

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

УДК 615.014.22:615.454.1:615.276

РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З МЕЛОКСИКАМОМ

В.І.Гриценко, В.О.Грудько, О.О.Коломієць

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати біофармацевтичних досліджень вивільнення мелоксикаму з різних мазевих основ методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. На підставі цих досліджень розроблено склад та технологію м'якої лікарської форми з мелоксикамом та екстрактом каштану кінського — гелю на основі карбополу -934 для лікування ревматоїдних захворювань, варикозних патологій, трофічних уражень м'яких тканин.

Запалення є основним патогенетичним компонентом таких патологічних процесів як ревматоїдні захворювання, варикозні патології, трофічні ураження м'яких тканин. Важлива мета терапії — пригнічення запального процесу, який виступає на перший план в активній фазі цих хвороб [3, 5, 14, 16].

Сучасна фармація має широкий арсенал протизапальних засобів, серед яких особливе місце займають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). На теперішній час ця група лікарських засобів є найбільшою і клінічно найважливішою; завдяки поєднанню протизапальної і знеболюючої дії саме НПЗП називають препаратами першого ряду для лікування ревматоїдних захворювань [6-10].

Останнім часом одним з перспективних НПЗП є мелоксикам — селективний інгібітор циклооксигенази ЦОГ-2. Механізм його дії пов'язаний з пригніченням активності ЦОГ-2 — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти. За результатами численних клінічних досліджень селективним інгібіторам ЦОГ-2 притаманна висока протизапальна активність; вони також більш безпечні в порівнянні з неселективними і мають менше побічних ефектів [11-13, 17].

На сьогодні на фармацевтичному ринку України мелоксикам представлений у вигляді таблеток, супозиторіїв, ін'єкційних розчинів [1, 15]. Враховуючи відсутність м'якої лікарської форми, на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету вчені ведуть розробку складу і технології такої лікарської форми з мелоксикамом. Для зменшення набряку завдяки покращенню мікроциркуляції в місці запа-

лення до складу препарату введено екстракт каштану кінського.

Метою нашої роботи стала розробка складу і технології м'якої лікарської форми з мелоксикамом та екстрактом каштану кінського. Вибір оптимальної мазевої основи здійснювався за допомогою біофармацевтичних досліджень вивільнення мелоксикаму.

Матеріали та методи

Як дослідні зразки використані мазеві основи: поліетиленоксидна, емульсійна типу олія/вода, гелева та основа на базі проксанолу-268. Склад основ наведений в табл. 1. На цих мазевих основах були виготовлені зразки мазей з концентрацією мелоксикаму і екстракту каштану кінського по 1% [2].

Вивчення кінетики вивільнення мелоксикаму в буферний розчин з рН 5,5 (значення рН шкіри) проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.

Діалізатор — це прилад, який складається з діалізаційної камери та внутрішнього циліндра, дном якого є напівпроникна мембрана — целофанова плівка (Черкаський завод хімічного волокна, марка В — 8079).

Наважки мазей (5,0 г) наносили на поверхню мембрани площею 1808 мм². Після цього внутрішню посудину разом зі зразком ставили в діалізаційну камеру, в яку заздалегідь вміщували 50±0,5 мл фосфатного буферного розчину з рН 5,5 [4].

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. Кількість речовини, що перейшла у розчин, визначали спектрофотометрично [4]. Дослідження спектрів поглинання розчинів мелоксикаму у фосфатному буферному розчині з рН 5,5 показало, що вони мають складний характер, пов'язаний з розподілом електронної густини між тіазольним і оксикамовим циклами, і містять два максимуми поглинання, серед яких догосхвилювий максимум при 363 нм може бути охарактеризований як аналітична смуга вбирання та

Таблиця 1
Досліджувані мазеві основи

Тип мазевої основи	Допоміжні речовини	Вміст допоміжних речовин в основі, г
Емульсійна основа типу олія/вода (зразок №1)	Масло вазелінове	20,0
	Гліцерин	10,0
	Емульгатор №1	9,0
	Вода очищена	61,0
Поліетиленоксидна (зразок №2)	Поліетиленоксид-400	80,0
	Поліетиленоксид-1500	20,0
Гелева основа (введення мелоксикаму по типу суспензії) (зразок №3)	Карбопол-934	0,8
	Пропіленгліколь	20,0
	Гліцерол	5,0
	Етанол 96%	10,0
	Ніпагін	0,18
	Ніпазол	0,03
	Амоніак 25%	0,3
Вода очищена	63,69	
Гелева основа (введення мелоксикаму у вигляді лужного розчину) (зразок №4)	Карбопол-934	0,8
	Пропіленгліколь	20,0
	Гліцерол	5,0
	Етанол 96%	10,0
	Ніпагін	0,18
	Ніпазол	0,03
	Амоніак 25%	0,3
Натрію гідроксид 0,2М	15	
Вода очищена	48,69	
Основа з проксанолом-268 (зразок №5)	Проксанол-268	19,8
	Поліетиленоксид-400	59,36
	Поліетиленоксид-1500	14,84
	Вода очищена	6,0

використаний для його кількісного визначення. Підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера відбувається в області від $0,2$ до $2,0 \cdot 10^{-5}$ г/мл. При необхідності відібрані проби вміщували в мірну колбу і проводили розведення тим самим розчинником. Оптичну густина отриманих розчинів визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 363 нм в кюветі з товщиною шару 1 см; як контрольний розчин використовували фосфатний буфер.

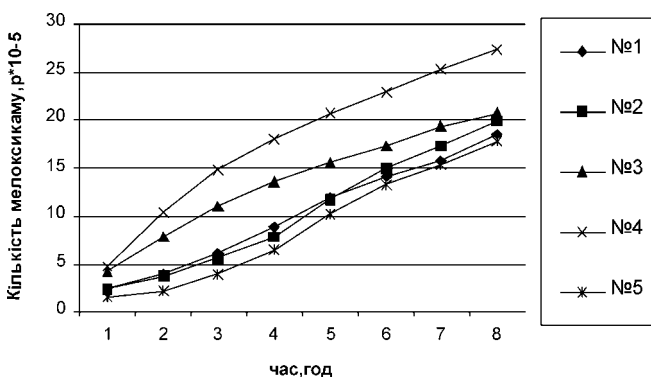


Рис. 1. Залежність кількості мелоксикаму, що перейшла в розчин, від часу проведення дослідження для різних мазевих основ. №1 — емульсійна основа; №2 — поліетиленоксидна основа; №3 — карбополовий гель, до складу якого мелоксикам вводиться у вигляді суспензії; №4 — карбополовий гель, до складу якого мелоксикам вводиться у вигляді лужного розчину; №5 — проксанольна основа.

Концентрацію отриманих в результаті діалізу розчинів (г/мл) розраховували за формулою:

$$C = \frac{A \cdot C_{cm} \cdot b}{A_{cm}}$$

де: A — оптична густина досліджуваного розчину; $A_{ст}$ — оптична густина стандартного розчину; $C_{ст}$ — концентрація стандартного розчину; b — розведення.

З отриманих даних розраховували загальну кількість мелоксикаму, який перейшов у розчин, з урахуванням його кількості у відібраних раніше пробах.

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

де: X_n — загальна кількість мелоксикаму, що перейшов у розчин за n годин дослідження;

C_n — концентрація мелоксикаму в діалізаті (г/мл) через n годин дослідження;

V_p — загальний об'єм розчину в діалізаційній камері (50 мл);

X_{n-1} — загальна кількість мелоксикаму, що перейшов у розчин за $n-1$ годин дослідження;

V_a — об'єм аліквоти, відібраний для аналізу (5 мл).

Виходячи з проведених досліджень, будували графік залежності кількості мелоксикаму, що перейшов у розчин, від часу проведення експерименту. Результати представлені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, найбільш повне вивільнення мелоксикаму проходить зі зразка, виготовленого на гелевій основі, до якого мелоксикам вводиться у вигляді лужного розчину (зразок №4). За вісім годин дослідження у розчин переходить $2,74 \cdot 10^{-4}$ г мелоксикаму. Впродовж всього експерименту мелоксикам з цього зразка вивільняється динамічно і рівномірно. Зі зразка №3 (гелева основа, до якої мелоксикам вводиться у вигляді суспензії) діюча речовина енергійно вивільняється впродовж перших чотирьох годин експерименту. Надалі динаміка діалізу дещо уповільнюється.

У мазей, виготовлених на емульсійній, поліетиленоксидній та проксанольній основах (зразки 1, 2, 5) спостерігається протилежна динаміка вивільнення. Впродовж першої половини експерименту вона є незначною і збільшується після четвертої години. Така динаміка може бути пояснена осмотичними властивостями цих мазевих основ і збільшенням кількості рідини у дослідних зразках.

Таким чином, на підставі проведених біофармацевтичних і технологічних досліджень нами розроблено склад, технологію і складено технологічну схему виготовлення гелю (рис. 2), яка передбачає певний порядок і режим введення інгредієнтів (табл. 2).

З подрібненого мелоксикаму готують розчин шляхом додавання до субстанції етанолу та розчину натрію гідроксиду. До цього розчину при інтенсивному перемішуванні додають пропілен-

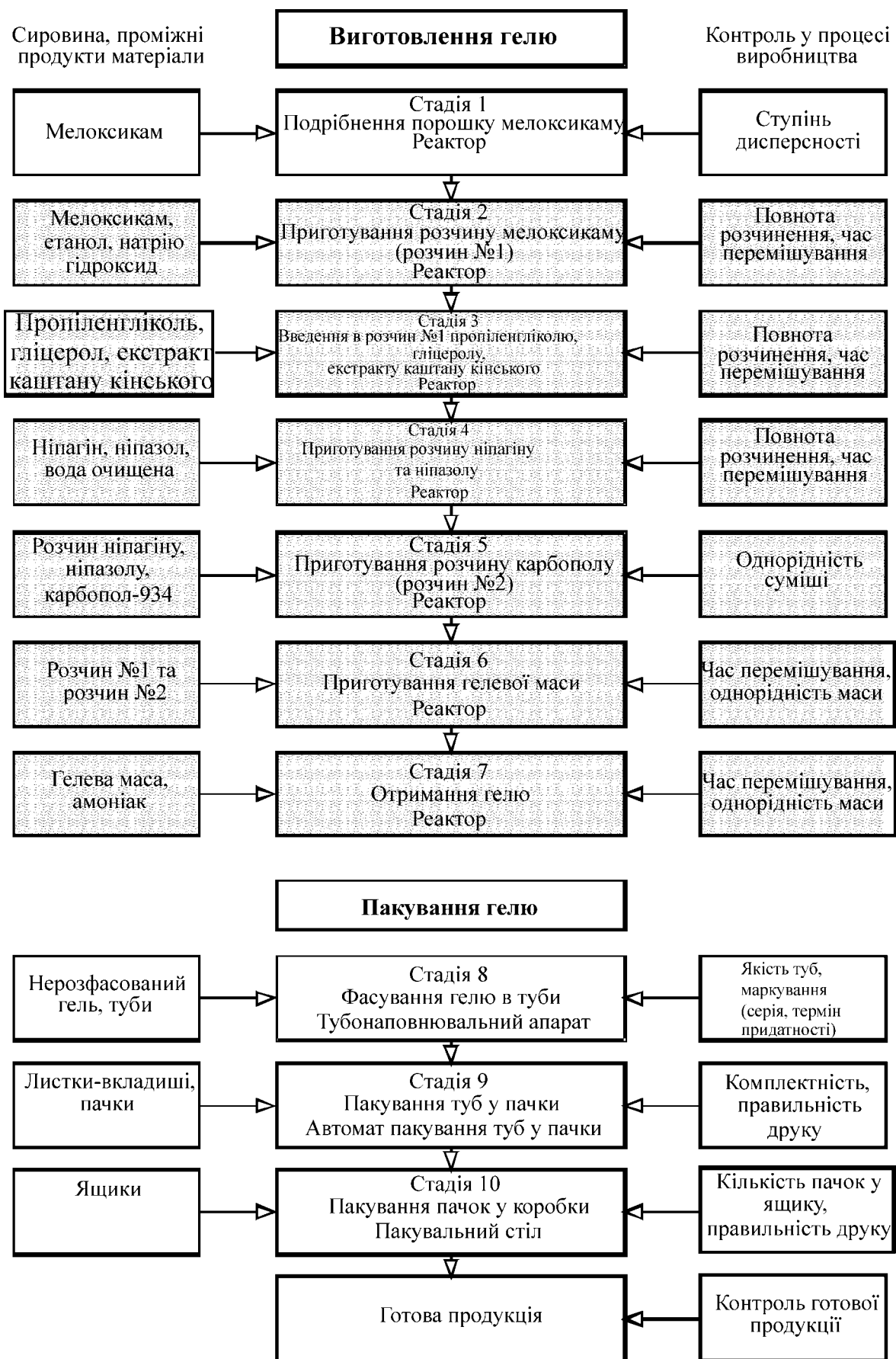


Рис. 2. Технологічна схема виробництва гелю з мелоксикамом та екстрактом каштану кіньського.

Таблиця 2

Склад м'якої лікарської форми з мелоксикамом та екстрактом каштану кінського

Речовина	Кількість
Мелоксикаму	1,0
Екстракту каштану кінського	1,0
Етанолу 96%	10,0
Натрію гідроксиду 0,2 М	15 мл
Пропіленгліколю	20,0
Гліцеролу	5,0 (4,1 мл)
Карбополу-934	0,8
Ніпагіну	0,18
Ніпазолу	0,03
Амоніаку	0,3
Води очищеної	до 100,0

гліколь, гліцерол, водно-спирто-гліцероловий екстракт каштану кінського. Паралельно готують розчин карбополу-934, додають до нього ніпагін і

ніпазол. Розчини з'єднують та перемішують. Для набуття гелем відповідних структурно-механічних властивостей загущують його розчином амоніаку. Суміш гомогенізують і фасують у туби.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено склад м'якої лікарської форми з мелоксикамом та екстрактом каштану кінського для лікування ревматоїдних захворювань, варикозних патологій, трофічних уражень м'яких тканин.

2. Вивчено адсорбційний спектр розчину мелоксикаму у фосфатному буферному розчині з рН 5,5, у якому виявлено аналітичну смугу поглинання при 363 нм. Розроблено спектрофотометричну методику встановлення концентрації розчинів мелоксикаму, яка була використана для визначення концентрації діалізатів при проведенні біофармацевтичних досліджень вивільнення мелоксикаму з різних мазевих основ.

3. За результатами проведених біофармацевтичних і технологічних досліджень розроблена технологія і складена технологічна схема виготовлення гелю з мелоксикамом та екстрактом каштану кінського.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богачик О., Светличная Н. // Провизор. — 2005. — №5. — С. 18.
2. Воловик Н.В., Ляпунов М.О. // Вісник фармації. — 2001. — №3 (27). — С. 51.
3. Воспаление / Под ред. В.В.Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
4. Державна фармакопея України. — 1-ше вид. — Х.: PIPEP, 2001. — 555 с.
5. Диагностический справочник терапевта. — Мн: Беларусь, 1992. — 668 с.
6. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. — К.: Морион, 1999. — 112 с.
7. Дзяк Г.В. // Лікування та діагностика. — 1997. — №3. — С. 12-16.
8. Berger R.G. // J. Amer. Acad. Orthop. Surg. — 1994. — Vol. 2, №5. — P. 255-260.
9. Brooks P.M., Day R.O. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 1716-1725.
10. Hawkey C.J. // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 221. — P. 23-24.
11. Lipsky P.E. // APLAR J. Rheumat. — 1997. — Vol. 1. — P. 69-72.
12. Mizushima Y. // Drugs Exp. and Clin. Res. — 1987. — Vol. 13, №11. — P. 689-694.
13. Seibert K., Zhang Y., Leahy K. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 12013-12017.
14. Spocner D.F. // Manufact. Chemist. — 1985. — Vol. 56, №5. — P. 71-75.
15. Vane J.R., Botting R.M. // Inflamm. Res. — 1995. — Vol. 44. — P. 1-10.
16. Verbeeck R.K., Blackburn J.L., Loewen R. // Clin. Pharmacokinet. — 1983. — Vol. 8, №4. — P. 298-331.
17. Winzeler S., Rosenstein B.D. // AAOHN. J. — 1998. — Vol. 46. — P. 253-259.

УДК 615.014.22:615.454.1:615.276

РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С МЕЛОКСИКАМОМ

В.И.Грищенко, В.А.Грудько, А.А.Коломиец

Приведены результаты биофармацевтических исследований высвобождения мелоксикама из разных мазевых основ методом диализа сквозь полупроницаемую мембрану. На основании этих исследований разработан состав и технология мягкой лекарственной формы с мелоксикамом и экстрактом каштана конского — геля на основе карбопола-934 для лечения ревматоидных заболеваний, варикозных патологий, трофических поражений мягких тканей.

UDC 615.014.22:615.454.1:615.276

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION, FORMULATION AND BIOPHARMACEUTICAL INVESTIGATIONS OF THE SOFT MEDICINAL FORM WITH MELOXICAM

V.I.Grytsenko, V.A.Grud'ko, O.O.Kolomiets

The results of the biopharmaceutical investigations of meloxicam release from different ointment bases by the dialysis method through the semi-permeable membrane have been given. On the basis of these investigations the composition and formulation of the soft medicinal form with meloxicam and the Aesculus hippocastanum extract — a gel on the basis of carbopol-934 has been developed for treating rheumatic diseases, varicose pathologies, trophical damages of the soft tissues.