

Рекомендована д.ф.н., професором О.Х.Піміновим

УДК 615.454.2:638.138.1

## РОЗРОБКА СКЛАДУ СУПОЗИТОРІЇВ З ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ КВІТКОВОГО ПИЛКУ

О.І.Тихонов, Л.І.Щебликіна

Українська фармацевтична академія

**Робота присвячена розробці складу супозиторіїв з ліпофільним екстрактом квіткового пилку (ЛЕКП). Експериментально вивчені реологічні властивості супозиторних основ та супозиторіїв з ліпофільним екстрактом квіткового пилку. Проведений термогравіметричний аналіз зразків супозиторної основи та супозиторіїв з ЛЕКП підтвердив відсутність взаємодії між діючою речовиною та супозиторною основою.**

Дослідження зі створення нових вітчизняних високоефективних препаратів, їх практична розробка та впровадження є актуальним завданням сучасної фармації. Слід також зазначити, що на фармацевтичному ринку України існує тенденція до постійного зростання імпорту лікарських засобів. Так, у 1995 році 65,25% ліків були імпортними, а з українських препаратів лише 15% були вироблені з вітчизняної сировини [4].

Сьогодні перспективною лікарською формою є супозиторії. Супозиторні лікарські форми являють собою композиції, що складаються з лікарських речовин, рівномірно розподілених в основі, яка є їх носієм. Аналіз джерел літератури щодо фармацевтичної практики вказує на застосування понад 100 основ для супозиторіїв [5]. Основи мають відповідати ряду обґрунтованих вимог, але

дуже складно вибрати таку речовину, яка б одночасно відповідала всім вимогам. Тому для кожної лікарської речовини для ректального введення потрібно здійснювати індивідуальний підбір основи, яка забезпечуватиме не тільки зручність застосування, але й біодоступність діючих речовин [5, 7]. Біодоступність ліків, крім швидкості вивільнення та фізико-хімічних показників, залежить від структурно-механічних або консистентних властивостей основ [2, 6, 7]. Консистентні властивості супозиторних мас чинять також вплив на технологічні процеси формування лікарської форми, її зберігання та практичне застосування [10].

Введення до супозиторної основи у ролі діючої субстанції ліпофільного екстракту квіткового пилку (ЛЕКП) обумовлено його високою репаративною і протизапальною активністю, андрогенною дією, що надає можливість розробки вітчизняного препарату для лікування статевих розладів у андрології, а також його застосування для лікування проктологічних захворювань [3, 9]. Проведеними раніше дослідженнями якісного та кількісного складу ЛЕКП підтверджена наявність комплексу ліповітамінів: β-каротину (провітамін А), вітамінів F та E, а також насичених і ненасичених жирних кислот, їх ефірів, терпенів, стеринів та

Таблиця 1

Склад супозиторних основ

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

Таблиця 2

Ефективна в'язкість супозиторних мас з ЛЕКП

Швидкість зсуву $D_r, c^{-1}$	Ефективна в'язкість ( $\eta$ ), Па · с					
	Композиція 4		Композиція 5		Композиція 11	
	Температурні режими					
	37°C	40°C	37°C	40°C	37°C	40°C
0,5	372	120	216	108	228	48
0,9	253	83,3	133,3	80	160	40
1,5	168	52	84	56	112	32
2,7	102	32,2	53,36	37,7	71,1	24,4
4,5	66,6	21,3	34,6	25,6	52,67	18,67
8,1	42,9	15,56	22,2	15,46	36,3	12,59
13,5	28,89	11,4	14,2	11,56	27,11	9,78
24,3	19	7,9	9,6	8,02	19,75	6,17
40,5	12,96	6,52	6,8	6,14	13,63	5,04
72,9	9,22	4,76	5,1	4,23	9,05	3,95
121,5	6,91	3,85	3,6	3,36	3,93	2,95

інших біологічно активних речовин [8]. Концентрація діючої субстанції в супозиторіях визначена попередніми дослідженнями і становить 1% ЛЕКП.

Метою проведеного дослідження стало вивчення структурно-механічних властивостей супозиторних мас і супозиторіїв з ЛЕКП, виготовлених на ліпофільних та гідрофільних основах, для подальшого обґрунтування оптимального складу носія в процесі розробки супозиторіїв з ЛЕКП.

#### Експериментальна частина

Стосовно рішення поставленого завдання був запланований і реалізований експеримент, в якому при виготовленні супозиторіїв у ролі носіїв застосовували композиції ліпофільного та гідрофільного характеру; їх склад відображений у табл. 1.

У ролі головних компонентів супозиторіїв на ліпофільних основах застосовували саломас (ТУ 18-17/22-77) або твердий кондитерський жир на

основі пластифікованого саломасу (ВФС 42-1117-86). Для виготовлення гідрофільних основ застосовували ПЕО-1500 та ПЕО-400. Ліпофільні та гідрофільні основи одержували методом виливання за стандартними методиками. Час повної деформації (для ліпофільних супозиторіїв) та час розчинення (для гідрофільних) відповідав вимогам ДФ XI видання [1].

Вивчення в'язких, пружних і пластичних властивостей супозиторних мас проводили за допомогою ротаційного віскозиметра "Реотест-2" при двох температурних режимах: 37°C (температура організму людини) і 40°C (температура введення діючої речовини ЛЕКП до супозиторної маси ліпофільних основ). Для гідрофільних основ вимірювання проводили при 42°C — температурі введення до них діючої речовини. Дослідження здійснювали на експериментально підібраному

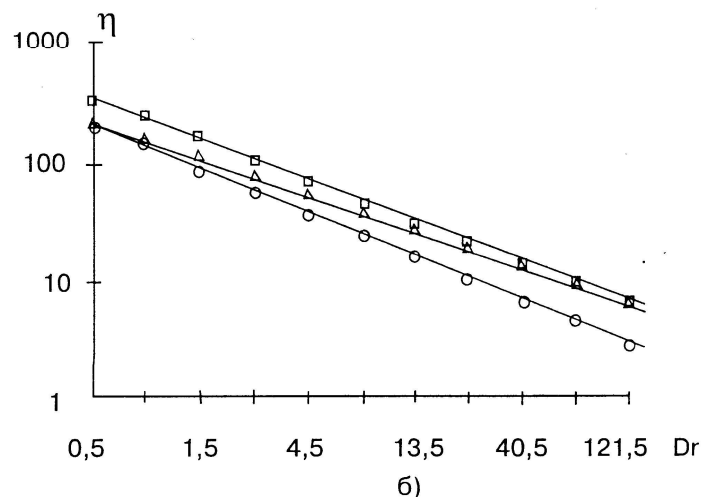
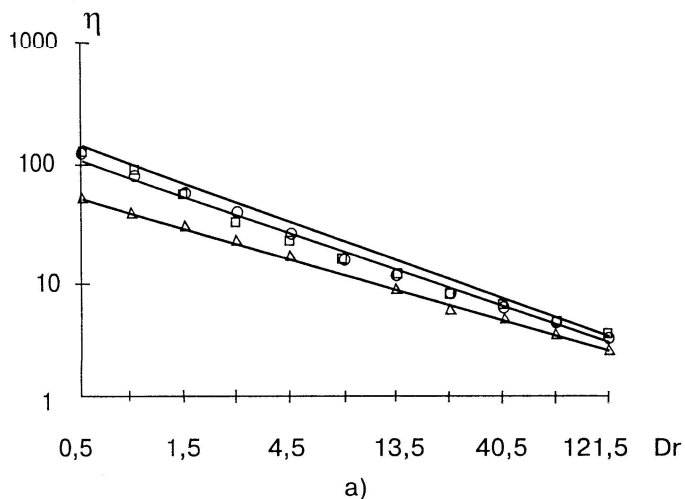


Рис. 1. Графіки залежності ефективної в'язкості від швидкості зсуву супозиторіїв з ЛЕКП при: а) 37°C; б) 40°C у логарифмічному масштабі, де: □ — композиція №4; о — композиція №5; Δ — композиція №11.

циліндричному пристрої S<sub>2</sub>. Вивченню піддавали супозиторні основи та супозиторні основи з введеними до них ЛЕКП.

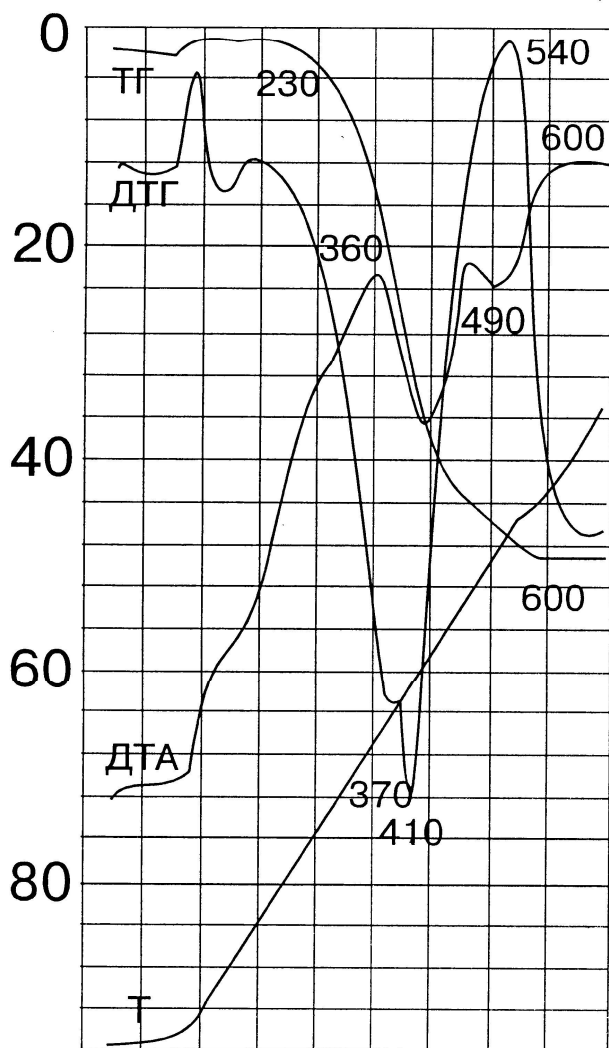
Аналіз одержаних результатів реологічних вимірювань досліджуваних основ та супозиторних мас з ЛЕКП виявив, що введення ЛЕКП до супозиторної основи не впливає на її структурні властивості. Також було встановлено, що незалежно від цього в'язкість супозиторних мас характеризується залежністю від швидкості зсуву і температури. В усіх дослідних композиціях відмічалася падіння ефективної в'язкості зі збільшенням швидкості зсуву. Але слід зазначити, що лише для складів №4, 5, 11 при низьких швидкостях зсуву спостерігається суттєве зниження ефективної в'язкості супозиторних мас, що й відображено в табл. 2.

За результатами таблиці можна судити про легкість деформації відображених композицій. Так, для складу №4 при швидкості зсуву від 0,5 до 2,7 с<sup>-1</sup> при t=37°C в'язкість зменшується у 3,64 рази; для складу №5 — у 4,05 рази, для композиції №11 в тому ж інтервалі швидкості зсуву і температурному режимі зменшення становить 3,21 рази.

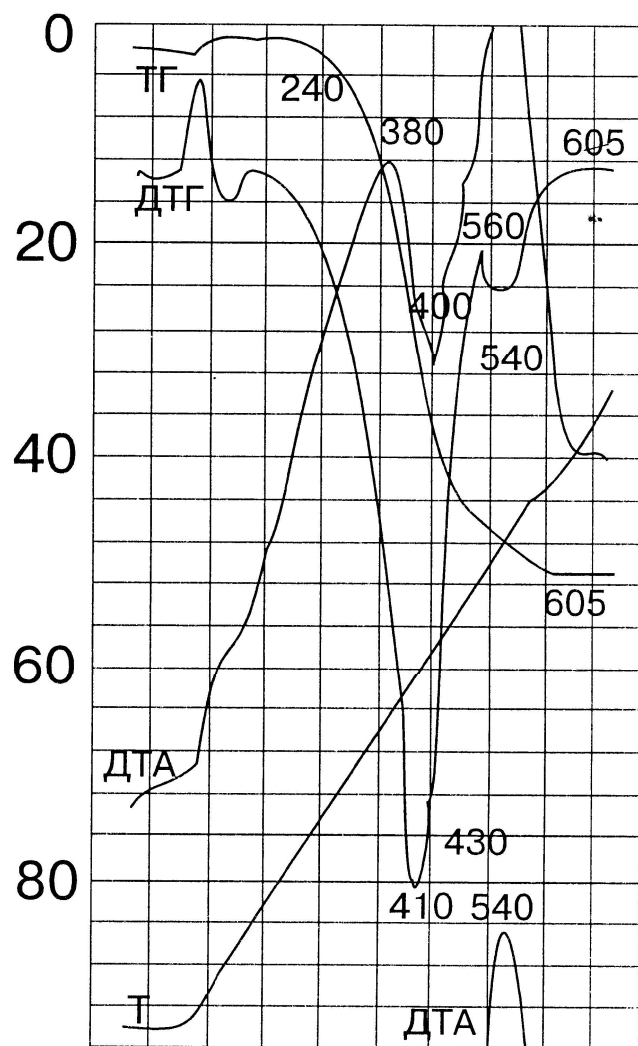
Для вивчаємих композицій у логарифмічній системі були побудовані криві протікання. Залежність в'язкості від швидкості зсуву для супозиторних мас з введеними ЛЕКП при температурі організму людини і температурі технологічного процесу (40°C) відображена на рис. 1.

Криві протікання на рис. 1 мають вигляд прямих ліній, що характеризує супозиторні маси як структуровані дисперсні системи, де відбувається рівномірний розподіл біологічно активної речовини як на момент виготовлення, так і при застосуванні. Таким чином, найкращими супозиторними масами з ЛЕКП за визначенням ефективної в'язкості є композиції №4, 5, 11. Наступні дослідження проводили зі складом №11, оскільки в ньому містяться як діюча, так і допоміжна речовини — продукти бджільництва ЛЕКП і бджолиний віск.

Між лікарською речовиною та супозиторною основою не повинно бути взаємодії. З метою визначення її відсутності був проведений термogravimетричний аналіз зразків супозиторної основи та супозиторної основи з введенням ЛЕКП.



а)



б)

Рис. 2. Дериватограми: а) супозиторної основи; б) супозиторіїв з ЛЕКП.

Кожна речовина має характерну термічну поведінку, яка залежить від хімічної будови, тому за допомогою термограми можна дослідити як склад індивідуальної речовини, так і багатоскладових систем. Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1000 системи Ф.Паулік, І.Паулік Ефдей з платино-платино-родієвою термопарою. Зразки нагрівали в керамічних тиглях в інтервалі температур 18-700°C. Швидкість нагрівання становила 20°C за хвилину. Реєстрували криві, де: Т — зміна температури; ДТА — диференційна крива зміни теплових ефектів; ДТГ — диференційна крива зміни ваги; ТГ — крива зміни ваги. Дериватограми основи та супозиторіїв з ЛЕКП відображені на рис. 2.

Як бачимо з рис. 2, термічні ефекти розкладу супозиторної основи та супозиторіїв з ЛЕКП, що

вказують на руйнування зв'язків, мають схожий характер. Практично не відрізняються початок розкладання (230 та 240°C) і загальний вигляд зареєстрованих кривих. Все це свідчить про відсутність взаємодії між діючою речовиною (ЛЕКП) та супозиторною основою.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведене експериментальне вивчення реологічних властивостей супозиторних мас і супозиторіїв з ЛЕКП ліпофільного та гідрофільного характеру.

2. Виявлені найкращі супозиторні композиції за визначенням ефективної в'язкості.

3. Проведений термогравіметричний аналіз зразків супозиторної основи та супозиторної основи з ЛЕКП підтверджує відсутність взаємодії між діючою речовиною (ЛЕКП) та супозиторною основою.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — М., 1990. — Т. 2. — С. 151-153.
2. Гризодуб А.І., Козлова Л.І., Драник Л.І. та ін. // Вісник фармації. — 1997. — №1. — С. 6-8.
3. Изучение андрогенного и анаболического действия липофильного экстракта цветочной пыльцы / А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Л.И.Щеблыкина и др. // В межд. сб.: Лекарства — человеку. — Харьков. — 1996. — Т. 2. — С. 319-325.
4. Каракай І.О., Каракай Ю.В. // Ліки. — 1995. — №5-6. — С. 110-121.
5. Козлова Н.Г., Замараева Е.Е., Драник Л.И. // Фармация. — 1992. — Т. 41. — №6. — С. 80-83.
6. Козлова Н.Г., Довга І.М., Замараєва О.Є. та ін. // Фармац. журн. — 1995. — №5. — С. 60-63.
7. Тадевосян Т.С., Казарян И.А., Отцева Н.А. и др. // Фармация. — 1991. — Т. 40. — №1. — С. 18-20.
8. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Котенко О.М. та ін. // Вісник фармації. — 1996. — №3-4. — С. 40-43.
9. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Курченко І.Н. та ін. // Вісник фармації. — 1996. — №1-2. — С. 75-81.
10. Цагарейшвили Г.В., Головкин В.А., Грошовый Т.А. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм. — Тбилиси: Мецниереба, 1987. — 263 с.

УДК 615.454.2:638.138.1

#### РАЗРАБОТКА СОСТАВА СУППОЗИТОРИЕВ С ЛИПОФИЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ ЦВЕТОЧНОЙ ПЫЛЬЦЫ

А.И.Тихонов, Л.И.Щеблыкина

Работа посвящена разработке состава суппозиториев с новой биологически активной субстанцией — липофильным экстрактом цветочной пыльцы. Экспериментально изучены реологические свойства суппозиторных масс и суппозиториев с липофильным экстрактом цветочной пыльцы. Проведенный термогравиметрический анализ образцов суппозиторной основы и суппозиториев с ЛЭКП подтвердил отсутствие взаимодействия между действующим веществом и суппозиторной основой.

UDC 615.454.2:638.138.1

#### DESIGN OF THE COMPOSITION OF THE SUPPOSITORIES WITH LIPOPHYLLIC EXTRACT OF POLLEN

A.I.Tikhonov, L.I.Shcheblykina

The presented work is devoted to design of the composition of the rectal suppositories with a new biologically active substance — lipophylic extract of pollen. Reological properties of suppository's mass and suppositories with lipophylic extract of pollen were experimental analysed. Conducted thermogravimetric analysis of the samples of the suppository's base and suppositories with lipophylic extract of pollen has confirmed the absence of chemical interaction between active substance and the base of the suppository.