

# ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашиєвим

УДК 615.454.21:638.135: 001891.5

## ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЇВ З ВМІСТОМ ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ ТА ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ПИЛКУ КВІТКОВОГО

О.І.Тихонов, О.В.Кривов'яз, Т.М.Зубченко

Національний фармацевтичний університет  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

**Вивчені реологічні властивості супозиторіїв комбінованої дії під умовною назвою “Ліпропрост” та встановлено характер впливу діючих та допоміжних речовин на їх структурно-механічні властивості. За результатами досліджень було підібрано оптимальну температуру гомогенізації та розливу супозиторіїв  $50,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$ .**

Серед усіх захворювань значний відсоток належить запальним захворюванням передміхурової залози та прямої кишки. Так, за даними провідного світового уролога Nickel J.C. 9% чоловіків мають ознаки простатиту, причому 80% усіх хворих складають пацієнти віком від 21 до 60 років [9]. Своєчасне лікування цього захворювання попереджає розвиток гіперплазії передміхурової залози і аденоми простати та поліпшує якість життя пацієнтів. На відміну від простатитів, запальні захворювання прямої кишки спостерігаються у осіб як чоловічої, так і жіночої статі. За даними ВООЗ на 100 тисяч населення 110 осіб страждають на проктит. На початку 21 століття лікування цих захворювань набуло великого соціального значення, оскільки простатити та проктити часто зумовлюють тривалу непрацездатність та інвалідизацію людей як літнього, так і молодого віку [7, 8, 10, 12]. З метою лікування зазначених захворювань на ринку України представлена група засобів, що звичайно призначаються для лікування простатитів, та окрема група — для лікування проктитів. Лікарського засобу з полівалентною дією, що одночасно застосовувався б для лікування простатитів та проктитів, на ринку України на сьогодні не існує [6].

У зв'язку з вищевказаним були проведені дослідження по розробці нового вітчизняного пре-

парату комбінованої дії — ректальних супозиторіїв “Ліпропрост”. На підставі отриманих результатів реологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних досліджень було обрано супозиторну основу саломас : віск бджолиний (95:5). Зважаючи на симптоми та патогенез хронічного простатиту та проктиту, з усього арсеналу біологічно активних сполук в якості основних діючих речовин було обрано нові стандартизовані субстанції продуктів бджільництва — фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) та ліпофільний екстракт пилку квіткового (ЛЕПК) [6].

Наступним етапом досліджень була розробка технології супозиторіїв. Технологічний процес виготовлення супозиторіїв повинен забезпечувати однорідність вмісту лікарських речовин у супозиторній основі та у супозиторіях зі збереженням при цьому реопараметрів лікарської форми [1, 3, 4].

Тому метою даної роботи стало дослідження структурно-механічних властивостей супозиторних лікарських форм, яке є важливим для вивчення технологічного процесу виробництва, а саме: температури введення діючих речовин у супозиторну масу, температури введення допоміжних речовин, визначення температури початку плавлення. Саме визначення температури початку плавлення, при якій здійснюється вивільнення лікарських речовин, і є головним чинником біодоступності [2, 5, 11].

### Матеріали та методи

Вивчалися структурно-механічні властивості супозиторних мас у залежності від введення діючих та допоміжних речовин при певній температурі технологічного процесу ( $50^\circ\text{C}$ ) і температурі початку плавлення ( $37^\circ\text{C}$ ) та швидкостях зсуву від  $18,6 \text{ c}^{-1}$  до  $93 \text{ c}^{-1}$ .

Таблиця 1

Реологічні показники супозиторної основи саломас : віск бджолиний (95:5)

Швидкість обертання шпинделя V (об/хв)	Температура				Швидкість зсуву Dr (с <sup>-1</sup> )
	37°C		50°C		
	в'язкість $\eta$ (Па·с)	напруга зсуву, $\tau$ (Па)	в'язкість $\eta$ (Па·с)	напруга зсуву, $\tau$ (Па)	
20	11000	107,3	1300	21,8	18,6
30	8000	119,1	500	20	27,9
35	6000	128,2	270	17,5	32,5
40	4000	136,4	246	16	37,2
50	3500	146,4	220	11,5	46,5
60	3050	158	206	10,8	55,8
80	2500	170	205	10	74,4
100	1800	190	192	10	93
80	2100	146	215	11,1	74,4
60	2200	119	195	12,8	55,8
50	2300	101	165	16,3	46,5
40	2400	85	145	17,8	37,2
35	3100	79,1	137	17,9	32,5
30	4000	72,7	60	18,4	27,9
20	4500	60	50	19,1	18,6

Дослідження реологічних властивостей проводили за допомогою віскозиметра обертового типу "Brookfield HB DV-II PRO" (США) за методикою ДФУ [2]. Виготовлені зразки поміщали в спеціальну камеру об'ємом 8,3 мл, яка знаходиться в адаптері, підключеному до циркуляційної бані віскозиметра. Після цього занурювали шпиндель та змушували його обертатися, починаючи з малих швидкостей деформації, фіксуючи покази віскозиметра. При вимірюванні показників було використано шпиндель SC4-21. Прилад дозволяє вимірювати такі параметри: напругу зсуву (Па) (Н/м<sup>2</sup>), швидкість зсуву Dr (с<sup>-1</sup>), динамічну в'язкість  $\eta$  (мПа·с). Принцип роботи віскозиметра заснований на обертанні шпинделя, зануреного в досліджуваній зразок. В'язкий опір досліджуваного зразка обертання шпинделя визначається за змі-

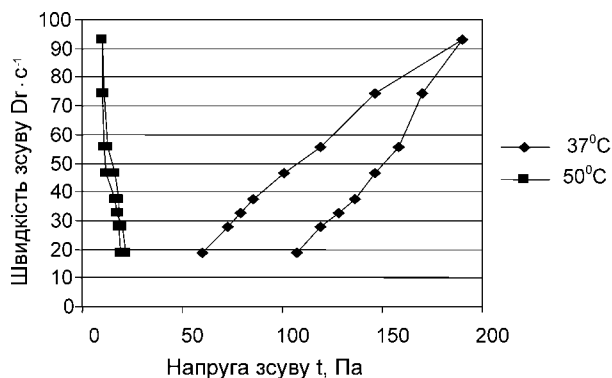


Рис. 1. Залежність швидкості зсуву від напруги зсуву; супозиторна основа саломас : віск бджолиний (95:5).

ною швидкості приводу, яка встановлюється за допомогою датчика обертання. Діапазон змін DV-II + PRO визначають за швидкістю обертання шпинделя, розміром та формою шпинделя, контейнера, в якому обертається шпиндель, та шириною діапазону обертових моментів каліброваного приладу. Перевагою віскозиметра "Брукфільд HB DV-II PRO" (США) є більш швидкісний метод вимірювання в'язкості при мінімальній кількості досліджуваного зразка. Сучасна циркуляційна баня, підключена до приладу, дає змогу провести дослідження при температурах від 5°C до 100°C.

#### Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було встановлено, що при 50°C супозиторна основа, яка складається із саломасу та воску у співвідношенні 95:5, розріджується, і значення ефективної в'язкості сягає 1300 Па·с (рис. 1, табл. 1).

При введенні антиоксиданту бутилоксиданізолу (БОА) спостерігається незначне зниження в'язкості (рис. 2), а при додаванні до цього складу ліпофільного екстракту пилку квіткового (ЛЕПК) відбувається значне розрідження маси (рис. 3) майже у 2 рази. Проте додавання розчину ФГПП в диметилсульфоксиді з пропіленгліколем вирівнює цю розбіжність (табл. 2, рис. 4).

Для усіх композицій, що вивчалися, при температурі 37°C та 50°C були побудовані графіки залежності швидкості зсуву від напруги зсуву (рис. 1-4).

Необхідно відмітити, що при температурі 50°C для кожного зразка спостерігається тиксотропія,

Таблиця 2

Реологічні показники супозиторіїв “Ліпропрост”

Швидкість обертання шпинделя V (об/хв)	Температура				Швидкість зсуву Dr (с <sup>-1</sup> )
	37°C		50°C		
	в'язкість η (Па·с)	напруга зсуву, τ (Па)	в'язкість η (Па·с)	напруга зсуву, τ (Па)	
20	15000	158	1020	15	18,6
30	11000	204	600	17	27,9
35	8100	216	540	19	32,5
40	7300	225	510	20	37,2
50	5900	256	392	21,5	46,5
60	5200	276	380	22	55,8
80	4500	320	355	26	74,4
100	3700	360	316	29,5	93
80	3900	285	340	23	74,4
60	4100	232	373	19,5	55,8
50	4300	200	385	18	46,5
40	4900	176	400	16,9	37,2
35	4950	160	420	15,3	32,5
30	5200	148	450	11,0	27,9
20	6300	117	540	10,0	18,6

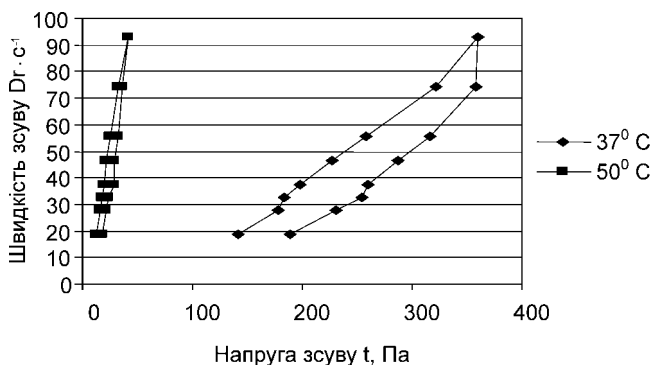


Рис. 2. Залежність швидкості зсуву від напруги зсуву; супозиторна основа (95:5) з антиоксидантом БОА.

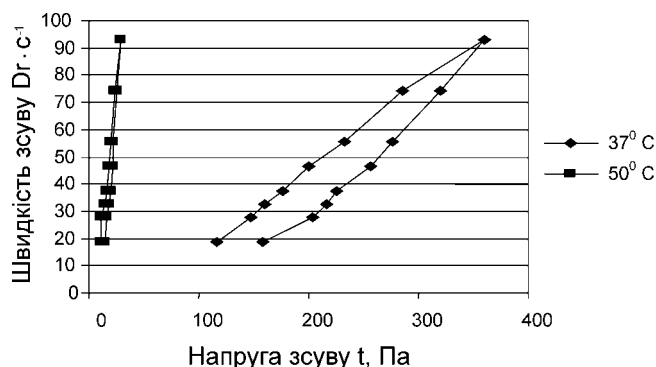


Рис. 4. Залежність швидкості зсуву супозиторіїв “Ліпропрост” від напруги зсуву.

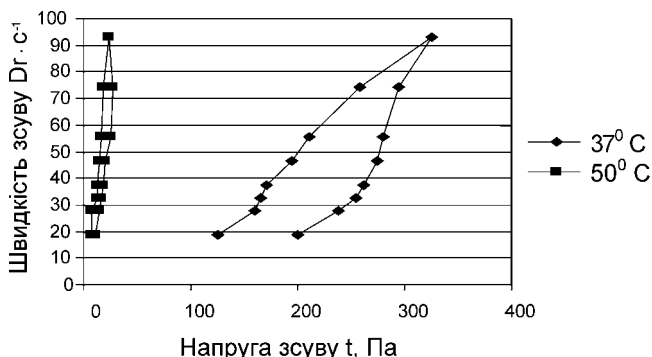


Рис. 3. Залежність швидкості зсуву від напруги зсуву; супозиторна основа саломас : віск бджолиний (95:5); з БОА та ЛЕПК.

яка відображається утворенням петлі гістерезису. Площа петлі гістерезису для усіх зразків дослідження при температурі 50°C достатньо мала, але її утворення свідчить про те, що це структуровані дисперсні системи, де відбувається рівномірний розподіл біологічно активних речовин.

Наступним етапом було дослідження реопараметрів вищезазначених зразків при 37°C — температурі людського організму. В результаті експерименту було визначено, що саме температура 37°C є температурою початку плавлення даної форми і це є позитивним показником при введенні лікарського засобу в організм людини.

За даними структурно-механічного дослідження зразків при 37°C були побудовані криві течії (петлі гістерезису) (рис. 1-4). Їх площа у порів-

нянні з площами петель попереднього дослідження, значно більша, але це тільки підтверджує структурованість дисперсної системи і рівномірний розподіл біологічно активних речовин при застосуванні.

Таким чином, за даними реологічних досліджень супозиторну основу і досліджувані супозиторні композиції можна охарактеризувати як структуровані дисперсні системи, в яких рівномірно розподіляються біологічно активні речовини як на момент виготовлення, так і при їх застосуванні.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчені реологічні властивості супозиторіїв комбінованої дії під умовною назвою "Ліпропрост" та встановлено характер впливу діючих та допоміжних речовин на структурно-механічні властивості.

2. Встановлено, що при підвищенні температури до 50°C суттєво знижується структурна в'яз-

кість супозиторної маси і вона має тип течії, характерний для ньютонівських рідин.

3. Наявність петель гістерезису свідчить про те, що лікарська форма має тиксотропні властивості, а отже є структурованою дисперсною системою, де відбувається рівномірний розподіл біологічно активних речовин як на момент виготовлення, так і при застосуванні та тривалому зберіганні.

4. Враховуючи отримані дані, було обрано оптимальний температурний режим виготовлення супозиторіїв: процес приготування супозиторної основи, введення до її складу діючих та допоміжних речовин, гомогенізація та розлив супозиторіїв у форми повинні проводитись при температурі 50,0±0,2°C, оскільки саме при такій температурі супозиторна маса має достатню текучість, здатну забезпечити рівномірний розподіл діючих речовин у супозиторіях та однорідність їх дозування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бузовский А.Н., Казарян И.А. // *Фармация*. — 1988. — №5. — С. 21-23.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр"*. — 1-е вид. — Х.: РИПЕГ, 2001. — 556 с.
3. Ляпунов М.О., Безугла О.П., Терно І.С. та ін. // *Фармаком*. — 2002. — №3. — С. 11-22.
4. Таджиева А.Д., Тиллаева Г.У., Тулаганов А.А. и др. // *Вопр. биол., мед. и фарм. химии*. — 2001. — №1. — С. 49-50.
5. *Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр.* — Т. 2. — Х.: ИГ "РИПЕГ", 2000. — С. 415-444.
6. Тихонов О.І., Біліченко О.В., Черненко В.П. // *Вісник фармації*. — 2008. — №1 (53). — С. 16-20.
7. Bianchi Porro G., Campieri M., Bianchi P. et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1996. — №8. — P. 229-233.
8. Debruynne F., Koch G., Boyle P. et al. // *Prog. Urol.* — 2002. — Vol. 6, №12. — P. 384-392.
9. Nickel J.C. // *Rev. Urol.* — 2006. — Vol. 1, №8. — P. 26-34.
10. Paubert-Braquet M., Cousse H., Raynaud J. P. et al. // *Eur. Urol.* — 1998. — Vol. 1, №33. — P. 340-347.
11. *USP Pharmacists Pharmacopoeia*. — II ed. — Rockville: The United State Pharmacopoeial, Inc., 2008. — 1519 p.
12. Wright J.P., Winter T.A., Candy S. et al. // *Digestive Dis. and Sci.* — 1999. — Vol. 44, №9. — P. 1899-1901.

УДК 615.454.21:638.135: 001891.5

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ ФГПП И ЛЕБП

А.И.Тихонов, Е.В.Кривовяз, Т.Н.Зубченко

Изучены реологические свойства суппозиторий комбинированного действия под условным названием "Липропрост" и установлено характер влияния действующих и вспомогательных веществ на их структурно-механические свойства. По результатам исследований было подобрано оптимальную температуру гомогенизации и разлива суппозиторий 50,0±0,2°C.

UDC 615.454.21:638.135: 001891.5

THE STUDY OF STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF SUPPOSITORIES CONTAINING FGPP AND LEBP

O.I.Tikhonov, O.V.Krivovяз, T.M.Zubchenko

Rheological properties of the suppositories with combined action under the conditional name "Liproprost" have been studied and the character of the impact of the active and auxiliary substances on their structural and mechanical properties have been determined. The optimal temperature of homogenization and pouring of suppositories has been selected. According to the research results the best condition is 50.0±0.2°C.