і температурі технологічного процесу ($40^\circ C$) відображена на рис. 1, з якого видно, що криві протікання мають вигляд прямих ліній, а це характеризує їх як структуровані дисперсні системи, де відбувається рівно-

мірний розподіл біологічно активних речовин як на момент виготовлення, так і при застосуванні.

Таким чином, за визначенням ефективності в'язкості оптимальними супозиторними масами з ФГПП та ЛЕКП є композиції №2, 8, а найкращою — №9, яка і була нами обрана для наступних досліджень.

Як свідчать різноманітні технологічні розробки лікарських препаратів, між субстанціями та носіями не повинно бути взаємодії.

З метою визначення її відсутності був проведений термогравіметричний аналіз зразків супозиторної основи та супозиторіїв з уведеннями ФГПП і ЛЕКП.

Відомо, що кожна речовина має характерну термічну поведінку, яка залежить від хімічної будови, тому за допомогою їх термограм можна дослідити як склад індивідуальних сполук, так і багатоскладових систем. Термогравіметричний аналіз проводили на дериваторграфі Q-1000 системи Ф.Паулік, І.Паулік, Л.Ефдей з платино-платино-родієвою термопарою, при нагріванні досліджуваних зразків у платинових тиглях від $18^\circ C$ до $700^\circ C$ на повітрі (ДФУ, доп. №1, п. 2.2.34, с. 19).

Швидкість нагрівання становила $20^\circ C$ за хвилину. Реєстрували криві, де: T — зміна темпера-

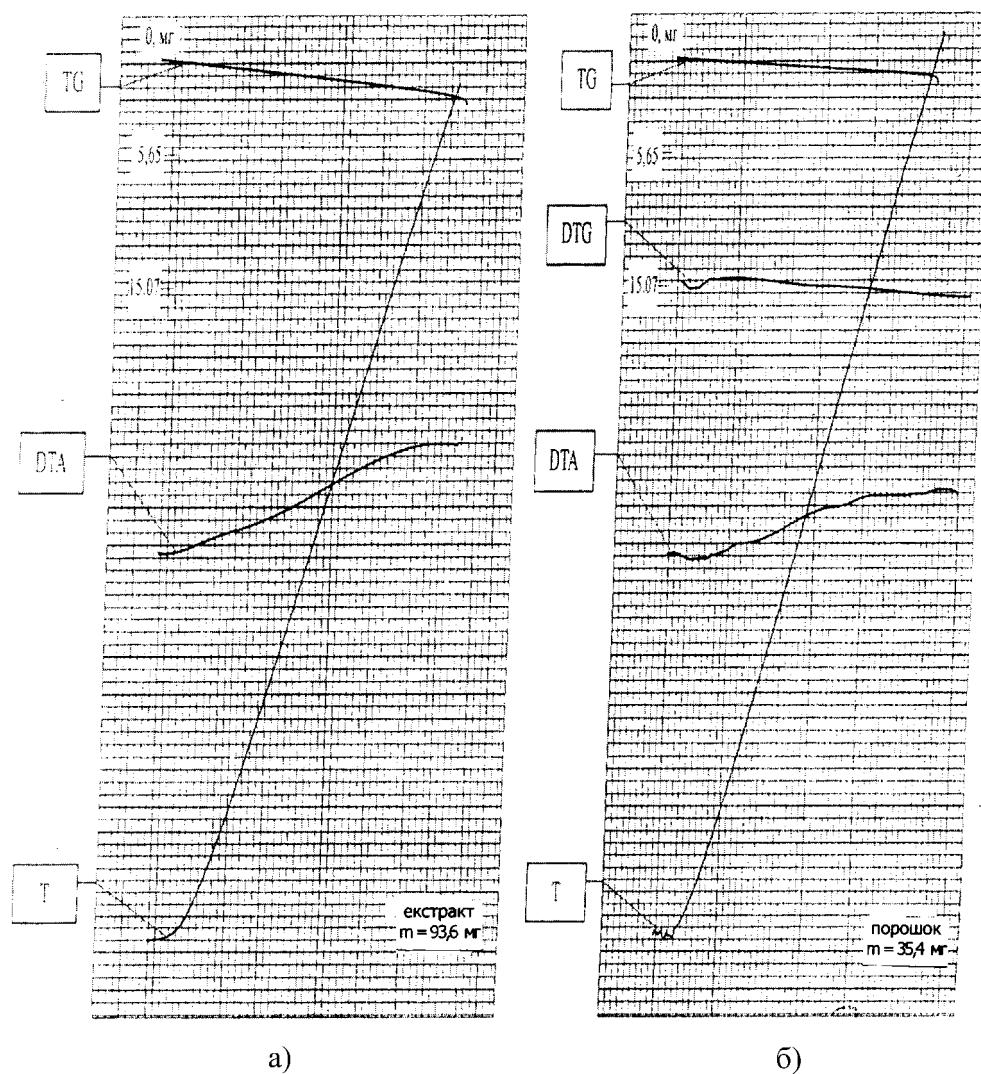


Рис. 2. Дериватограми: а) субстанція ЛЕПК (екстракт); б) субстанція ФГПП.

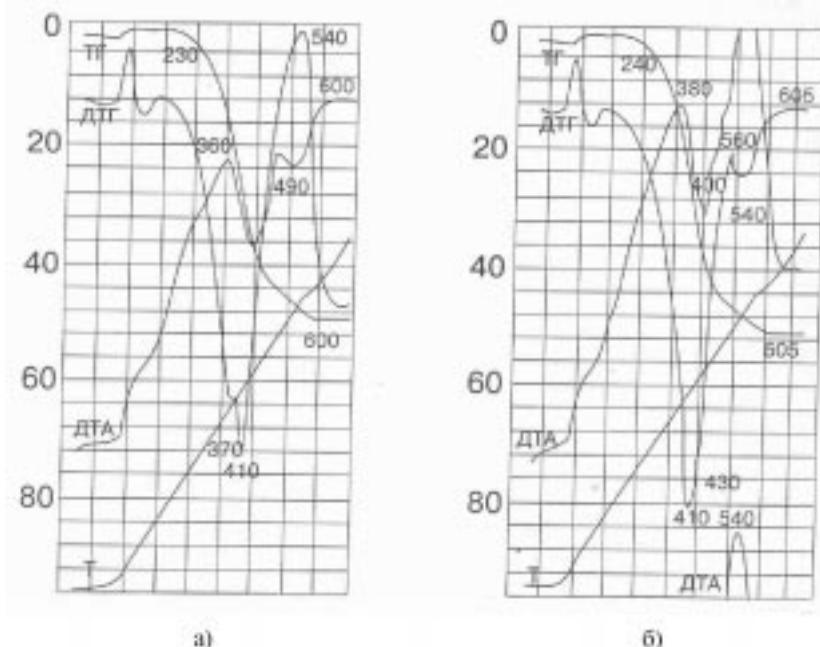


Рис. 3. Дериватограми: а) супозиторної основи; б) супозиторіїв ФГПП і ЛЕПК.

тури; ДТА — диференційна крива зміни теплових ефектів; ДТГ — диференційна крива зміни ваги; ТГ — крива зміни ваги. Дериватограми основи на супозиторії з ФГПП і ЛЕПК відображені на рис. 2, 3, з яких видно, що термічні ефекти розкладення носія та супозиторіїв з ФГПП і ЛЕПК, що вказують на руйнування зв'язків, мають схожий характер. Практично не відрізняються початок розкладання (230 та 240°C) і загальний вигляд зареєстрованих кривих, що свідчить про відсутність взаємодії між діючими речовинами та супозиторною основою.

Дериватограма супозиторіїв з ФГПП та ЛЕПК (рис. 3 (б)) показала повну ідентичність теплових ефектів окремих субстанцій, що свідчить про відсутність взаємодії між інгредієнтами і доводить, що вони є механічною сумішшю компонентів ректального лікарського засобу.

ВИСНОВКИ

1. На основі вивчення реологічних властивостей супозиторійних мас виявлені їх оптимальні композиції.

2. Результатами термогравіметричного аналізу супозиторного носія та лікарського препарату з ФГПП та ЛЕПК підтверджено відсутність їх взаємодії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головкін В.О. // *Фармац. журн.* — 1979. — Т. 34, №2. — С. 20-23.
2. Козлова Н.Г., Замараєва Е.Е., Дранік Л.І. // *Фармація.* — 1992. — Т. 41, №6. — С. 80-83.
3. Мейнуоринг У. *Механизмы действия андрогенов.* — М.: Mир, 1979. — 223 с.
4. Тадевоци Т.С., Козарян И.А., Отцева Н.А. и др. // *Фармація.* — 1991. — Т. 40, №1. — С. 18-20.
5. Тенцова А.И., Киселева Г.С. // *Фармація.* — 1993. — Т. 42, №6. — С. 43-45.
6. Ясницький Б.Г., Оридорога В.А. // *Фармаком.* — 1992. — №2. — С. 200-201.
7. *Basic and Clinical Pharmacology* / Ed. by Bertman G.Kartzung, 8-th Ed. — San Francisco: Lange Medical Books, 2001. — 1217 p.
8. Battig P. // *Arzneimittel-Forsch.* — 1972. — №3. — Р. 603-605.
9. Bent H. Havsteen // *Pharmacol. and Therapeutics.* — 2002. — Vol. 96, №1. — Р. 167-202.
10. Brumfilt W., Hamilton-Miller J.M., Franklin I. // *I. Propolis. Microbias.* — 1990. — №62. — Р. 19-22.
11. Butera P., Czaja J.A. // *Physiol. and Behav.* — 1985. — Vol. 34, №2. — Р. 319-321.
12. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* / Ed. J.Swarbrick, J.C.Boyelan. — New-York, Dasel: Marcel Dekker, Inc., 2002. — Vol. 3. — Р. 2654-2668.
13. *European Pharmacopeia*, 4-th Ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.

УДК 615.014.22:615.454.2:638.135:638.138.1

РАЗРАБОТКА СОСТАВА СУППОЗИТОРИЕВ С ПРОПОЛИСОМ И ЛИПОФИЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ ПЫЛЬЦЫ ЦВЕТОЧНОЙ

А.И.Тихонов, О.В.Биличенко, В.П.Черненко

Работа посвящена разработке состава суппозиториев с фенольным гидрофобным препаратом прополиса (ФГПП) и липофильным экстрактом пыльцы цветочной (ЛЭПЦ). Экспериментально изучены реологические свойства суппозиторных основ и суппозиториев с ФГПП и ЛЭПЦ. Проведен термогравиметрический анализ образцов суппозиторных основ и суппозиториев между действующими веществами и суппозиторной основой.

UDC 615.014.22:615.454.2:638.135:638.138.1

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION FOR SUPPOSITORIES WITH PROPOLIS AND LYPOPHYLIC FLOWER DUST EXTRACT

A.I.Tikhonov, O.V.Bilichenko, V.P.Chernenko

The article is devoted to the development of the composition for suppositories with phenolic hydrophobic propolis drug (PHPD) and lipophytic flower dust extract (LFDE). The rheological properties of the suppository bases and suppositories with PHPD and LFDE have been experimentally studied. The thermogravimetric analysis of the samples of the suppository bases and suppositories between active substances and the suppository bases has been performed.