

УДК: 615.454.2:616.65:001.891.5

В.І. Гриценко, О.А. Рубан, В.О. Грудько

*Національний фармацевтичний університет*

## БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИВІЛЬНЕННЯ $\alpha$ -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ З СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

*Проведено біофармацевтичні дослідження вивільнення  $\alpha_1$ -адреноблокаторів із супозиторіїв для лікування гіперплазії передміхурової залози. Експериментально встановлено, що тамсулозин має значно вищі показники вивільнення із супозиторіїв у порівнянні з доксазозином. Доведено, що найбільш повне вивільнення тамсулозину проходить зі зразка супозиторіїв, виготовлених на основі твердого жиру.*

*Ключові слова:* передміхурова залоза, супозиторії,  $\alpha$ -адреноблокатори, біофармацевтичні дослідження.

### ВСТУП

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є одним з найбільш поширених урологічних захворювань чоловіків працездатного віку. Виникненню розладів у передміхуровій залозі практично завжди передують запальні зміни в тканинах простати. Одним із найбільш вагомих чинників при цьому є уреапростатичні рефлюкси, що впливають на порушення симпатичної регуляції та гіперактивізують  $\alpha_1$ -адренорецептори [5].

Розвиток світового фармацевтичного ринку дозволяє переглянути питання лікування захворювань передміхурової залози у бік консервативної терапії. Сучасні схеми лікування передміхурової залози поєднують препарати різних фармакотерапевтичних груп, серед яких чільне місце посідають  $\alpha_1$ -адреноблокатори. Застосування  $\alpha_1$ -адреноблокаторів дозволило скоротити кількість оперативних втручань та дало змогу розширити показання до консервативного лікування [4].

Існує декілька груп  $\alpha$ -адреноблокаторів, що застосовуються для терапії ДГПЗ: неселективні (феноксibenзамін), селективні  $\alpha_1$ -адреноблокатори (празозин, індорамін, теразозин, доксазозин, альфузозин), суперселективні  $\alpha_{1A/D}$ -адреноблокатори (тамсулозин) [7, 8, 10].

До можливих системних гемодинамічних ефектів препаратів групи  $\alpha_1$ -адреноблокаторів відносять зниження артеріального тиску. Механізм розвитку побічних ефектів зумовлений блокадою розташованих в судинах альфа-1A- і альфа-1B-рецепторів, що сприяє депонуванню крові у венах і зниженню артеріального тиску. Побічні ефекти більшою мірою характерні для неселективних і селективних  $\alpha$ -адреноблокаторів. Тамсулозин належить до уроселективних  $\alpha$ -адреноблокаторів, що впливають безпосередньо на альфа-1A- і альфа-1D-адренорецептори, які розташовані в гладких м'язах передміхурової залози, шийці сечового міхура й простатичній частині уретри. Селективність тамсулозину до рецепторів простати в 20 разів вища, ніж до рецепторів судин [3, 6, 9].

На сьогодні однією з перспективних лікарських форм для лікування захворювань передміхурової залози є супозиторії. Перевагами цієї лікарської форми є: висока швидкість всмоктування активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), надходження лікарських речовин безпосередньо в системний кровоток, зниження алергізуючої дії препарату, зменшення побічних ефектів, простота використання, можливість усунення неприємних органолептичних властивостей субстанцій [2]. Зважаючи на відсутність на фармацевтичному ринку препаратів з  $\alpha$ -адреноблокаторами у вигляді супозиторіїв, на кафедрі заводської технології ліків Націо-

© В.І. Гриценко, О.А. Рубан, В.О. Грудько, 2012

нального фармацевтичного університету були розроблені супозиторії для лікування гіперплазії передміхурової залози з тамсулозином і доксазолином.

Проведені за останні роки біофармацевтичні дослідження показали, що повнота вивільнення діючих речовин з лікарської форми безпосередньо залежить від складу супозиторної основи. Допоміжні речовини значною мірою впливають на процеси всмоктування лікарських субстанцій та їх терапевтичну ефективність. Тому, проблема раціонального вибору супозиторної основи під час розробки складу супозиторіїв потребує експериментального обґрунтування.

Метою нашої роботи стало проведення біофармацевтичних досліджень вивільнення доксазолину і тамсулолину з різних супозиторних основ.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Як дослідні зразки були використані супозиторні основи: Witepsol W, Witepsol H, Suprocire, твердий жир, поліетиленоксидна (сплав поліетиленоксиду 1500 і поліетиленоксиду 400 у співвідношенні 9:1), основа з проксанолом. Склад основ наведений в таблиці.

Таблиця

#### СКЛАД ДОСЛІДЖУВАНИХ СУПОЗИТОРНИХ ОСНОВ

№ зразку	Тип супозиторної основи	Допоміжні речовини	Вміст допоміжних речовин в основі, %
1	Гідрофобна	Witepsol W	100
2	Гідрофобна	Witepsol H	100
3	Гідрофобна	Suprocire	100
4	Гідрофобна	Твердий жир	100
5	Гідрофільна	ПЕО – 1500 ПЕО – 400	90 10
6	Гідрофільна	Проксанол – 268 ПЕО-400 Пропіленгліколь	42 23 35

На цих основах методом виливання у форми були виготовлені зразки супозиторіїв з доксазолином (8 мг) і тамсулозином (0,4 мг). Доксазолин і тамсулолин вводили у вигляді концентрату в частині основи.

Вивчення кінетики вивільнення діючих речовин у буферний розчин з рН 7,3 (значення рН відповідає кислотності нижньоампулярного відділу прямої кишки за класифікацією Чуркіна І.А.) проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Діалізатор – прилад, який складається з діалізаційної камери та внутрішнього циліндра, дном якого є напівпроникна мембрана

(целофан марки В-8079, товщина набряклої плівки 45,0±0,4 мкм, ступінь пористості 6,25 г/мл).

Супозиторій масою 1,6 г розплавляли, наносили на поверхню мембрани площею 1808 мм<sup>2</sup> і вносили в діалізаційну камеру, в яку заздалегідь наливали розраховану кількість буферного розчину (50±0,5 мл).

Проби відбирали за допомогою піпетки через рівні проміжки часу (1 год). Об'єм кожної проби складав 5 мл. Після відбору проби об'єм буферного розчину в діалізаційній камері доводили до початкового рівня. Відібрані проби вміщували в мірну колбу і проводили необхідні розведення. Кількість речовини, що перейшла у розчин, визначали спектрофотометрично за методом стандарту (ДФУ 2.2.25) [1] на спектрофотометрі СФ-46. Визначення кількості доксазолину проводили при довжині хвилі 330 нм, тамсулолину – 280 нм в кюветі з товщиною шару 1 см; як контрольний розчин використовували фосфатний буферний розчин з рН 7,3.

Концентрацію речовин в діалізатах (г/мл) розраховували за формулою:

$$C = \frac{A \times C_{ст} \times b}{A_{ст}}$$

де А – оптична густина досліджуваного розчину;

A<sub>ст</sub> – оптична густина стандартного розчину;

C<sub>ст</sub> – концентрація стандартного розчину;

b – розведення.

З отриманих даних розраховували загальну кількість доксазолину і тамсулолину, які перейшли у розчин, з урахуванням їх кількості у відібраних раніше пробах:

$$X_n = C_n \cdot V_p + \frac{X_{n-1}}{V_p} \cdot V_a$$

де: X<sub>n</sub> – загальна кількість діючої речовини, що перейшла у розчин за n годин дослідю;

C<sub>n</sub> – концентрація діючої речовини в діалізаті (г/мл) через n годин дослідю;

V<sub>p</sub> – загальний об'єм розчину в діалізаційній камері (50 мл);

X<sub>n-1</sub> – загальна кількість діючої речовини, що перейшла у розчин за n-1 годин дослідю;

V<sub>a</sub> – об'єм аліквоти, відібраний для аналізу (5 мл).

Для кожного зразка супозиторіїв проводили не менше 6 визначень, які піддавали статистичній обробці.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміку вивільнення тамсулолину з дослідних зразків наведено на рис. 1. Як видно з даних експерименту, концентрація діючої речовини в діалізаті з часом збільшується, але вивільнен-

ня суттєво залежить від природи супозиторної основи.

Найбільша концентрація тамсулозину в діалізаті спостерігається при дослідженні зразків на гідрофобних основах, що пояснюється природою речовини (дані Log P:  $2,24 \pm 0,30$ ). Найбільш повне вивільнення тамсулозину проходить зі зразка № 4, виготовленого на основі твердого жиру. Через 8 годин дослідження в буферний розчин перейшло відповідно  $33,101 \cdot 10^{-4}$  г тамсулозину, що становить близько 41 % від його загальної кількості у наважці. Найбільш динамічне вивільнення речовини спостерігається в перші 6 годин експерименту, після чого відбувається уповільнення вивільнення безпосередньо до 24 години. Така ж динаміка спостерігається при

вивільненні тамсулозину з інших гідрофобних основ (зразки № 1, 2, 3), але з меншою інтенсивністю.

Водночас, аналізуючи кінетику вивільнення тамсулозину зі зразків на гідрофільних основах, слід відзначити повільне зростання концентрації речовини впродовж 24 годин. Найбільш задовільні показники вивільнення спостерігаються зі зразка № 5, який виготовлений на поліетиленоксидній основі, – через 8 годин дослідження кількість тамсулозину в діалізаті становить  $13,212 \cdot 10^{-4}$  г (близько 19 %). Впродовж 24 годин експерименту концентрація тамсулозину суттєво не змінюється. В супозиторіях, які виготовлені на проксаноловій основі (зразок № 6), спостерігається аналогічна динаміка вивільнення тамсулозину,

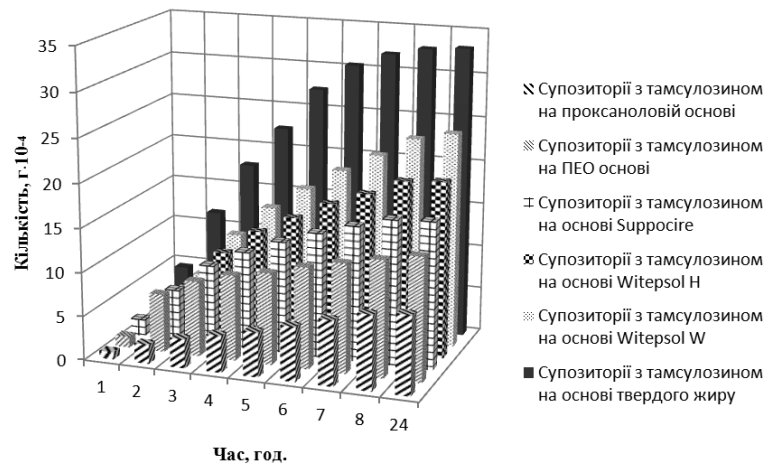


Рис. 1. Динаміка вивільнення тамсулозину із супозиторних основ

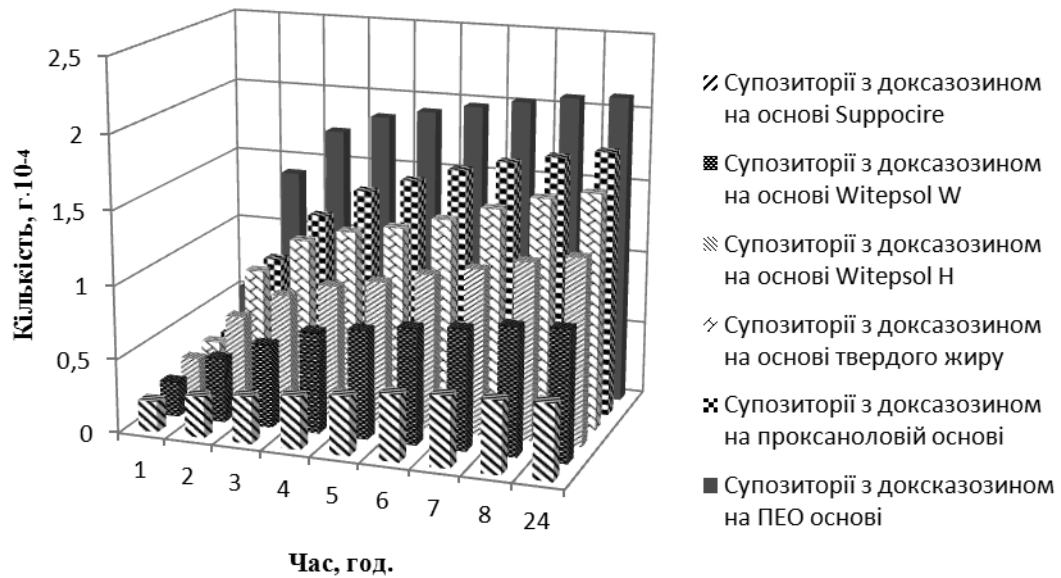


Рис. 2. Динаміка вивільнення доксазозину з супозиторних основ

але загальна кількість речовини, що перейшла у діалізат, значно менша, та становить  $8,931 \cdot 10^{-4}$  г (близько 13 %).

Аналіз кінетики вивільнення доксазозину із супозиторіїв, які виготовлені на різних основах (рис. 2), свідчить про значно нижчі показники кількості речовини, що вивільняється. На відміну від тамсулозину, найбільша концентрація доксазозину в діалізаті спостерігається при дослідженні зразків на гідрофільних основах (найбільш повне вивільнення речовини проходить зі зразка № 5, який виготовлений на поліетиленоксидній основі), що пояснюється більш гідрофільною природою субстанції (дані Log P:  $0,65 \pm 1,48$ ). Через 8 годин досліду в буферний розчин перейшло лише  $2,075 \cdot 10^{-4}$  г доксазозину, що становить близько 3 % від його загальної кількості у наважці.

Підвищення концентрації доксазозину в діалізаті в дослідах зі зразками на гідрофобних основах відбувалось дуже повільно. На 8 годині експерименту концентрація доксазозину в розчині становила лише  $1,540 \cdot 10^{-4}$  г, що становить близько 2 % (зразок № 4 на основі з твердого жиру). Така ж тенденція спостерігалась при вивільненні речовини з інших гідрофобних основ.

Таким чином, на підставі проведених біофармацевтичних досліджень доведено, що тамсулозин має значно вищі показники вивільнення із супозиторіїв у порівнянні з доксазозиним. В ході експерименту встановлено, що найбільш повне вивільнення тамсулозину проходить зі зразка супозиторіїв, які виготовлені на основі твердого жиру. Використання цієї основи також дозволить уникнути недоліків, притаманних гідрофільним основам – подразнюючої дії на слизові оболонки, високої осмотичної активності, а також можливості виникнення діареї.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено біофармацевтичні дослідження вивільнення  $\alpha_1$ -адреноблокаторів тамсулозину і доксазозину із супозиторіїв, що виготовлені на різних основах, методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.
2. В ході експерименту доведено, що тамсулозин має значно вищі показники вивільнення із супозиторіїв у порівнянні з доксазозиним.
3. В результаті проведення досліджень встановлено, що найбільш повне вивільнення тамсулозину відбувається зі зразка супозиторіїв, виготовлених на основі з твердого жиру.
4. Отримані результати свідчать про доцільність подальшого поглибленого вивчення

супозиторіїв зі тамсулозином для лікування гіперплазії передміхурової залози.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Курилова, О.О. Разработка составов, технологи и исследование суппозиторий с анаприлином: дис. ... канд.фарм.наук: 15.00.01 / О.О. Курилова. – Курск. – 2000 г. – 143 с.
3. Первые результаты применения препарата Тамсулона-ФС у больных аденомой предстательной железы по результатам рандомизированного мультицентрового сравнительного исследования / Н.А. Лопаткин, С.Б. Петров, А.В. Сивков [и др.] // Урология. – 2006. – № 3. – С. 3-8.
4. Мазо Е.Б. Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии простаты /Е.Б. Мазо, М.Н. Белковская // РМЖ. – 2001. – № 9. – С. 16-17.
5. Мамаев И.Э., Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: клиника, диагностика, лечение / И.Э. Мамаев, Д.В. Шумило // РМЖ. – 2007. – Т. 15, № 12. – С. 1032-1036.
6. Пушкарь Д.Ю. Исследование степени «уроселективности» препарата «Омник» (тамсулозин) и его генерических аналогов / Д.Ю. Пушкарь, Ю.Б. Белоусов, П.И. Раснер // Consilium medicum/ –2009. – № 5. – С. 7-9.
7. Dong Z., Tamsulosin versus terazosin for benign prostatic hyperplasia: a systematic review / Z. Dong, Z. Wang, K. Yang, [et all] // Syst Biol Reprod Med. – 2009. – Vol. 55. – № 4. – P. 129-136.
8. Narayan P., Long-term efficacy and safety of tamsulosin for benign prostatic hyperplasia / P. Narayan, H.S. Tunuguntla // Rev Urol. – 2005. – Vol.7. Suppl 4. – P. 42-48.
9. Ogata I. Some problems for dosage form based on questionnaire surveying compliance in patients taking tamsulosin hydrochloride / I. Ogata, K. Yamasaki, A. Tsuruda, [et all] // Yakugaku Zasshi. – 2008. – Vol. 128., № 2. – P. 291-297.
10. Ren R.M., Efficacy and safety of tamsulosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta analysis / R.M. Ren, M. Kou, X.X. Lan // Chin Med J. – 2010. – Vol. 123, № 2. – P. 234-238.

**УДК 615.454.2:616.65:001.891.5**

**В.И. Гриценко, Е.А.Рубан, В.А. Грудько**

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ**

**$\alpha$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ИЗ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ**

**ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Проведены биофармацевтические исследования высвобождения  $\alpha_1$ -адреноблокаторов из суппозитория для лечения гиперплазии предстательной железы. Экспериментально установлено, что тамсулозин имеет более высокие показатели высвобождения из суппозитория в сравнении с доксазозином. Доказано, что наиболее полное высвобождение тамсулозина проходит из образца суппозитория, изготовленного на основе твердого жира.

**Ключевые слова:** предстательная железа, суппозитории,  $\alpha$ -адреноблокаторы, биофармацевтические исследования.

**UDC: 615.454.2:616.65:001.891.5**

**V.I. Gritsenko, O.A. Ruban, V.O. Hrudko**

**BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH OF  $\alpha$ -ADRENOBLOCKERS LIBERATION FROM**

**SUPPOSITORIES FOR TREATMENT OF PROSTATE GLAND HYPERPLASIA**

The biopharmaceutical research of  $\alpha_1$ -adrenogenic blockers liberation from suppositories for treatment of prostate gland hyperplasia has been made. According to the results of the experiment we can see that tamsulosin has much higher rate of liberation than doxazosine. It is been proved that the most complete liberation of tamsulosin takes place the suppository sample made on the base of solid fat.

**Key words:** prostate gland, suppositories,  $\alpha$ -adrenogenic blockers, biopharmaceutical research.

*Адреса для листування:*

61002, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра заводської технології ліків НФаУ.

E-mail: vita.gritsenko@mail.ru

Надійшла до редакції:

23.10.2012