

УДК 615.454.2:66.02:66.063.612

Т.В. ТРУНОВА, Т.В. КРУТСЬКИХ, В.А. ГЕОРГІЯНЦ, Н.Ю. БЕВЗ

Національний фармацевтичний університет

ВПЛИВ ЕМУЛЬГАТОРА НА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СУПОЗИТОРІЇВ З ДИБАМКОМ

У процесі розробки супозиторіїв для лікування епілептичних захворювань з дибамком досліджено вплив допоміжної речовини (емульгатора) на біофармацевтичні властивості супозиторіїв. За результатами досліджень оптимальним емульгатором обрано твін-80.

Ключові слова: супозиторії; емульгатор; суспензія; вивільнення; аналіз

ВСТУП

Розробка нових лікарських засобів на основі вітчизняної сировини — першочергова задача фармацевтичної науки та промисловості України. Особливо важливим є питання виробництва нових високоефективних лікарських засобів для лікування епілептичних захворювань.

У зв'язку з цим розробка супозиторіїв з дибамком (N,N'-добензиламід маленової кислоти), що будуть чинити протисудомну дію, є актуальною і перспективною [1].

При розробці супозиторіїв з дибамком особливу увагу необхідно приділити визначенню комплексу допоміжних речовин.

МЕТА ТА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було запропоновано виготовляти супозиторії на гідрофільній основі суміші макрогелів з додаванням емульгатора (поверхнево-активної речовини) для стабілізації гідрофобної діючої речовини — дибамку в основі супозиторія. Суспензія як лікарська форма мікрогетерогенної системи є нестійкою і з часом може розшаруватися. Використання емульгатора в якості стабілізатора гетерогенної системи — найбільш раціональний технологічний хід розробки лікарського засобу [6]. Але, як відомо, жодна з речовин, що використовуються у фармацевтичній практиці, не є повністю індиферентною. Сучасне фармацевтичне виробництво вимагає обґрунтованого та цілеспрямованого використання допоміжних речовин. Тому підбір емульгатора для стабілізації суспензійної системи є актуальним питанням розробки лікарського засобу. У зв'язку з цим метою нашої роботи стало вивчення впливу емульгаторів на біофармацевтичні властивості супозиторіїв з дибамком та визначення емульгатора, який сприятиме кращому вивільненню діючої речовини зі складу препарату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були супозиторії з вмістом дибамку 0,3 г на гідрофільній основі загальної маси 2,00 г (табл). Кількість дибамку на один супозиторій обрано на підставі даних фармакологічних досліджень [5].

Для виготовлення супозиторіїв використовували макрогелну супозиторну основу зі співвідношенням макрогелу 400 до макрогелу 1500 як 5:95. Це співвідношення обрано на підставі технологічних досліджень супозиторіїв. До складу супозиторіїв було введено емульгатор твін-80 (1 роду о/в), емульгатор №1 (комплексний), емульгатор Т2 (2 роду в/о), моногліцерид дистильований (МГД, 2 роду в/о) та ОС-20 (1 роду о/в) [6].

Склад досліджених зразків наведено в таблиці.

Вивчення вивільнення дибамку з супозиторних основ проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Були відлиті модельні диски супозиторної маси, що відповідають діаметру діалізаційної камери (50 мм) масою п'яти супозиторіїв (10 г).

Відбір проб (10 мл) проводили кожні 60 хв. Випробування проводили за допомогою термостату ТС-80М-2 при температурі $37,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$, що моделює температуру прямої кишки. Тривалість дослідження складала 8 год [4]. Як середовище для діалізу використовували фосфатний буферний розчин з рН=6,8.

Кількісне визначення дибамку в діалізаті проводили спектрофотометричним методом на спектрофотометрі СФ-46 [2,3].

З метою розробки методу визначення концентрації діючої речовини в діалізаті нами було досліджено його адсорбційний спектр у фосфатному буфері з рН 6,8 у межах від 230 до 270 нм. УФ-спектр дибамку складається зі смуг поглинання з максимумами при довжинах хвиль 242, 248, 252, 259, 264 і 268 нм і мінімумом 240 нм, який і був обраний як аналітична смуга.

© Т.В. Трунова, Т.В. Крутських, В.А. Георгіянц, Н.Ю. Бевз, 2010

СКЛАД ДОСЛІДНИХ ЗРАЗКІВ, Г

Інгредієнти	1	2	3	4	5
Дибамк	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Макрогол 400	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Макрогол 1500	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56
Емульгатор твін-80	0,060	-	-	-	-
Емульгатор №1	-	0,060	-	-	-
Емульгатор Т2	-	-	0,060	-	-
Емульгатор ОС-20	-	-	-	0,060	-
МГД	-	-	-	-	0,060

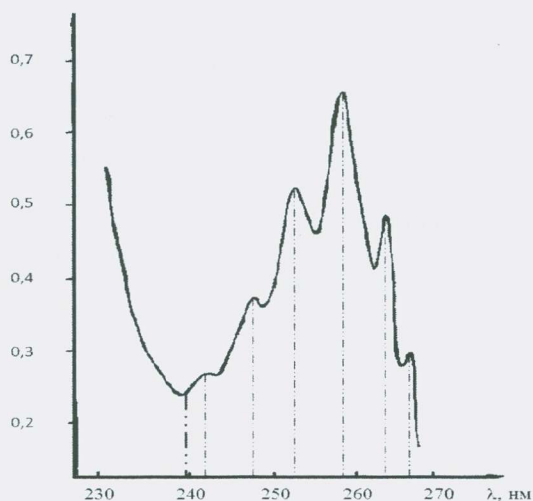


Рис. 1. УФ-спектр поглинання розчину дибамку в буферному розчині з рН 6,8.

Перевірка підпорядкування світлопоглинання розчину дибамку в фосфатному буфері з рН 6,8 закону Бугера-Ламберта-Бера показала лінійну залежність оптичної густини від концентрації розчину в межах концентрацій від $1,8 \cdot 10^{-3}$ – $4,8 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Концентрацію отриманих при діалізі розчинів (г/мл) розраховували, використовуючи дані оптичних густин стандартних розчинів, що були отримані при побудові градуувального графіка.

При розрахунку загальної кількості дибамку, що перейшов у розчин, враховували його кількість, яка містилась у відібраних раніше пробах.

Динаміку вивільнення дибамку з дослідних зразків наведено на рис. 2. Графіки вказують на залежність кількості дибамку, що перейшов у розчин, від тривалості дослідження.

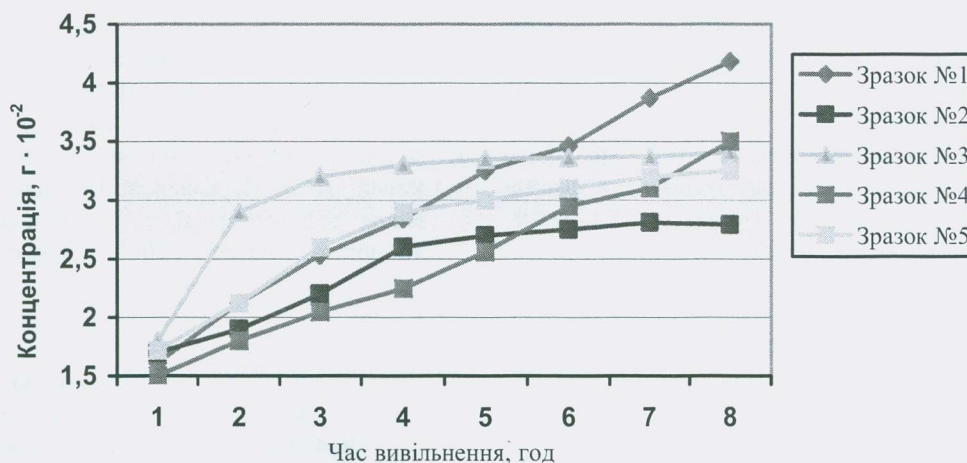


Рис. 2. Кінетика вивільнення дибамку з модельних зразків супозиторіїв у залежності від виду емульгатора.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що загальна кількість дибамку, який перейшов у розчин, невелика (від $2,8 \cdot 10^{-2}$ до $4,2 \cdot 10^{-2}$), що складає 1,86–2,8 % від його кількості у наважці. Цей факт можна пояснити тим, що ступінь вивільнення зворотно пропорційна товщині шару препарату на мембрані. У розчин переходить тільки речовина, що міститься в прилеглих до мембрани шарах маси, а подальше вивільнення затримується низькою швидкістю дифузії дибамку з верхніх шарів [4].

Найменша кількість дибамку вивільняється з основи, в яку було додано емульгатор Т-2 (зразок №2), вивільнення з цього зразка відбувається дуже повільно і через 8 год досягає лише $2,8 \cdot 10^{-2}$ г. Вищі показники вивільнення має зразок з додаванням емульгаторів ОС-20, емульгатора №1 та МГД.

Слід відзначити, що згідно з проведеними дослідженнями вплив поверхнево-активних речовин на вивільнення дибамку залежить від того, до якого класу емульгаторів належать допоміжні речовини. Емульгатори 2 роду МГД та Т2, а також комплексний емульгатор №1 при додаванні до складу супозиторія сприяють інтенсивному вивільненню динамку в перші години дослідження, але вже через 4-5 год вивільнення діючої речовини припиняється. При додаванні

емульгаторів 1 роду твін-80 та ОС-20 вивільнення дибамку більш пролонговане. Протягом всього часу досліджень відбувається зростання концентрації діючої речовини в діалізаті. Найбільша концентрація дибамку в діалізаті спостерігається в експерименті дослідних зразків супозиторіїв з вмістом емульгатора твіну-80. Саме при застосуванні твіну-80 спостерігається найкраща динаміка вивільнення діючої речовини, що свідчить про більшу біодоступність препарату при застосуванні.

ВИСНОВКИ

1. Вид емульгатора в складі супозиторія з дибамком на макрогольній основі впливає на вивільнення діючої речовини зі складу препарату.
2. Вивільнення дибамку зі складу супозиторія відбувається поступово при застосуванні емульгаторів 2 роду протягом всього часу досліджень, що свідчить про пролонгованість дії дибамку при застосуванні його (емульгатора 2 роду) в складі супозиторіїв. Найбільшу інтенсивність вивільнення мають зразки з вмістом твіну-80.
3. На підставі проведених біофармацевтичних досліджень оптимальним емульгатором при виробництві супозиторіїв є твін-80. Використання твіну-80 підвищить інтенсивність вивільнення діючої речовини.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Георгіянц В.А. Цілеспрямований синтез протисудомних засобів у ряду арил(алкіл)амідів маленової кислоти: дис. ... докт. фармац. наук: 15.00.01 / В.А. Георгіянц. — Х., 2004. — 354 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
4. Кухтенко О.С. Розробка складу та технології супозиторіїв «Проктопантезин» для лікування проктологічних захворювань: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01 / О.С. Кухтенко. — Х., 2006. — 134 с.
5. Лоуренс Д.Р. Клиническая фармакология: в 2-х т. / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенин. — М.: Медицина, 1993. — Т. 2. — 672 с.
6. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / [И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чухешов, Е.Л. Халеєва]. — Х.: Изд-во НФаУ; «Золотые страницы», 2003. — 288 с.

УДК 615.454.2:66.02:66.063.612

Т.В. Трунова, Т.В. Крутских, В.А. Георгиянц, Н.Ю. Бевз

ВЛИЯНИЕ ЭМУЛЬГАТОРА НА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ

СВОЙСТВА СУППОЗИТОРИЕВ С ДИБАМКОМ

В процессе разработки суппозитория для лечения эпилептических заболеваний с дибамком исследовано влияние вспомогательного вещества (эмульгатора) на биофармацевтические свойства суппозитория. По результатам исследований оптимальным эмульгатором является твин-80.

Ключевые слова: суппозитории; эмульгатор; суспензия; высвобождение; анализ

UDC 615.454.2:66.02:66.063.612

T.V. Trunova, T.V. Krutskikh, V.A. Georgiyants, N.Yu. Bevz

EMULSIFIER EFFECT ON BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES OF DIBAMC SUPPOSITORIES

During development of DIBAMC-containing suppositories for epileptic diseases treatment the influence of auxiliary matter (emulsifier) — on biopharmaceutical properties of suppositories has been studied. Grounding on researches results tween -80 has been chosen as the optimum emulsifier.

Key words: suppositories; emulsifier; suspension; release; analysis

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра промислової фармації НФаУ.

Тел: (0572) 67-91-51.

e-mail: trunovattv@mail.ru

Надійшла до редакції: 04.06.10