

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК 615.454.2:615.011

ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРІЇВ З ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ ШИПШИНИ

В.Г.Дем'яненко, Жехжах Самер, Д.В.Дем'яненко

Національний фармацевтичний університет

Вивчені основні фізико-хімічні та реологічні параметри супозиторіїв з ліпофільним комплексом плодів шипшини, приготованих на різних основах. Встановлена залежність структурно-механічних властивостей основ і супозиторних мас від складу, температури і швидкості зсуву. Показано, що введення діючої речовини до складу препарату спричиняє складний, неоднозначний вплив на реологічні параметри супозиторіїв і в більшості випадків викликає зниження в'язкості. У результаті проведених досліджень був обґрунтований вибір оптимальної основи для супозиторіїв — твердого жиру з додаванням 2,5% моногліцеридів дистильованих (МГД).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) у теперішній час є найпопулярнішими та ефективними ліками при симптоматичному і патогенетичному лікуванні більшості захворювань, особливо уражень опорно-рухового апарату. Сучасна фармація володіє значним арсеналом препаратів даної групи — неселективних і селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ2). Новітні ліки — селективні інгібітори ЦОГ2 через високу ціну є недоступними для більшості споживачів. Тому у вітчизняній медичній практиці широко використовуються традиційні НПЗЗ першого покоління, вживання яких ускладнюється розвитком специфічних побічних ефектів, пов'язаних з механізмом дії. Встановлено, що навіть при лікуванні ЦОГ2 — інгібіторами спостерігаються периферичні набряки, викликані нефротоксичністю препаратів, диспепсії, гепатотоксичність і важкі гастроентерологічні патології. Розвиток небажаних ефектів НПЗЗ часто має дозозалежний характер. Тому останніми роками основна увага надається створенню та впровадженню більш нешкідливих НПЗЗ, особливо природного походження [4, 8, 12, 13].

Застосовування лікарських рослин у медицині значно зросло в останнє десятиріччя. Це пояснюється тим, що фітопрепарати цілком природно взаємодіють з клітинами організму. У теперішній час на сучасному фармацевтичному ринку з'являються лікарські засоби (ЛЗ), що містять у своєму

складі рослинні ліпідні комплекси. Вони володіють широким спектром фармакологічної активності та практично повною відсутністю побічних ефектів, що дозволяє застосовувати їх у профілактиці і комплексній терапії широкого спектра захворювань, у тому числі запальних процесів. Висока терапевтична активність цих ЛЗ обумовлена значною різноманітністю біологічно активних речовин (БАР), що входять до складу ліпідних комплексів, які й забезпечують необхідні фармакологічні ефекти [4, 6, 7].

Так, у дослідженнях [14, 16, 17] була виявлена висока протизапальна активність ліпофільних екстрактів плодів шипшини. Автори [10, 14, 17] пояснюють цей ефект наявністю галактоліпиду у витяжках.

Враховуючи можливий ферментативний гідроліз вказаної діючої речовини ліпазами при пероральному введенні, найраціональнішою лікарською формою в даному випадку є супозиторії.

Останнім часом супозиторії, як і інші ректальні форми, набувають все більшої популярності, оскільки вони забезпечують цілеспрямовану дію комплексу БАР, не піддаються впливу травних ферментів і не чинять подразнюючу дію на шлунково-кишковий тракт (ШКТ).

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 споживачькими властивостями [3].

Основним фактором, який впливає на швидкість вивільнення лікарських речовин із супозиторіїв на ліпофільних основах, є їх розчинність у воді та здатність долати ректальний бар'єр. Малорозчинні препарати швидко насичують інтра ректальний секрет вже при низькій концентрації, що перешкоджає подальшому переходу частинок ліків з розпавленої основи. Це, в свою чергу, впливає на в'язкість розпавленого супозиторію. З другого боку, високоліпофільні лікарські субстанції швидко долають мембранний бар'єр і проникають у плазму, підтримуючи таким чином високу швидкість дифузії та забезпечуючи резорб-

Таблиця

Основні показники основ і супозиторіїв з ЛКПШ

Склади	Показники				
	Зовнішній вигляд	T _{пл.} , °C	T _{затверд.} , °C	Розпадання, хв	Час повної деформації, хв
Супозиторії без БАР					
№1	Однорідні білого кольору, змиваються водою	54,1	46,1	52,1	40,5 (розч.)
№2		49,4	42,8	48,0	38,0 (розч.)
№3	Однорідні білого кольору жирні на дотик зі слабким специфічним запахом	34,0	25,6	17,0	12,7
№4		45,0	28,5	28,5	26,5
№5		41,8	26,2	27,0	20,1
№6		33,5	28,0	12,0	10,5
№7		32,5	27,6	11,5	11,0
Супозиторії з ЛКПШ					
№1	Темно-оранжеві, через добу спостерігаються червоні вкраплення	48,1	42,0	40,3	37,0 (розч.)
№2		44,7	40,1	34,5	32,9 (розч.)
№3	Однорідні оранжевого кольору зі слабким специфічним запахом	34,2	24,5	17,2	13,0
№4		40,5	27,0	18,5	16,4
№5		36,8	26,6	15,1	14,2
№6		34,0	27,5	12,6	10,5
№7		32,7	27,2	12,2	11,1

тивний ефект. Водорозчинні ліки, навпаки, чинять переважно інтенсивну місцеву дію [9, 15].

Гідрофільні основи (в основному, поліетиле-ноксидні) мають високу осмотичну активність, що може уповільнювати вивільнення деяких речовин, зокрема рифампіцину, ізоніазиду і піразинаміду [5]. В той же час автор [2] вказує на високу біодоступність парацетамолу в супозиторіях на ПЕО — основі.

Таким чином, вибір основи повинен проводитися для кожної лікарської субстанції індивідуально.

Метою нашої роботи було вивчення фізико-хімічних і реологічних характеристик супозиторіїв з ліпофільним екстрактом плодів шипшини в залежності від складу основи.

Експериментальна частина

Як діюча речовина нами використовувався ліпофільний комплекс з плодів шипшини (ЛКПШ), одержаний екстракцією сировини хладоном-22 під тиском 8-9 атм. Вміст β-каротину складав 500 мг%, галактоліпиду — 450 мг%. Дозування препарату 0,2 г на 1 супозиторій масою 4 г було встановлено на підставі результатів фармакологічного скринінгу.

Супозиторії з ЛКПШ виготовляли на різних основах, які застосовуються у фармацевтичній промисловості: ПЕО-400 (ЕР97, с. 1120) + ПЕО-1500 (ЕР2004, с. 1950), взяті у співвідношеннях 5 : 95 і 10 : 90 (склад 1 та 2 відповідно); твердий жир (ФС 42 У-125-1241-01, ДФУ, с. 453) (склад 3), твердий жир + 5% моногліцеридів дистильованих (МГД) (склад 4), твердий жир + 2,5% МГД (склад 5), твердий жир + 5% емульгатора №1 (склад 6) та твердий жир + 10% емульгатора №1 (склад 7). Всі основи і допоміжні речовини відповідали вимогам НТД [1, 11].

Зразки для досліджень одержували таким чином. У підігрітому реакторі сплавляли компоненти основ, перемішуючи лопатевою мішалкою з частотою обертання 60 об/хв. Потім додавали розраховану кількість ЛКПШ і продовжували змішування протягом 30 хв. Однорідність маси контролювали візуально.

Вимірювання реологічних параметрів супозиторних основ та мас здійснювали на ротаційному віскозиметрі “Брукфільд НВ” (Німеччина) з коаксіальними циліндрами, використовуючи шпіндель S21 згідно з методикою ДФУ, р. 2.2.10 [1]. Дослідження проводили при температурах 37, 45 і 60°C і швидкостях зсуву 18,6; 27,9; 46,5; 55,8 та 93 с⁻¹. Час повної деформації супозиторіїв визначали за методикою ДФУ, с. 505 [1].

Температуру плавлення і затвердіння супозиторних основ та мас визначали згідно з ДФУ, р. 2.2.15 і р. 2.2.18 відповідно [1].

Розпадання супозиторіїв досліджували за методикою ДФУ, р. 2.9.2.

Результати та їх обговорення

Основні характеристики різних композицій супозиторіїв з діючою субстанцією та без неї представлені в таблиці.

Як видно з одержаних даних, введення діючої субстанції в основу по-різному впливає на фізико-хімічні показники супозиторіїв. Так, температури плавлення складів 1, 2, 4 і 5 знижуються приблизно на 5°C, а затвердіння — на 3-4°C для композицій на ПЕО-основі. Супозиторії, приготовлені на твердому жирі і з додаванням емульгатора №1, не змінюють своїх температурних параметрів.

Розпадання та час повної деформації складів 3, 6, 7 також не залежать від наявності ЛКПШ.

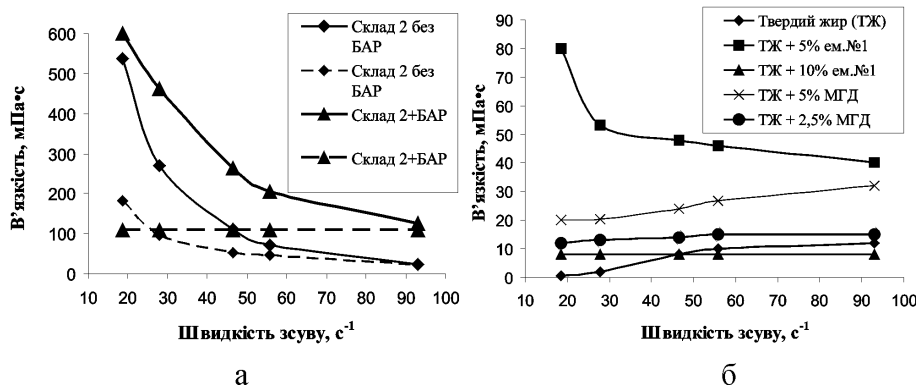


Рис. 1. Реологічні характеристики різних супозиторних композицій при температурі 45°C: А — поліетиленоксидні основи; Б — ліпофільні основи.

Однак композиції з ПЕО і МГД розпадаються швидше в 1,3 та 1,8 рази відповідно. Час повної деформації особливо помітно скорочується для складів 4 і 5, при цьому останній досягає норми, що регламентується фармакопеею. Таку тенденцію можна пояснити збільшенням легкоплавкості цих складів у присутності активної субстанції.

Слід наголосити, що за вищеописаними характеристиками вимогам ДФУ відповідають супозиторії складів №№3, 5, 6, 7.

Одними з найважливіших властивостей супозиторіїв є їх реологічні параметри. Вони відіграють визначаючу роль при розробці технології даної лікарської форми, дозволяючи встановити оптимальні температурні режими приготування і дозування супозиторної маси, швидкості та часу перемішування тощо.

У результаті проведених досліджень нами було встановлено, що при температурі 60°C всі композиції супозиторіїв виявляли ньютонівський тип текучості. В'язкість розплавлених розчинів знаходилася в межах 1-2 мПа·с, що свідчить про втрату структурованості.

Зниження температури до 45°C у всіх випадках супроводжувалося значним зростанням в'язкості основ, але їх реологічна поведінка стала різко розрізнятися (рис. 1а, 1б).

Основа складу №2 виявляла виразну тиксотропію, після введення ЛКПШ в'язкість зростала в

2-3 рази при низьких швидкостях зсуву і в 5-7 разів — при високих, не відновлюючись, однак, при зниженні швидкості зсуву (рис. 1а). Це може вказувати на формування в супозиторній масі дисперсної системи за типом емульсії, яка легко руйнується при інтенсивному перемішуванні. Склад №1 не досліджувався внаслідок повного затвердіння при даній температурі.

У композиціях ліпофільних основ спостерігалися ще більш цікаві явища. Склади №5 і 7 характеризувалися ньютонівським (або близьким до нього) типом текучості при в'язкості 14 та 8 мПа·с відповідно. Склади 3 і 4 мали "аномальну" в'язкість, тобто зростаючу зі збільшенням швидкості зсуву. Твердий жир, який містив 5% емульгатора №1 (склад 6), виявляв класичну залежність для псевдопластичної текучості (рис. 1б). При додаванні діючої речовини реологічні показники всіх досліджуваних зразків наближалися до ньютонівських.

Подальше зниження температури до 37°C (при якій досліджувалися тільки супозиторії на жирових основах) призводило до збільшення в'язкості більшості композицій в 10-20 разів при низьких швидкостях зсуву і в 3-5 разів — при високих. Виняток становили складі №6 і 7, у яких в'язкість зростала лише в 1,5-2 рази. При цьому останній проявляв навіть при 37°C ньютонівську текучість (рис. 2а).

Введення ЛКПШ при тій же температурі неоднозначно впливало на реологію різних складів.

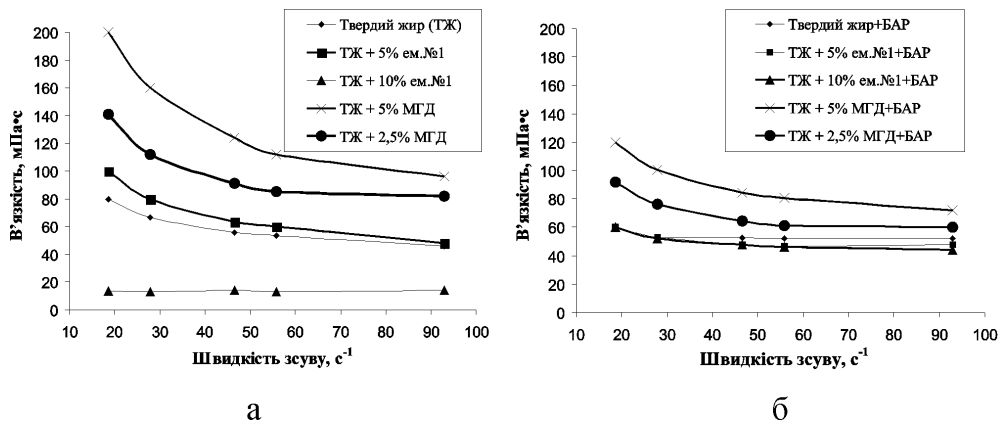


Рис. 2. Реологічні характеристики різних супозиторних композицій при температурі 37°C: А — основи різного складу; Б — супозиторні маси (з БАР).

Так, в'язкість композицій з МГД (№4, 5) знижувалася приблизно в 1,5 рази на всьому діапазоні швидкостей зсуву. В'язкість складу №7, навпаки, збільшувалася в 3-3,5 рази, а його реологічні характеристики стали відрізнятися від ньютонівських. В той же час тип текучості супозиторіїв на твердому жирі наближався до ньютонівського (рис. 26).

На підставі одержаних результатів можна зробити висновок, що реологія досліджуваних об'єктів знаходиться у складній і неоднозначній залежності як від температури, так і від наявності ЛКПШ у складах. Як видно з графіків на рис. 1 та 2, найбільш оптимальною основою є твердий жир з МГД (склади №4 та 5). Однак, враховуючи дані табл. 1, слід віддати перевагу композиції №5.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження основних фізико-хімічних і реологічних характеристик супозиторіїв з ліпофільним комплексом плодів шипшини (ЛКПШ), приготовлених на різних основах.

2. Показано, що введення діючої речовини знижує температури плавлення і затвердіння ПЕО-основ на 3-5°C; скорочує в 1,5-2 рази час повної деформації та розпадання деяких композицій жирових основ.

3. Досліджені структурно-механічні властивості різних основ і супозиторних мас при температурах 37, 45, 60°C і різних швидкостях зсуву. Встановлено, що при 60°C всі склади мають ньютонівську текучість. Зниження температури значно підвищує в'язкість і для більшості композицій супроводжується переходом до псевдопластичної текучості.

4. Введення ЛКПШ до основи чинить складний і неоднозначний вплив на реологічні параметри супозиторіїв і в більшості випадків викликає зниження в'язкості.

5. У результаті проведених досліджень був обґрунтований вибір оптимальної основи для супозиторіїв з ЛКПШ — твердого жиру з додаванням 2,5% МГД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: Рірег, 2001. — 556 с.
2. Довга І.М. // Фармаком. — 2004. — №3. — С. 63-68.
3. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. и др. // Фармаком. — 1999. — №6. — С. 10-16.
4. Пат. 6485752 США, МКИ А 61 К 35/60 / Otto Torbjorn Hansen, Marianne Hansen, Rein Eydbjorg. — Оубл.: 26.11.2002; НКІ 424/523.
5. Романова Я.Ю. // Фармаком. — 2004. — №3. — С. 48-52.
6. Фетисова А.Н., Попков В.А. // Вестн. РАМН. — 2004. — №6. — С. 28-31.
7. Цепков А.С. // Матер. междунар. конф. студ. и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов", Москва, 2000. — Вып. 4. — М., 2000. — С. 506-507.
8. Яковлева Л.В., Шаповал О.Н., Зупанец И.А. // Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практ. руков. / Под ред. А.И.Трещинского, Л.В.Усенко, И.А.Зупанца. — К.: МОРИОН, 2000. — С. 6-12.
9. Berko Szilvia, Regdon Geza (Jr), Eros Istvan // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 2002. — Vol. 28, №2. — P. 203-206.
10. Bruno A., Cosmo R., Marcolongob G. et al. // Eur. J. of Pharmacol. — 2005. — Vol. 524, №1-3. — P. 159-168.
11. European Pharmacopoeia, 4th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
12. Gannedahloand E.L., Yue Q-Y. // Med. Products Agency. — 2000. — №11. — P. 74-77.
13. Kolaczowska E. // Cell Biology. — 2002. — №29. — P. 555-578.
14. Larsen E., Kharazami A., Christensen L.P., Brogger-Christensen S. // J. of Nat. Products. — 2003. — Vol. 66. — P. 994-995.
15. Realdon N., Ragazzi E. // Pharmazie. — 2000. — Vol. 55, №5. — P. 372-377.
16. Warholm O., Skaar S., Hedman E. et al. // Curr. Ther. Res. — 2003. — №64. — P. 21-31.
17. Winther K., Rein E., Kharazami A. // Inflammapharmacology. — 1999. — №7. — P. 63-68.

УДК 615.454.2:615.011

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРИЕВ С ЛИПОФИЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ ШИПОВНИКА

В.Г.Демьяненко, Жехжах Самер, Д.В.Демьяненко
Изучены основные физико-химические и реологические параметры суппозиториев с липофильным комплексом из плодов шиповника, приготовленных на различных основах. Установлена зависимость структурно-механических свойств основ и суппозиторных масс от состава, температуры и скорости сдвига. Показано, что введение действующего вещества в состав препарата оказывает сложное, неоднозначное влияние на реологические параметры суппозиториев и в большинстве случаев вызывает снижение вязкости. В результате проведенных исследований был обоснован выбор оптимальной основы для суппозиториев — твердого жира с добавлением 2,5% МГД.

UDC 615.454.2:615.011

THE STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL AND RHEOLOGICAL PROPERTIES OF SUPPOSITORIES WITH LIPOPHILIC WILD ROSE EXTRACT

V.G.Demyanenko, Jekhakh Samer, D.V.Demyanenko
The main physico-chemical and rheological parameters of suppositories with wild rose fruit lipophilic complex prepared with various bases have been studied. Dependence of the structural and mechanical characteristics of bases and suppository blends on the composition, temperature and shift rate has been determined. It has been shown that introduction of the active substance into the drug's composition has a complex, ambiguous influence on the rheological parameters of suppositories and in the most cases causes the decrease in viscosity. As a result of the research conducted the choice for optimal suppository base — solid fat plus 2,5% of distilled monoglycerides — has been stipulated.