

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

УДК 615.011.4 : 615.262.1 : 615.454.1

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ГІДРОФІЛЬНИХ РОЗЧИННИКІВ НА ШВИДКІСТЬ ВИВІЛЬНЕННЯ ІБУПРОФЕНУ З КРЕМУ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

І.О.Міщенко, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Проведено дослідження по вивченню впливу гідрофільних розчинників етанол у 96% та N-метилпіролідону на швидкість вивільнення ібупрофену із трансдермальної комбінованої лікарської форми хондропротекторної дії. За результатами вивчення визначені оптимальні кількості допоміжних речовини розчинників етанолу 96% та N-метилпіролідону, що сприяють покращенню вивільнення ібупрофену з лікарського засобу.

Широке розповсюдження запальних захворювань опорно-рухового апарату (ОПР) обумовлює необхідність розробки нових ефективних засобів для їх профілактики і лікування [3, 10-16].

Продовжуючи дослідження з розробки нового лікарського препарату у формі крему хондропротекторної дії під умовною назвою "Артифлекс ультра" протягом спостереження за умовами зберігання, ми виявили деякі фізико-хімічні зміни його структурно-механічних та органолептичних властивостей (запах, колір, зовнішній вигляд та ін.) [5]. Тому наступним завданням було удосконалення складу та визначення оптимальної технології виготовлення лікарської форми, особливо в області використання допоміжних речовин, які забезпечують не тільки товарний вигляд, зручність застосування, а і біодоступність діючих речовин препарату [4].

З позиції біофармацевтичної концепції в створенні лікарських препаратів однією з важливих характеристик будь-якої лікарської форми є вивільнення активної речовини; особливе значення це має для препаратів резорбтивної дії.

Вивільнення діючої речовини з її складу є основною стадією її надходження до місця дії після застосування. Поряд з анатомо-фізіологічними умовами вирішальний вплив на вивільнення та резорбцію має спосіб введення діючих речовин та допоміжних речовин-переносчиків, а також характер їх взаємодії. Вони можуть посилювати, знижувати дію лікарської речовини під впливом різних факторів (комплексоутворення, молекулярної реакції, інтерференції і т.п.).

В аспекті зазначеного ми тепер враховували фізико-хімічні показники біологічно активних складових крему з метою попередження їх руйнування та негативного взаємозв'язку з допоміжними речовинами, що раніше призводило до змін у зовнішніх властивостях та фармакологічної активності препарату [4]. Застосування в якості основ різних марок карбополів, гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), комбінованих гелеутворювачів CaripThix та Sapineo — сучасних допоміжних речовин, які широко використовуються у виробництві косметичних засобів та активно впроваджуються у технологію фармацевтичних препаратів, не дало позитивних результатів. Гель карбополу, який утворився після нейтралізації трометамолом, при введенні розчину діючих речовин втрачав свою структуру. Спроби підвищити в'язкість системи за рахунок збільшення концентрації карбополу не мали успіху. Було доведено, що зміна рН гелю в інтервалі 6,5-11,5 також не має практичного впливу на механічну стабільність системи. При приготуванні гелю з ГПМЦ, незалежно від концентрації гелеутворювача, відбувається його зрідження після введення розчину діючих речовин. Окрім цього підвищення рН основи впливає на стабільність діючої речовини глюкозаміну гідрохлориду [5]. У зв'язку з цим для даного пропису необхідно було більш ретельно науково удосконалити раціональну основу, оскільки вона знаходиться у тісному контакті з поверхнею шкіри із введеними лікарськими речовинами і тому може прискорювати або уповільнювати процеси вивільнення, всмоктування їх крізь біологічні мембрани, сприяти цілеспрямованому характеру їх біотрансформації та впливати на процеси транспортування в організмі.

Проблему дозволило вирішити введення до складу основи емульгаторів [4]. Після розробки оптимального складу основи препарату перед нами постало завдання введення до основи діючих речовин.

Важливе практичне значення для забезпечення фармакологічної дії має характер (повнота та швид-

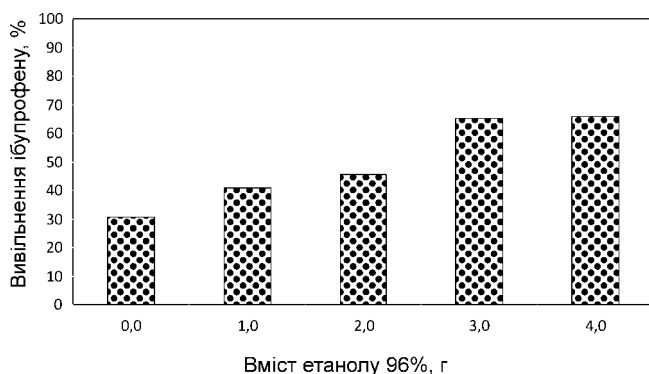


Рис. 1. Вивільнення ібупрофену з крему "Артифлекс-ультра" в залежності від вмісту етанолу.

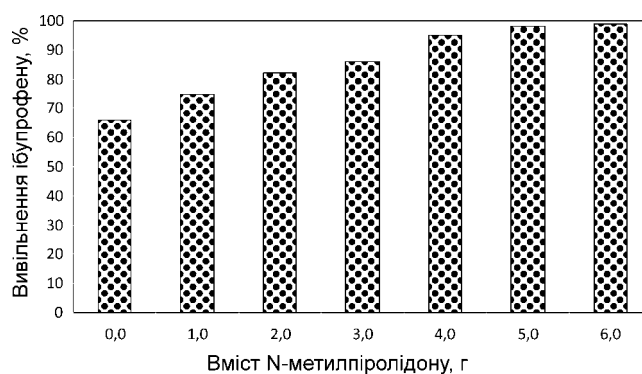


Рис. 2. Вивільнення ібупрофену з крему "Артифлекс-ультра" в залежності від вмісту N-метилпіролідону.

кість) вивільнення лікарської речовини. Біофармацевтичні властивості лікарських препаратів залежать від добавок поверхнево-активних речовин (ПАР), їх природи та концентрації.

Підвищення ступеня та швидкості вивільнення, біодоступності та ефективності дії відмічається різними авторами [6, 7] при додаванні до основ гідрофільних розчинників: (етилового, цетилового спиртів, цетилпальмітату, цетилмеристату, диметилсульфоксиду (ДМСО), поліетиленоксиду (ПЕО), поверхнево-активних речовин (ПАВ) та ін.

Відомо, що такі речовини як ДМСО та N-метилпіролідон активізують транспорт діючих речовин через слизові оболонки, здатні проникати, депонувати і пролонгувати дію лікарських речовин в організмі, проявляють виражену місцево анестезуючу дію при больових синдромах різної етіології, мають протизапальну, протинабрякову і бактерицидну дію [6-9].

Метою нашої роботи стало вивчення впливу гідрофільних розчинників на кінетику вивільнення ібупрофену з лікарської форми хондропротекторної дії "Артифлекс Ультра".

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження служили приготовані зразки крему "Артифлекс Ультра", де до складу лікарської форми в основу вводили ібупрофен по типу суспензії та розчинів ібупрофену, приготованих на етанолі у різних співвідношеннях, також додатково приготовані зразки з введенням у склад крему N-метилпіролідону у різних кількостях (рис. 1, 2).

Ібупрофен — біологічно активна речовина крему "Артифлекс ультра" потребує удосконалення процесу її введення до складу препарату з урахуванням впливу допоміжних речовин на її біодоступність. За попередніми дослідженнями було встановлено, що субстанція ібупрофен нерозчинна у воді, але легко розчинна в етанолі [4]. Цей фактор означає, що в даному випадку субстанцію можна ввести до складу по типу "суспензії", але це може уповільнити її вивільнення [6-7], тому потрібні розчинники для ібупрофену з багатокомпонентними властивостями [6-9].

N-метилпіролідон використовують для підвищення розчинності слабо розчинних лікарських препаратів. Він малотоксичний, що сприяє його широкому вживанню в різних зовнішніх, трансдермальних і парентеральних формах. N-метилпіролідон підвищує розчинність багатьох лікарських засобів, нерозчинних у воді, підвищуючи таким чином їх біодоступність. Стабільний в межах рН від 1,5 до 11,0. Добре всмоктується при дермальному застосуванні, причому тільки невеликі кількості його засвоюються тканинами, значний відсоток прийнятої дози виводиться з сечею протягом 24 год [8].

Нами були проведені експериментальні роботи з вивчення залежності вивільнення ібупрофену з лікарського засобу від способу введення та визначення оптимальної кількості розчинників етанолу та N-метилпіролідону для розчинення субстанції (рис. 1, 2).

Вивільнення ібупрофену з кремової основи визначали *in vitro* за ступенем його дифузії у фізіологічний розчин крізь напівпроникну мембрану [7]. В якості мембрани була використана целофанова плівка виробництва Черкаського заводу хімічного волокна марки В-8079 (ГОСТ 7730-89), товщина набряклої плівки — 45 мкм, ступінь набрякання — 125%, ступінь пористості — 6,26 г/мл.

Наважку крему у кількості 10,0 г рівномірним шаром наносили на поверхню мембрани. Внутрішній циліндр разом зі зразком поміщали до камери для діалізу, в яку попередньо наливали фізіологічний розчин об'ємом 200 мл. Проби діалізату об'ємом 5 мл відбирали за допомогою піпетки, проводили аналіз через рівні проміжки часу (30 хв), добавляючи у камеру такий же об'єм чистого фізіологічного розчину і визначали кількість ібупрофену, що вивільнився з даного зразка за відомою методикою спектрофотометричним методом [1-2].

Для створення умов, відповідних до умов перебігу запального процесу, досліди проводили при температурі $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, що досягалося за допомогою термостатування діалізатора у термостаті ТС-

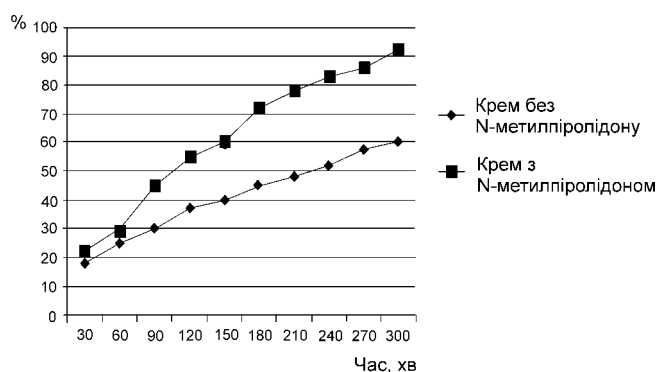


Рис. 3. Профілі вивільнення ібупрофену з кремів із вмістом розчинників.

80-M-2 [1-2]. Кінетика вивільнення ібупрофену із емульсійної основи представлена на рис. 3.

Результати та їх обговорення

Одержані результати свідчать, що лікарська форма на емульсійній основі, виготовлена з додаванням розчину ібупрофену в етанолі, за зовнішнім виглядом була однорідною і значно збільшувала ступінь вивільнення ібупрофену в порівнянні з введенням його по типу суспензії. При розчиненні ібупрофену у співвідношенні 1:1 та 1:2 ступінь вивільнення його збільшується на 10-15%, але при цьому спостерігали випадання кристалів ібупрофену. Збільшення кількості етанолу на розчинення дає позитивний результат, але введення розчинника в кількості більше 10% призводить до зрідження основи препарату. Отримані дані показують перевагу введення ібупрофену до складу крему "Артифлекс ультра" у вигляді спиртового розчину у співвідношенні (1:3 : 1:4) у порівнянні із суспензійним шляхом введення. Ступінь вивільнення досягає 60% за 5 год, але для ефективного лікування цього недостатньо (рис. 1).

Для підвищення біодоступності діючих речовин, збільшення їх концентрації у вогнищі запалення і посилення, відповідно, терапевтичного ефекту препарату нами були проведені дослідження зі створення трансдермальної композиції.

За літературними даними підвищення розчинності може бути обумовлено трьома параметрами: неполярною молекулярною дисперсією, полярним типом хімічного зв'язку і водневим зв'язком. Був визначений аналіз трикомпонентних функцій розчинення параметрами розчинності Хансена [8-9]. Порівняння параметрів розчинності Хансена для диметилсульфоксиду і N-метилпіролідону по-

казало, що N-метилпіролідон як розчинник лікарських речовин є порівняним з ДМСО.

N-метилпіролідон — сильний акцептор протонів, який утворює комплекси з багатьма хімічними сполуками — донорами водню. N-метилпіролідон міцно прив'язує дві молекули води, вірогідно, до карбонової групи, а третя молекула легко прив'язана, можливо, до азоту. Утворення таких зв'язків з водою частково забезпечує переміщення лікарського засобу крізь шкіру в медичних препаратах трансдермального застосування [8-9].

Аналізуючи отримані результати вивільнення ібупрофену із створеної трансдермальної композиції, можна припустити, що на 1-му етапі вивільнення крем проявляє осмотичну активність, оскільки проходить набрякання зразка, тому кількість ібупрофену, що перемістилася в діалізат крізь мембрану, невелика та майже однакова в обох зразках (рис. 3). Дія розчинника N-метилпіролідону на швидкість вивільнення стає помітною на 2-й годині експерименту: за цей час із складу крему з вмістом N-метилпіролідону в діалізат вивільнилось близько 65% активної речовини, а із крему 2-го складу — близько 30%. Подальше вивільнення із кремів здійснювалося рівномірно. Однак із крему з вмістом N-метилпіролідону спостерігався майже повний перехід ібупрофену (92% за 5 год), що перевищує на 30% швидкість та повноту вивільнення крему 2-го складу. Отримані результати експериментально підтверджують, що додаткове введення N-метилпіролідону сприяє підвищенню швидкості та ступеню вивільнення ібупрофену із кремової основи, збільшуючи таким чином його фармацевтичну доступність. Це має особливе значення для м'яких лікарських форм трансдермальної дії.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено вплив гідрофільних розчинників на швидкість вивільнення ібупрофену із комбінованої лікарської форми хондропротекторної дії.
2. Встановлено, що оптимальним розчинником для створення трансдермальної композиції є метилпіролідон (N-метилпіролідон).
3. Визначено оптимальну кількість гідрофільних розчинників у складі крему "Артифлекс ультра" (10% етанолу 96% та 5% N-метилпіролідону).
4. Доведено, що допоміжні речовини сприяють підвищенню швидкості та ступеню вивільнення ібупрофену з кремової основи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — Х.: РІРЕГ, 2001. — 531 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.

3. Мищенко И.А., Тихонов А.И. / *Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм: Матер. Всерос. научно-практ. интернет-конф. с междунар. участием, 27 апреля 2011 года.* — Курск: ГОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России, 2011. — С. 135-136.
4. Міщенко І.О., Тихонов О.І. // *Вісник фармації.* — 2011. — №3 (67) — С. 3-7.
5. Міщенко І.О., Яковенко В.К., Доровський О.В. / *Фармація України. Погляд у майбутнє: Матер. VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 верес. 2010 р.). У 2-х т. МОЗ України. НФаУ / За ред. В.П.Черних; уклад. Н.А.Третьякова.* — Х.: НФаУ, 2010. — Т. 1. — С. 523.
6. Перцев И.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. // *Фарм. журн.* — 1991. — №3. — С. 56-61 (Спец. вып., ч. 1).
7. *Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: Навч. посіб. / І.М.Перцев, О.Ф.Пімінов, М.М.Слободянюк та ін.; за ред. І.М.Перцева.* — 2 вид., перероб. та доп. — Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. — 728 с.
8. Akhter S.A., Barry B.W. // *J. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 37, №27. — P. 1264-1269.
9. Barton A.F.M. // *CRC Press, Boca Raton, Florida.* — 1983. — Vol. 153, №7. — P. 315-319.
10. Felson D.T., Lawrence R.C. // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 133. — P. 726-737.
11. Natio S.I., Nakamori S., Aqataquchi M. et al. // *Int. J. Pharmaceuticals.* — 1985. — Vol. 2, №127. — P. 1023-1028.
12. Punzi L., Doherty M., Zhang W. et al. // *Reumatismo.* — 2006. — Vol. 58, №4. — P. 301-309.
13. *Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Ins., 2004.* — 2570 p.
14. Welin-Berger R., Neelissen J., Bergenstahl B. // *Eur. J. of Pharm. Sci.* — 2001. — Vol. 14, №3. — P. 229-236.
15. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66. — P. 377-388.
16. Zhang W., Moskowitz R., Nuki G. et al. // *Osteoarthritis Cart.* — 2008. — Vol. 16(2). — P. 137-162.

УДК 615.011.4 : 615.262.1 : 615.454.1

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИДРОФИЛЬНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА СКОРОСТЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИБУПРОФЕНА ИЗ КРЕМА ХОНДРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

И.А.Мищенко, А.И.Тихонов

Проведено исследование по изучению влияния гидрофильных растворителей этанола 96% и N-метилпирролидона на скорость высвобождения ибупрофена из трансдермальной комбинированной лекарственной формы хондропротекторного действия. По результатам исследования определены оптимальные количества вспомогательных веществ растворителей этанола 96% и N-метилпирролидона, способствующие улучшению высвобождения ибупрофена из лекарственного средства.

UDC 615.011.4 : 615.262.1 : 615.454.1

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF HYDROPHILIC SOLVENTS ON THE RELEASE RATE OF IBUPROFEN FROM THE CREAM WITH THE CHONDROPROTECTIVE ACTION

I.O.Mishchenko, O.I.Tikhonov

The research on studying the influence of hydrophilic solvents of 96% ethanol and N-methylpyrrolidone on the release rate of ibuprofen from the transdermal combined medicinal form with the chondroprotective action has been conducted. According to the research results the optimal amounts of auxiliary substances of such solvents as 96% ethanol and N-methylpyrrolidone promoting the improvement of ibuprofen release from the medicine have been determined.