

УДК 615.014.22:615.454.2:615.32:616.65

ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СУППОЗИТОРИЕВ С РАСТИТЕЛЬНЫМ СЫРЬЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гриценко В.И., Рубан Е.А., Пуляев Д.С.

Национальный фармацевтический университет, Харьков, e-mail: vita.gritsenko@mail.ru

С целью обоснования технологии изготовления новых суппозиторий с растительным сырьем для лечения заболеваний предстательной железы проведен термогравиметрический анализ действующих компонентов новой фитокомпозиции. Результаты исследований показали, что термические эффекты действующих веществ и разработанных суппозиторий имеют подобный характер, что является косвенным свидетельством отсутствия химического взаимодействия между компонентами в составе препарата. Проведены исследования реологических свойств суппозиторной массы и основы разработанных суппозиторий. По результатам проведенного эксперимента определен оптимальный температурный режим ведения технологического процесса производства новых суппозиторий с растительным сырьем без опасности разрушения структуры субстанций и изменения фармакологического эффекта препарата. С технологической точки зрения необоснованное повышение температуры является нецелесообразным и может увеличить затраты на производство препарата.

Ключевые слова: технология, суппозитории, предстательная железа, фитотерапия

FOUNDATIONS FOR THE TECHNOLOGY AND THERMOGRAVIMETRIC ANALYSIS OF HERBAL SUPPOSITORIES FOR PROSTATE DISEASES TREATMENT

Gritsenko V.I., Ruban E.A., Pulyaev D.S.

National University of Pharmacy, Kharkov, e-mail: vita.gritsenko@mail.ru

In order to found the new technology of making suppositories with vegetable raw material for the treatment of prostate diseases thermogravimetric analysis of the active components of the new phytocomposition has been carried out. The research results showed that the thermal effects of the active ingredients and the developed suppositories have a similar character, which is an indirect proof of the absence of chemical interaction between the components in the composition of the drug. The research on rheological properties of the suppository mass and the developed suppositories basis has been carried out. According to the results of the experiment we determined the optimum temperature regime for the manufacturing process of the new suppositories with vegetable raw material without any risk of destruction of the substance structure and change of pharmacological effect of the preparation. From a technological point of view an unreasonable temperature rise is inappropriate and may increase the preparation production costs.

Keywords: technology, suppositories, prostate, herbal medicine

В последнее время все большую актуальность приобретает проблема лечения заболеваний предстательной железы. Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) и хронический простатит (ХП) являются одними из наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин [9, 11, 12]. Современные схемы лечения сочетают простатопротекторы различных фармакотерапевтических групп, среди которых ведущее место занимают фитопрепараты. Они проявляют выраженную терапевтическую активность, имеют меньший спектр побочных реакций по сравнению с синтетическими лекарственными средствами. Механизм действия препаратов, содержащих растительное сырье, связан со способностью ингибировать активность фермента 5 α -редуктазы, уменьшать процессы пролиферации и положительно влиять на функцию мочевого выделения [1, 3, 5, 6, 8].

Среди простатопротекторов, которые представлены на фармацевтическом рынке Украины, отсутствуют фитопрепараты

производства Украины в виде суппозиторий – наиболее оптимальной лекарственной формы для лечения заболеваний предстательной железы [2, 4].

К преимуществам суппозиторий относятся: поступление лекарственных веществ непосредственно в системный кровоток, высокая скорость всасывания лекарств, устранение неприятных органолептических свойств, снижение аллергизирующего действия препарата, возможность уменьшения дозы лекарственного вещества по сравнению с приемом *per os*.

В Национальном фармацевтическом университете на кафедре заводской технологии лекарств (под руководством профессора Рубан Е.А.) разработана новая фитокомпозиция в виде суппозиторий для лечения заболеваний предстательной железы, которая содержит растительные экстракты плодов пальмы сабаль, корня крапивы и семян тыквы.

Экстракт плодов пальмы сабаль – неконкурентный ингибитор 5-альфа-редуктазы

растительного происхождения. Он проявляет антиэкссудативное, противовоспалительное, антиандрогенное действие, устраняет дизурические расстройства. Экстракт корня крапивы ингибирует фермент ароматазу, которая катализирует метаболизм тестостерона при его превращении в 17-эстрадиол, что стимулирует пролиферацию предстательной железы. Также экстракт уменьшает активность мембранной Na/K – АТФазы, в результате чего замедляется обмен веществ в клетках предстательной железы и вместе с этим ее рост. Сухой экстракт семян тыквы проявляет цитопротекторный, антиоксидантный эффекты, подавляет пролиферацию клеток предстательной железы, снижает болевой синдром, возобновляет функциональную активность предстательной железы, предотвращает снижение половой функции и фертильности у мужчин [10]. Суппозиторная основа (твердый жир) обеспечивает эффективное высвобождение действующих веществ, повышает их биодоступность.

Целью наших исследований стало обоснование технологии изготовления новых суппозиториев с растительным сырьем для лечения заболеваний предстательной железы. Для этого был проведен термогравиметрический анализ действующих компонентов и суппозиториев, а также реологические исследования вязкости суппозиторной массы и основы с целью определения оптимального температурного режима ведения технологического процесса без опасности разрушения структуры субстанций и изменения фармакологического эффекта препарата.

Материалы и методы исследования

Термогравиметрические исследования проводились на дериватографе Q – 1000 системы Ф. Паулик, И. Паулик, Л. Ефдей с платино-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в керамических тиглях от 18 до 500 °С на воздухе. Скорость нагревания составляла 5 °С за минуту. Эталонном служил прожаренный оксид алюминия. Вес образцов составлял 50 мг. Фиксировали кривые Т (изменения температуры), ТГ (изменения веса), ДТА (дифференцированная кривая изменения тепловых эффектов), ДТГ (дифференцированная кривая изменения веса) [7, 13].

Реологические исследования проводили на ротационном вискозиметре Mup V2 – R (Viscotech, Испания). Вязкость измеряли с помощью шпинделей R 3 и R 4 при скорости вращения 200 об/мин., единицы измерения мПа·с.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 представлена дериватограмма сухого экстракта семян тыквы. Как видно из рисунка, процесс разложения экстракта начинается при температуре 62 °С. В ин-

тервале температур 62–175 °С образец теряет 7 % массы (кривая ТГ). Затем процесс разложения ускоряется и при температуре 175–230 °С потеря массы составляет 4 %. На кривой ДТА (температура 175–230 °С) наблюдается экзотермический процесс, который свидетельствует о выгорании образца.

На рис. 2 приведена дериватограмма сухого экстракта корня крапивы. Как видно из рисунка, до температуры 49 °С потери массы не наблюдается. В интервале температур 165–195 °С разложение образца ускоряется и приобретает максимальную скорость при температуре 195 °С (кривая ДТГ), наблюдается слабо выраженная экзотермическая реакция.

Анализируя дериватограмму сухого экстракта плодов пальмы сабаль (рис. 3), можно сделать вывод, что потеря массы начинается при температуре 105 °С. В интервале температур 105–175 °С образец теряет 2 % от навески (кривая ТГ), в интервале температур 175–205 °С – 3 % (ярко выражена экзотермическая реакция). На рис. 4 приведена дериватограмма суппозиториев с растительными экстрактами. Как видно из рисунка, до температуры 107 °С потери массы не наблюдается (кривая ТГ). В интервале температур 107–218 °С потеря массы составляет 2,5 %. При температуре 218 °С прослеживается интенсивная экзотермическая реакция. Термические эффекты действующих веществ и разработанных суппозиториев имеют подобный характер, что является непрямым свидетельством отсутствия химического взаимодействия между компонентами в составе препарата.

Проведенные исследования были учтены при разработке технологии изготовления суппозиториев и дают возможность утверждать, что сухие экстракты корня крапивы и семян тыквы являются термостабильными веществами и температура их введения в состав основы не должна превышать 49 и 62 °С соответственно. Сухой экстракт плодов пальмы сабаль является более термостабильным веществом.

Терапевтическая эффективность, качество и стабильность препарата находятся в прямой зависимости от технологии его изготовления. Поэтому при создании новых лекарственных препаратов разработке технологии уделяют особенное внимание. К основным стадиям получения суппозиториев, согласно требованиям GMP, принадлежат: приготовление суппозиторной основы, введения в ее состав действующих веществ, гомогенизация, розлив суппозиторной массы в формы, маркировка, упаковка и отгрузка.

С целью определения оптимального температурного режима ведения

технологического процесса производства были исследованы реологические свойства суппозиториев с растительными экстрак-

тами. На рис. 5 приведена зависимость структурной вязкости суппозиторной основы от температуры.

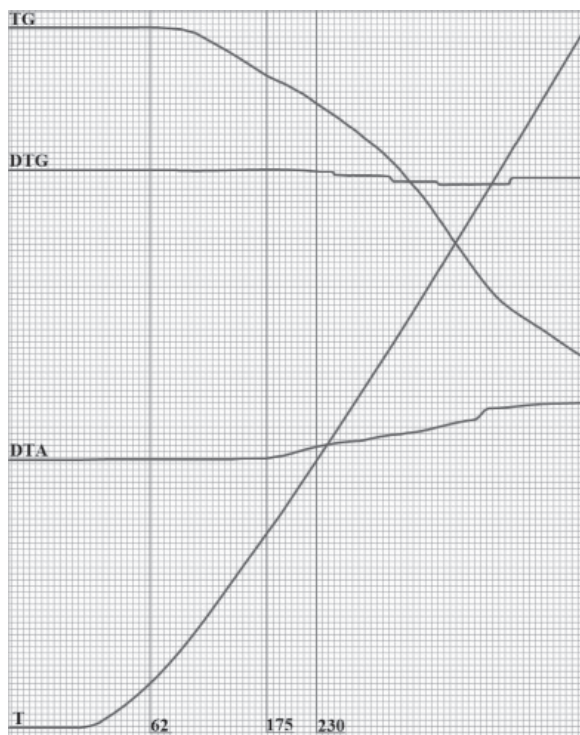


Рис. 1. Дериватограмма сухого экстракта семян тыквы

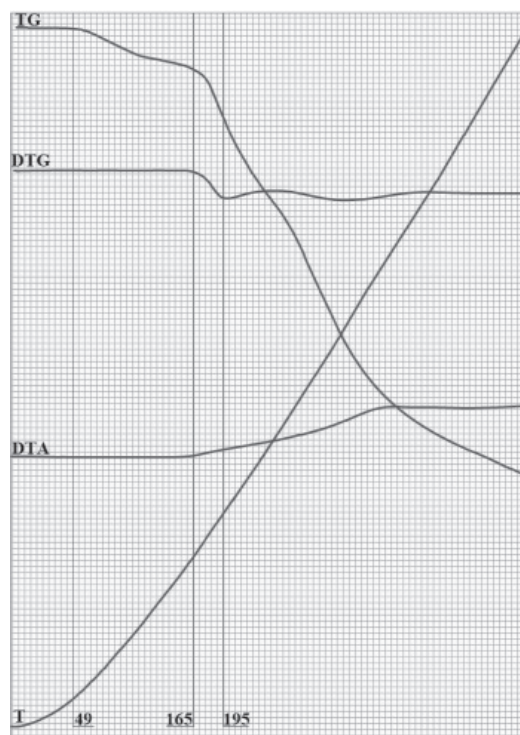


Рис. 2. Дериватограмма сухого экстракта корня крапивы

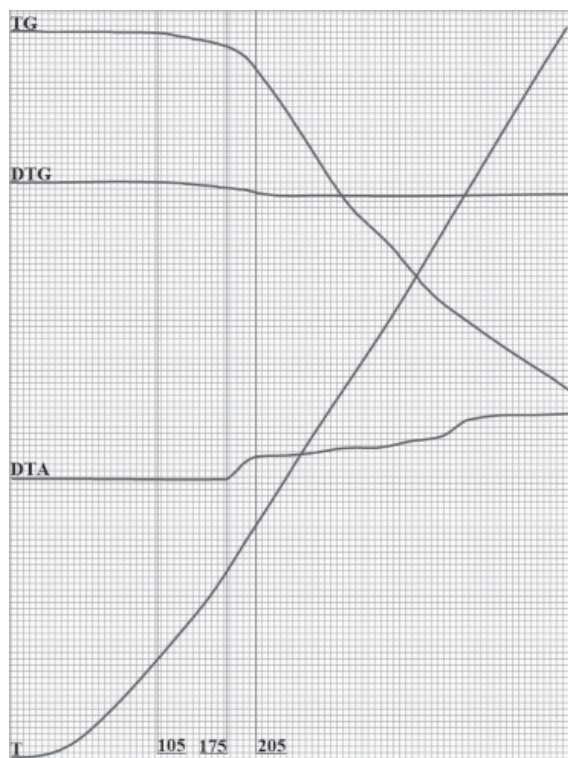


Рис. 3. Дериватограмма сухого экстракта плодов пальмы сабаль

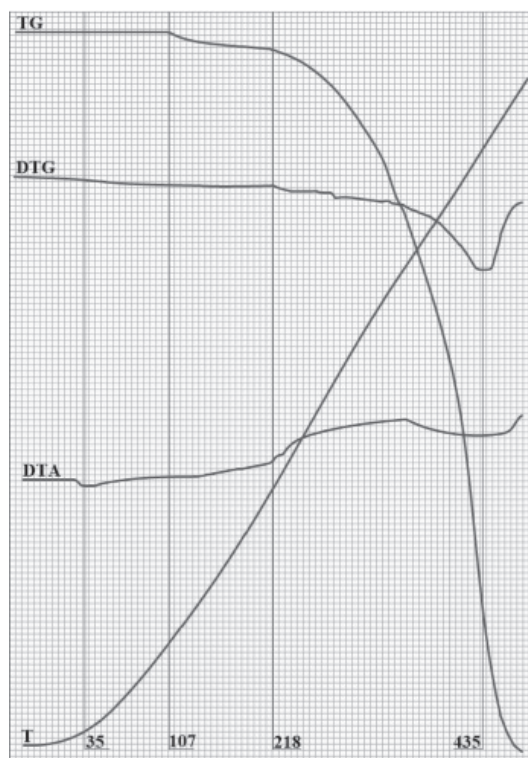


Рис. 4. Дериватограмма суппозиториев с растительными экстрактами

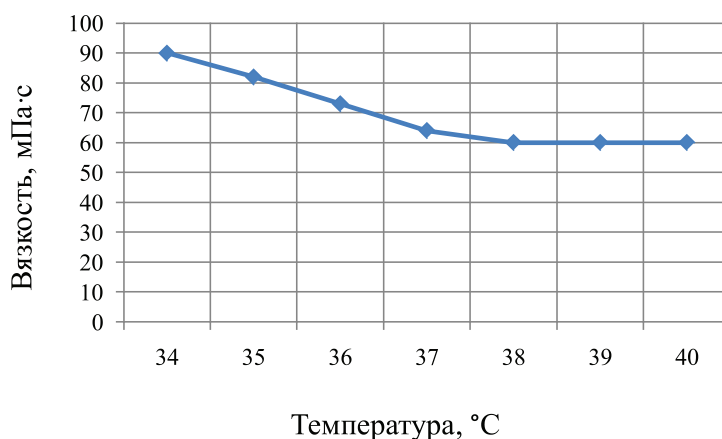


Рис. 5. Зависимость структурной вязкости суппозиторной основы от температуры

Как видно из рисунка, температура плавления твердого жира составляет 34°C (значение вязкости 90 МПа·с). При повышении температуры до 37°C показатели вязкости уменьшаются до значения 64 МПа·с и остаются практически неизменными при дальнейшем нагревании.

Полученные результаты изучения зависимости структурной вязкости суппозиторной массы от температуры (рис. 6) показали, что температура плавления разработанных суппозиторий составляет

32°C. При нагревании суппозиторной массы от 32 до 35°C значение структурной вязкости находится в пределах от 1630 до 400 МПа·с. При дальнейшем нагревании значения вязкости практически не изменяются (325 МПа·с). Как видно из рисунка, введение действующих веществ значительно влияет на структурную вязкость. Снижение показателей вязкости суппозиторной массы по сравнению с основой обусловлено наличием в ее составе растительных экстрактов.

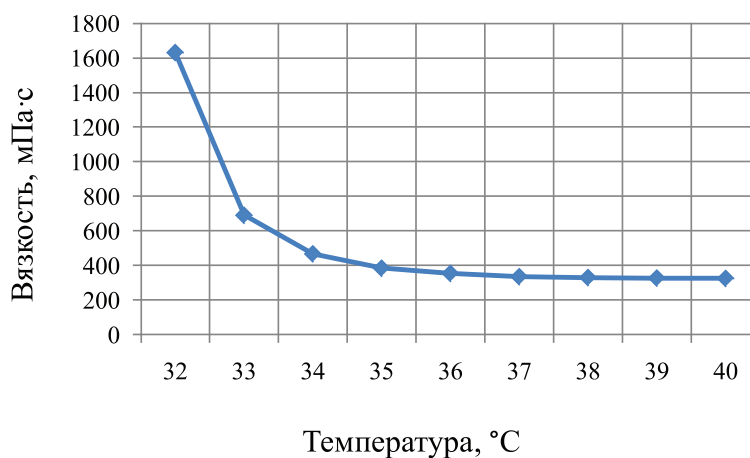


Рис. 6. Зависимость структурной вязкости суппозиторной массы от температуры

Полученные результаты позволяют нам выбрать оптимальный температурный режим изготовления суппозиторий – 35°C; с технологической точки зрения необоснованное повышение температуры является нецелесообразным и может увеличить затраты на производство препарата.

Выводы

1. Проведен термогравиметрический анализ действующих компонентов новых суппозиторий для лечения заболеваний

предстательной железы, по результатам которого установлено, что термические эффекты действующих веществ и разработанных суппозиторий имеют подобный характер, который является непрямым свидетельством отсутствия химического взаимодействия между компонентами в составе препарата.

2. Проведены исследования реологических характеристик суппозиторной массы и основы разработанных суппозиторий.

3. Определение зависимости структурно-механических показателей основы

и суппозиторной массы от температуры позволило избрать оптимальный температурный режим ведения технологического процесса получения суппозитория.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л., Спивак Л. Г. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы: монография. – Кострома: ОАО «Кострома», 2005. – 175 с.
2. Вайс Р.Ф., Фингельман Ф. Фитотерапия. – Руководство: пер. с нем. – М.: «Медицина», 2004. – 552 с.
3. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2009. – 2270 с.
4. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии: учебное пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 240 с.
5. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. – М.: ОАО «Медицина», 2005. – 520 с.
6. Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство для практикующих врачей / под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: Литтера, 2006. – 824 с.
7. Термография: методические указания по дисциплине «Физико-химические методы исследования» / Л.Н. Пименова. – Томск: Изд-во Томск. архит.-строит. ун-та, 2005. – 19 с.
8. Туришев С.Н. Современная фитотерапия. – М.: ГОЭТАР – Медиа, 2007. – 448 с.
9. Barnes J., Anderson L., Phillipson J. Herbal medicines. A guide for healthcare professionals. – 2nd ed. – 2002. – 530 p.
10. Buck A.C. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action // *J Urol.* – 2004. – № 17(2). – P. 1792–1799.
11. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long – term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // *N Engl J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – № 25. – P. 2387–2398.
12. Nickel J. Recommendation for the evaluation of patients with prostatitis // *World J Urol.* – 2003. – Vol. 21(2). – P.75–81.
13. Rivenk R., Schilling M.R. // *J. of Thermal Analysis and Calorimetry : An International Forum for Thermal Studies.* – 2008. – Vol. 93, № 1. – P. 239–245.

References

1. Alyaev U.G., Vinarov A.Z., Loeshin K.L., Spivak L.G. The choice of treatment for patients with benign prostatic hyperplasia: Monograph. Kostroma: OAS «Kostroma», 2005. 175 p.
2. Vays R.F., Phingelman F. Phytotherapy. Guide: Tr. from germ. M.: Medicine, 2004. 552 p.
3. Compendium 2009 medicines / Edited V.N. Kovalenko, A.P. Victorova. K.: MORION, 2009. 2270 p.
4. Miroshnicov V.M. Medicine plants and herbal medicines in urology: Handbook / V.M. Miroshnicov. M.: MEDpress inform, 2005. 240 p.
5. Niconov G.K., Manuilov B.M. Basis of modern phytotherapy. OAS «Medicine», 2005. 520 p.
6. Rational pharmacotherapy in urology: handbook for practitioner / Edited Lopatcin N.A. M.: Littera, 2006. 824 p.
7. Thermography: guidelines on disciplines «Physico-chemical research methods» / L.N. Pimenova. Tomsk: Publish. Tomsk. Architect.-build. Univer., 2005. 19 p.
8. Turishev S.N. Modern phytotherapy. M.: GOETAR Media, 2007. 448 p.
9. Barnes J., Anderson L., Phillipson J. Herbal medicines. A guide for healthcare professionals. 2nd ed. 2002. 530 p.
10. Buck A.C. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action // *J Urol.* 2004. no. 17(2). pp. 1792–1799.
11. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // *N Engl J. Med.* 2003. Vol. 349. no. 25. pp. 2387–2398.
- 12/ Nickel J. Recommendation for the evaluation of patients with prostatitis // *World J Urol.* 2003. Vol. 21(2). pp. 75–81.
13. Rivenk R., Schilling M.R. // *J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies.* 2008. Vol. 93, no. 1. pp. 239–245.

Рецензенты:

Ярных Т.Г., д.фарм.н., зав. кафедрой технологии лекарств Национального фармацевтического университета, г. Харьков;

Тихонов А.И., д.фарм.н., профессор кафедры косметологии и аромологии Национального фармацевтического университета, академик УАН, г. Харьков.

Работа поступила в редакцию 31.01.2014.