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

УДК 615.454.2:616 – 0.53.2:001.891.5

ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ СУПОЗИТОРНОЇ ОСНОВИ ПРИ СТВОРЕННІ ПРОТИАЛЕРГІЙНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ДІТЕЙ

І.В.Білошицька, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Встановлено актуальність створення протиалергійних лікарських засобів у вигляді супозиторіїв для профілактики та лікування алергічних захворювань у дітей. З метою вибору раціональної супозиторної основи проведені біофармацевтичні дослідження за допомогою методу «агарових пластин» та реологічні дослідження з визначення структурно-механічних властивостей супозиторних мас. За підсумками отриманих результатів обрано супозиторну основу, яка відповідає всім вимогам, а саме супоцир, та розроблено склад нових комбінованих антигістамінних супозиторіїв з лоратадину гідрохлоридом під умовною назвою «Лоравіт» для дітей.

Алергійні захворювання вражають своєю чисельністю та небезпечністю. Важливо, що велика кількість людей страждає на різні прояви алергії, в тому числі й діти. Майже кожна дитина хоча б раз у житті мала алергійні реакції на прийом ліків, продуктів харчування, на одяг, предмети гігієни тощо у вигляді дерматозів, кропивниці та інше.

Відомо, що на IgE опосередковані алергічні захворювання страждає більше 20% населення Землі [5, 6]. Прийнято ряд міжнародних та національних погоджень по діагностиці та лікуванню бронхіальної астми, алергічного риніту, атопічного дерматиту, розроблено формуляри та стандарти терапії даних захворювань [7, 8]. Загальновідомо, що лікування алергічних захворювань обов'язково включає специфічні методи терапії та раціональну фармакотерапію [1, 4, 10].

У теперішній час алергію вважають системним запальним захворюванням. Ідентифіковані багаточисленні медіатори запалення. До них відносяться цитокіни, такі як інтерлейкіни (ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9 та ІЛ-13), які спричиняють виникнення імуноглобуліну Е, гіперчутливості дихальних шляхів, гіперпродукцію слизу та виявлення еозинофілів [9, 11].

Розповсюдженість алергічного риніту коливається в межах 1-40% у залежності від умов та методів оцінки, приналежності до тієї чи іншої географічної зони.

Серед дітей у віці 6-7 років даний показник складає 0,8-14,9%. Зростання наведених цифр стосується більшості країн, що, звичайно, вражає [12, 13].

Системна природа алергії підтверджується тим фактом, що у пацієнтів, які вже мають алергічні захворювання, збільшується ризик іншої алергічної патології. Одним з прикладів поєднання цих захворювань є висока розповсюдженість астми у пацієнтів з алергічним ринітом. У результаті масштабних епідеміологічних досліджень встановлено, що алергічний риніт дуже часто передвіщає розвиток астми – 30-80% хворих на астму страждають на алергічний риніт, а 20-40% хворих з ринітом мають астму [16, 17].

Економічні втрати внаслідок алергії надто високі. Алергічні захворювання причиняють не тільки істотні втрати у системі охорони здоров'я, але й обумовлюють затрати держави внаслідок зниження ефективності праці. Більше того, дана патологія значно погіршує психосоціальне самопочуття людей [10, 15].

Можна зробити висновок, що захворюваність населення на алергію стала загальносоціальною проблемою, а невпинний її ріст, особливо серед молодшого покоління – дітей, вражає з кожним роком.

Виходячи з вищенаведеного, можна сказати, що актуальним завданням сучасної медицини та фармації є забезпечення системи охорони здоров'я ефективними протиалергійними лікарськими засобами. Саме тому метою наших досліджень стала розробка складу та технології комбінованих антигістамінних супозиторіїв для дітей з блокатором H_1-гістамінових рецепторів II покоління – лоратадину гідрохлоридом та антиоксидантною і імуностимулюючою речовиною – вітаміном Е.

Матеріали та методи

Першим етапом стало обґрунтування вибору діючих речовин та їх концентрації, яка б максимально відповідала вимогам педіатрії.

За підсумками аналізу літературних джерел в якості діючих речовин було обрано лоратадину гідрохлорид, що являє собою антигістамінний, протизапальний компонент, який зарекомендував себе як ефективна антигістамінна речовина другого покоління без виражених побічних дій, дозволена до застосування в дитячій практиці. Концентрацію лоратадину було встановлено при проведенні літературного аналізу стосовно протиалергійних лікарських препаратів, до складу яких входить наведена вище субстанція. Для дітей доза даної речовини становить 0,005 г.

В якості другої діючої речовини до складу супозиторіїв вводили вітамін Е у вигляді 30%-го олійного розчину α-токоферолу ацетату, який за рахунок

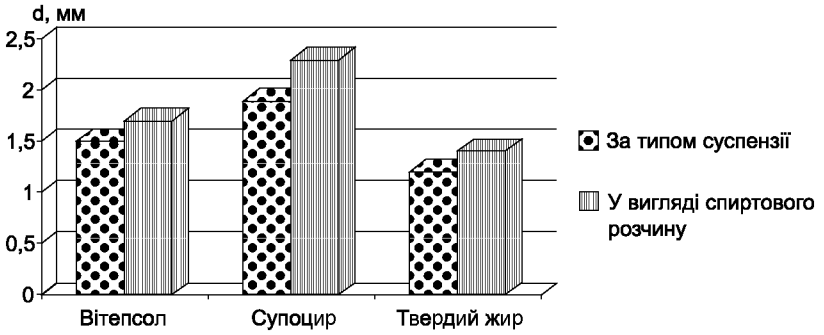

Рис. 1. Ступінь вивільнення лоратадину гідрохлориду в залежності від супозиторної основи та технології виробництва.

сильних антиоксидантних властивостей чинить імуностимулюючу, протизапальну активність та захищає стінки прямої кишки від подразнюючої дії. В результаті літературного аналізу було встановлено необхідну концентрацію наведеної субстанції, яка склала 0,025 г [14].

Таким чином, ми пропонуємо наступний попередній склад нових дитячих антигістамінних супозиторіїв:

лоратадину гідрохлориду –	0,005 г,
30% олійного розчину α-токоферолу ацетату –	0,025 г,
основи –	до 1,5 г.

Подальші наші дослідження були направлені на обґрунтування оптимального складу допоміжних речовин.

Результати та їх обговорення

Супозиторії являють собою композиції, що складаються з однієї або декількох лікарських речовин, рівномірно розподілених у простих або складних основах.

Особливо важливе значення в супозиторних лікарських формах мають носії (основи), що складають основну їх масу та істотно впливають на терапевтичну активність препарату [15].

Одним з найважливіших етапів розробки нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв є пошук основ, які повинні забезпечувати зручність застосування, високу біодоступність та ін. Тому ефективність дії лікарського препарату та його споживчі характеристики залежать від багатьох факторів, одним з головних з яких є правильно підібраний раціональний носій.

Саме тому першим необхідним етапом досліджень стосовно розробки складу нових супозиторіїв став вибір типу та складу раціонального носія.

Для цього були приготовані методом виливання супозиторії на широко розповсюджених основах, які найчастіше використовуються у вітчизняній промисловості та позитивно зарекомендували себе завдяки відповідним фармакотехнологічним властивостям, а саме: вітепсол W-35, супоцир AS2, твердий жир, сплав ПЕО-400 і ПЕО-1500 (5:95) та бутирол.

Супозиторії на гідрофільних та гідрофобних основах одержували загальнопоширеним та найбільш економічно вигідним методом, що застосовується для приготування даної ректальної лікарської форми – методом виливання.

У зв'язку з тим, що лоратадину гідрохлорид не розчинний у воді, олії та інших загальновідомих розчинниках та добре розчинний в 95% етанолі, було вирішено вводити дану субстанцію за допомогою двох методів: за типом суспензії та у вигляді спиртового розчину.

За підсумками попередньо проведеної роботи були обрані основи, які доцільно використовувати для подальших досліджень. За зовнішнім виглядом вимогам ДФУ відповідали супозиторії з лоратадину гідрохлоридом і 30% олійним розчином α-токоферолу ацетату, приготовані на основі супоциру, вітепсолу та твердого жиру.

Крім зовнішнього вигляду також всі зразки супозиторіїв відповідали вимогам ДФУ за однорідністю маси [3].

З метою обрання раціонального носія та методу введення до складу супозиторіїв лоратадину гідрохлориду були проведені біофармацевтичні дослідження за допомогою методу агарових пластин. Результати визначення наведені на рис. 1.

З рис. 1 видно, що найінтенсивніше забарвлення спостерігається у зразків, виготовлених на основі супоциру, зокрема, у зразків, до складу яких лоратадину гідрохлорид був уведений у вигляді спиртового розчину з використанням етанолу 95%, що свідчить про більш повне вивільнення діючої субстанції.

Наступним етапом досліджень стало визначення фізико-хімічних показників супозиторіїв. Усі серії експериментів проводили на зразках, що були виготовлені лише з супозиторної основи та з додаванням діючих речовин – лоратадину гідрохлориду та вітаміну Е.

За результатами проведених досліджень зроблено висновок, що ні лоратадину гідрохлорид, ні 30% олійний розчин α-токоферолу ацетату суттєво не впливають на температуру плавлення та час повної деформації супозиторіїв.

Але за даними проведених фізико-хімічних досліджень неможливо зробити остаточний висновок щодо вибору раціонального носія. Тому необхідним та доцільним є проведення вивчення в'язких, пружних та пластичних властивостей супозиторіїв з лоратадину гідрохлоридом на обраних носіях: супоцир, ві-

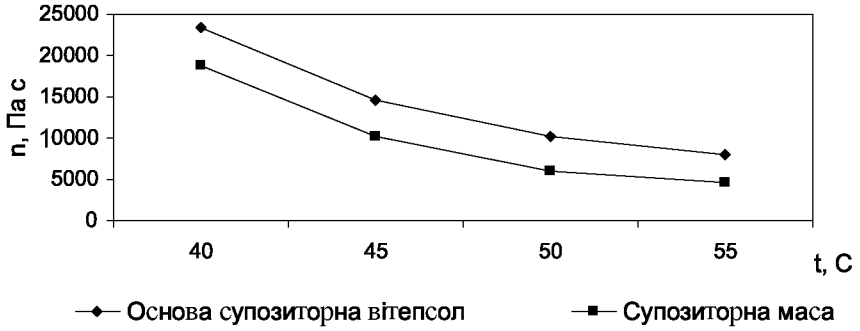

Рис. 2. Залежність структурної в'язкості від температури зразків, виготовлених на основі вітепсол.

тепсол і твердий жир з метою вибору найбільш раціонального.

При розробці препаратів у формі супозиторіїв однією з головних задач є вибір основи, яка б сприяла максимальній біодоступності діючих речовин, а також володіла необхідними технологічними і споживчими властивостями [2].

Одним з найважливіших показників, що висуваються до супозиторіїв, є певні реологічні властивості. Вони відіграють провідну роль при розробці технології даної лікарської форми, дозволяючи встановити оптимальні температурні режими приготування і дозування супозиторної маси, швидкості та часу перемішування тощо [2].

У зв'язку з цим наступним етапом досліджень стало вивчення структурно-механічних властивостей зразків супозиторіїв, приготовлених на основах, відібраних за попередніми дослідженнями.

Виходячи з поставленого завдання, необхідно було провести реологічні дослідження з визначення в'язких, пружних та пластичних властивостей супозиторних мас.

Дослідження проводили на ротаційному віскозиметрі обертового типу «Брукфільд HB DV-II PRO» (США) при температурі 37°С, що є температурою людського організму.

За результатами проведених досліджень було встановлено, що зразки, виготовлені на основі вітепсолу, мають псевдопластичний тип течії. Наявність петель гістерезису свідчить про те, що супозиторна маса проявляє певні тиксотропні властивості, причому, при введенні до основи лоратадину гідрохлориду не спостерігається жодних змін, а при додаванні 30% олійного розчину α-токоферолу ацетату спостерігається значне розширення петлі гістерезису. Введення до основи обох діючих речовин істотно впливає на зміну плинності, яка значно зростає, про що свідчить надвузька площа петлі гістерезису, що дає можливість говорити про погіршення структурної в'язкості супозиторіїв.

Аналіз реологічних властивостей супозиторних мас, виготовлених на твердому жирі, показав, що зразки з лікарськими речовинами також мають завузькі площі петлі гістерезису, відрізняються лише супозиторії, виготовлені лише з самої основи, що свідчить про зменшення тиксотропних властивостей та зміну типу текучості при додаванні діючих речовин, за рахунок чого структура представлених зразків порушується, відповідно зменшується температура плавлення супозиторіїв, що не відповідає вимогам ДФУ.

З отриманих даних при вивченні зразків, виготовлених на основі супоциру, встановлено, що введення до носія діючих речовин суттєво не змінює типу текучості, а саме псевдопластичний; петлі гістерезису свідчать про наявність тиксотропних властивостей, площа яких значно не змінюється при введенні лоратадину та вітаміну Е. Тому можна зробити висновок, що структура лікарської форми не руйнується, а це є запорукою отримання необхідних технологічних властивостей препарату, що розробляється.

Для більш детальних досліджень необхідно було провести визначення структурної в'язкості зразків, виготовлених з супозиторної основи, та власне самих супозиторіїв з метою обрання раціонального носія при температурі 40-55°С. Результати досліджень представлені на рис. 2-4.

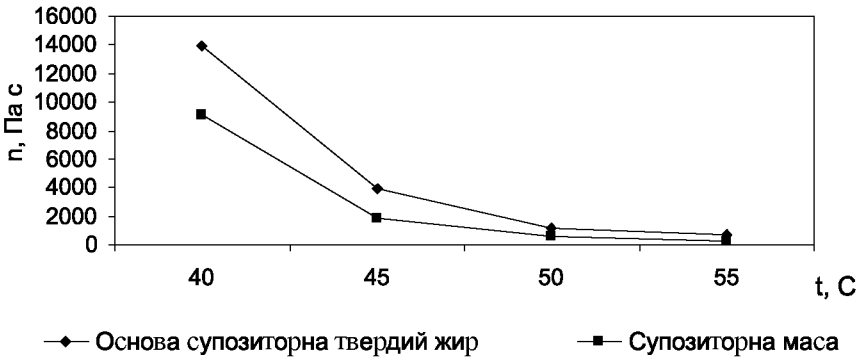

Рис. 3. Залежність структурної в'язкості від температури зразків, виготовлених на основі твердий жир.

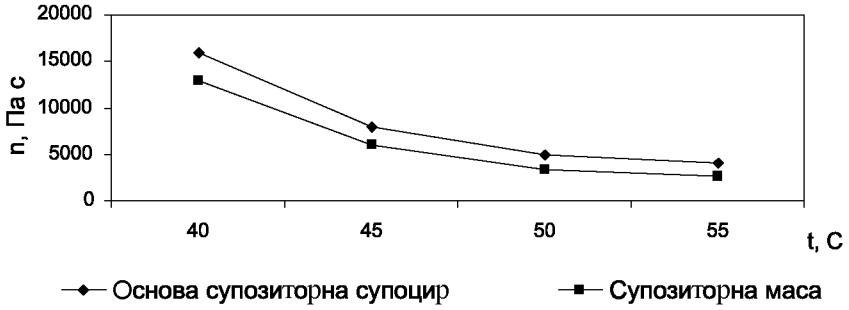

Рис. 4. Залежність структурної в'язкості від температури зразків, виготовлених на основі супоцир.

Вивчення залежності структурної в'язкості супозиторної основи вітепсол від температури показало, що при підвищенні температури з 40 до 45°С значення структурної в'язкості зменшується приблизно у 2 рази, а при подальшому підвищенні температури практично не зменшується. Введення до супозиторної основи діючих речовин призвело до зростання даного показника (рис. 2). Проте можна зробити висновок – супозиторна маса має значну структурну в'язкість, що не дозволяє рівномірно розподілитися діючим речовинам.

При аналізі структурної в'язкості зразків, виготовлених на основі твердий жир, було встановлено, що сама супозиторна основа та супозиторна маса володіють надто високою в'язкістю, а саме, при підвищенні температури від 40 до 45°С вона зменшується майже у 3,5 рази (рис. 4), що не гарантує рівномірного розподілу діючих речовин, причому введення діючих речовин до твердого жиру ще більше впливає на зменшення в'язкості.

Аналізуючи супозиторну масу та супозиторії, виготовлені на супоцирі, ми визначили, що структурна в'язкість даних зразків при підвищенні температури від 40 до 45°С зменшується приблизно у 2 рази, а при температурі від 45 до 50°С – у 1,6 рази (рис. 4), при цьому відбувається рівномірний розподіл діючих речовин, що є важливим показником у розробці технології виробництва даної лікарської форми.

Таким чином, за підсумками проведених досліджень з визначення фізико-хімічних та реологічних показників можна зробити висновок, що раціональною супозиторною основою для створення антигістамінних супозиторіїв з лоратадину гідрохлоридом для дітей є супоцир, що за вищевказаними параметрами відповідає усім вимогам.

На підставі проведених фізико-хімічних, біофармацевтичних та структурно-механічних досліджень запропоновано наступний склад супозиторіїв під умовною назвою «Лоравіт»:

Лоратадину гідрохлориду –	0,005 г
30% олійного розчину α-токоферолу ацетату –	0,025 г
Етанолу 95% –	0,015 г
Супоциру –	до 1,5 г

Новизна досліджень та склад антигістамінних супозиторіїв під умовною назвою «Лоравіт» захищені патентом України на корисну модель «Фармацевтична композиція «Лоравіт» у формі супозиторіїв з антигістамінною дією для дітей» №69859 від 10.05.2012 р.

ВИСНОВКИ

1. За результатами проведених біофармацевтичних і структурно-механічних досліджень як раціональну супозиторну основу обрано супоцир.

2. Розроблено склад супозиторіїв антигістамінної дії для лікування алергічних захворювань у дітей під умовною назвою «Лоравіт»: лоратадину гідрохлориду – 0,005 г, 30% олійного розчину α-токоферолу ацетату – 0,025 г, етанолу 95% – 0,015 г, супоциру – до 1,5 г.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Вознесенский Н.А. // Атмосфера. Пульмонол. и аллергол. – 2005. – №2. – С. 1-4.*
2. *Дем'яненко В.Г. // Вісник фармації. – 2006. – №3 (47). – С. 18-21.*
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.*
4. *Емельянов А.В. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2004. – №1. – С. 14-21.*
5. *Емельянов А.В. // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии Конгресс РААКИ: Сбор. тр. – М., 2002. – Т. I. – С. 76-90.*
6. *Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.Р. и др. // Аллергол. – 2002. – №2. – С. 10-15.*
7. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита: Пособ. для врачей. – С.Пб.: РИА – АМИ, 2003. – 48 с.*
8. *Коростовцев Д.С. // Аллергол. – 2002. – №2. – С. 39-42.*
9. *Eidelman R.S., Hollar D., Hebert P.R. et al. // Arch. Intern. Med. – 2004. – №164. – P. 1552-1556.*
10. *Kreutner W., Hey J.A., Anthes J. // Arzneimittelforsch. Drug Res. – 2000. – Vol. 50. – P. 345-352.*

11. *Norlen L. // J. Invest. Dermatol. – 2001. – Vol. 117 (4). – P. 863.*
12. *Pandya A.G., Gnevara I.L. // Dermatol. Clin. – 2005. – Vol. 18 (1). – P. 91-98.*
13. *Passali D., Mosges R. // Eur. J. of Allergy and Clinical Immunol. – 1999. – Vol. 54, №55. – P. 4-34.*
14. *Pray W.S., Pray J.J. // US Pharmacist. – 2004. – Vol. 14. – P. 246-250.*
15. *Rememban H. // Allergol. – 1991. – Vol. 14 (3). – P. 104-109.*
16. *Simons Fer. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1990. – Vol. 86. – P. 995-999.*
17. *Van Cauwenlerge P. // Allergy. – 2002. – Vol. 57, Suppl. 75. – P. 29-36.*

УДК 615.454.2:616 – 0.53.2:001.891.5

ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ СУППОЗИТОРНОЙ ОСНОВЫ ПРИ СОЗДАНИИ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

И.В.Белошицкая, А.И.Тихонов

Установлена актуальность создания противоаллергических лекарственных средств в виде суппозиториев для профилактики и лечения аллергических заболеваний у детей. С целью выбора рациональной суппозиторной основы проведены биофармацевтические исследования с помощью метода «агаровых пластин» и реологические исследования по определению структурно-механических свойств суппозиторных масс. По итогам полученных результатов была выбрана суппозиторная основа супоцир, которая отвечала всем требованиям, и разработан состав новых комбинированных антигистаминных суппозиториев для детей с лоратадина гидрохлоридом под условным названием «Лоравит».

UDC 615.454.2:616 – 0.53.2:001.891.5

THE CHOICE OF THE RATIONAL SUPPOSITORY BASE FOR CREATING OF ANTI-ALLERGIC SUPPOSITORIES FOR CHILDREN

I.V.Beloshitskaya, O.I.Tikhonov

The relevance of the anti-allergic drugs in the form of suppositories for prevention and treatment of allergic diseases in children has been found. For the purpose of choosing the rational suppository base the biopharmaceutical research has been conducted using the agar plates method and rheological study in determining the structural and mechanical properties of suppository masses. By the results obtained the suppository base corresponded to all requirements, namely supocir, has been chosen; the structure of new combined antihistaminic suppositories with loratadine hydrochloride under the conditional name “Loravit” for children has been developed.