

УДК 615.454.2:615.32:001.891

А.С. КУЦАНЯН, Д.И. ДМИТРИЕВСКИЙ, Н.А. ГЕРБИНА,
соискатель кафедры заводской технологии лекарств; доктор фармацевтических наук, профессор
кафедры заводской технологии лекарств; кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры
заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

ИЗУЧЕНИЕ КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИХ И ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ГЛИФАЗИНОМ

Несмотря на то, что диета, физические упражнения и снижение массы тела остаются важным аспектом в терапии СД 2 типа, в большинстве случаев достижение оптимального гликемического состояния невозможно без применения лекарственных средств [3].

АННОТАЦИЯ

Для обоснования рациональной технологии приготовления суппозиторий с растительной субстанцией глифазин для лечения сахарного диабета 2 типа с помощью методов микроскопического и ситового анализа определены форма и размер частиц исходной субстанции, а также основная ее фракция. Обоснован оптимальный способ введения субстанции в суппозиторную основу. На основании термогравиметрического анализа определена максимально допустимая температура нагревания суппозиторной массы и доказано отсутствие взаимодействия между БАВ глифазины и компонентами основы

Ключевые слова: суппозитории, сахарный диабет, глифазин, микроскопия, термогравиметрический анализ.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) на основании пандемического характера его распространения признан глобальной медико-социальной проблемой XXI века. По данным ВОЗ, в последние десятилетия число больных СД (среди которых 95% страдают СД 2 типа) удваи-

вается каждые 10 лет и уже превысило 200 млн человек [1].

Сахарный диабет 2 типа характеризуется метаболическими нарушениями, которые являются следствием взаимодействия различных факторов и обусловлены двумя основными дефектами: пониженной секрецией инсулина в поджелудочной железе и развившейся резистентностью к действию инсулина в различных тканях (мышцы, жировая клетчатка, печень и прочее), что приводит к ухудшению утилизации глюкозы [2].

За последние десятилетия число пероральных антигипергликемических препаратов возросло в несколько раз, что с одной стороны расширило терапевтические возможности, а с другой – усложнило выбор лекарственного препарата. Другой важной особенностью является тот факт, что в абсолютном большинстве данные лекарственные препараты являются продуктами химического синтеза с возникающими вследствие этого многочисленными ограничениями [4]. Альтернативный путь, привлекающий в последнее время все больший интерес специалистов, это создание лекарственных и профилактических противодиабетических средств на базе использования растительного сырья [5,6].

В Национальном фармацевтическом университете Украины (г. Харьков) из травы фасоли обыкновенной и фасоли золотистой получен комплексный препарат «Глифазин», обладающий гипогликемической активностью. С использованием данной растительной субстанции разрабатываются лекарственные препараты для перорального и ректального применения [2,7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение фракционного состава, кристаллографических и термогравиметрических свойств субстанции глифазин и суппозиторий на гидрофильной (полиэтиленоксидной основе) для обоснования технологии их производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фракционный состав порошка глифафина исследовали методом ситового анализа [8]. Кристаллографические свойства субстанции изучали методом оптической микроскопии и микрофотосъемки с использованием микроскопа Kruss MBL 2100 (Германия) с окуляр-микрометром, при увеличении в 150 раз. Исследованиям подвергали исходный порошок глифафина, измельченный в чистом виде, и его суспензию в полиэтиленоксиде – 400. Термогравиметрический анализ [8] проводили на дериватографе Q-1000 системы Ф. ПАУЛИК, И. ПАУЛИК, Л. ЭРДЕЙ с платино-платинородиевой термопарой при нагревании исследуемых образцов в керамических тиглях в диапазоне температур 20-250°С. Эталонном служил прокаленный оксид алюминия. Масса образцов равнялась 50 мг. Записывали кривые Т (изменение температуры), ТГ (изменение массы), ДТА (дифференциальная кривая регистрации тепловых эффектов), ДТГ (дифференциальная кривая изменения массы). Термогравиметрическому анализу подвергали субстанцию глифафин, суппозиторную основу (сплав полиэтиленоксида 1500 и 400 в соотношении 95:5) и суппозитории с глифафином.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного микроскопического исследования исходного порошка глифафина установлено, что данная субстанция имеет полидисперсный состав (рисунок 1). Как видно из рисунка 1, размер частичек колеблется от 0,1 до 1,2 мкм, что свидетельствует о его принадлежности к мелкодисперсным порошкам [8].

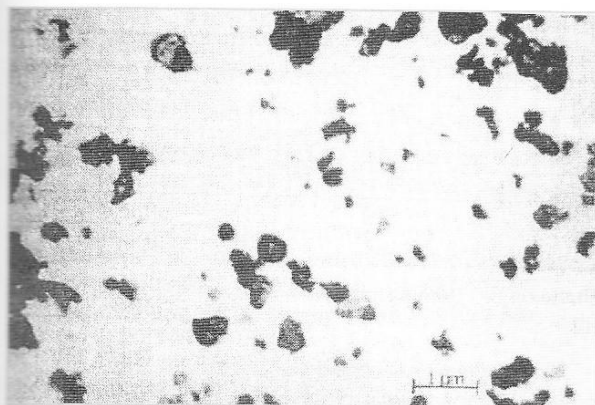


Рисунок 1 – Частицы порошка глифафина

Исследование фракционного состава методом ситового анализа (рисунок 2) позволяет сделать вывод, что основную фракцию составляют агломераты размером 0,2 мм – 62%. Эти данные можно объяснить способностью частичек порошка к агломерации под действием электростатических сил, что свидетельствует о необходимости предварительного измельче-

ния субстанции при ее введении в основу, в том числе – в присутствии жидкости, препятствующей слипанию мелких частиц.

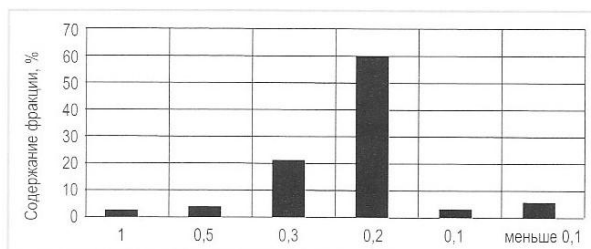


Рисунок 2 – Фракционный состав порошка глифафина

Это было подтверждено при микроскопическом изучении измельченной субстанции глифафина в полиэтиленоксиде-400. Преобладающей фракцией в данном случае были частицы размером до 60 мкм. При этом незначительное количество глифафина, который является комплексным препаратом, находилось в растворенном состоянии, о чем свидетельствовал цвет полученной дисперсии. Поэтому при изготовлении суппозитория глифафин необходимо сначала измельчать в сухом виде, а затем – в присутствии полиэтиленоксида-400, что будет способствовать его частичному растворению в данной жидкости и равномерному распределению в основе.

С целью обоснования рациональной технологии изготовления суппозитория нами проведено исследование температуры разложения глифафина и суппозиторной основы. Эти данные позволяют выбирать оптимальный температурный режим изготовления суппозиторной основы и введения действующей субстанции (глифафин) в ее состав без разрушения составляющих биологически активных веществ (БАВ), а также потери фармакологической активности [9]. Дериватограммы исследуемых образцов приведены на рисунках 3, 4, 5.

Проведенные исследования свидетельствуют, что субстанция глифафина (рисунок 3) не претерпевает каких-либо изменений при её нагревании до температуры 60° С: тепловые эффекты и потеря в массе не регистрируются. При дальнейшем повышении температуры регистрируется потеря в массе: при 80° С она составляет почти 2,0%, при температуре 100° С – около 4,2% субстанции. При температуре 140° С потеря в массе составляет 5,6%, что близко к влагосодержанию субстанции. Данные процессы сопровождаются нечеткими эндозффектами, что свидетельствует о том, что в данном интервале температур происходит удаление влаги из порошка без разрушения его структур [10]. Таким образом, на основании проведенного исследования доказано, что субстанция глифафина является относительно термостойким продуктом, который не меняет химической структуры при нагревании до 140° С. Дериватограмма суппозиторной основы представлена на рисунке 4.

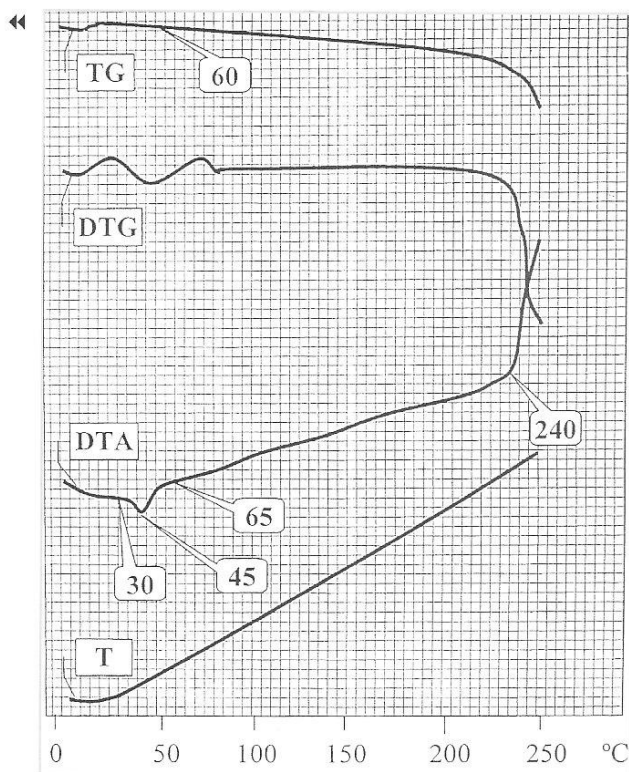


Рисунок 3 – Дериватограмма глифази́на

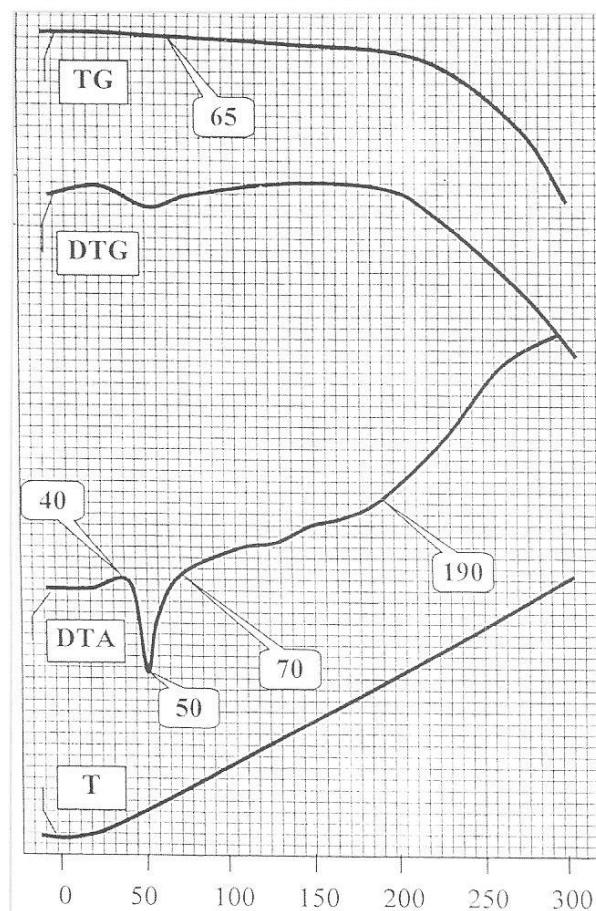


Рисунок 4 – Дериватограмма суппозиторной основы

Процесс плавления основы начинается при температуре 50° С. Незначительная потеря в массе сопровождается вялыми эндозффектами в интервале 70-130° С, являясь следствием испарения влаги. Процесс разложения основы начинается при температуре 170° С и медленно протекает до температуры 250° С. Данный процесс сопровождается выделением тепла (экзоэффект).

Исследуемые суппозитории являются дисперсией субстанции глифази́на в суппозиторной основе. Процесс разложения суппозитория (рисунок 5) происходит в две стадии. Первая стадия (температура 60-160° С) характеризуется потерей массы и сопровождается эндозффектами. Это может быть результатом испарения в ней влаги и других летучих компонентов. Второй этап (180-250° С) характеризуется вялотекущей деструкцией и сопровождается экзотермическими эффектами и выделением окрашенных паров.

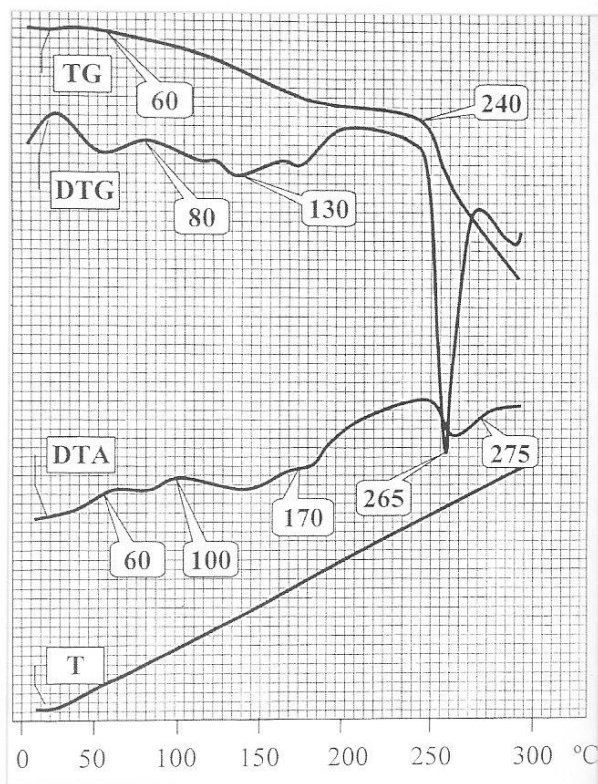


Рисунок 5 – Дериватограмма суппозитория с глифази́ном

По результатам термогравиметрического исследования установлено, что субстанция глифази́н и суппозиторная основа являются термостабильными в рабочих условиях производства суппозитория. Процесс плавления суппозиторной основы, введение в неё субстанции глифази́н необходимо проводить при температуре не выше 70° С в связи с возможной потерей массы за счет испарения. Термические эффекты образцов имеют сходный характер как в индивидуальных веществах (глифази́н и полиэтиленоксид), так и в готовых суппозиториях, на основании чего можно

утверждать об отсутствии химического взаимодействия между компонентами лекарственного средства.

ВЫВОДЫ

1. Проведенными микроскопическими исследованиями определены форма и размер частиц порошка растительной субстанции глифазин, основную фракцию которой (62%) составляют агрегаты размером 0,2 мм, на основании чего обоснована рациональная технология ее введения в состав суппозитория.

2. В результате проведенных термогравиметрических исследований суппозитория, а также отдельных компонентов определена максимально допустимая температура их нагревания (60° С). На основании анализа полученных дериватограмм доказано отсутствие взаимодействия между БАВ глифазины и компонентами основы.

ТҮЙІНДЕМЕ

А.С. КУЦАНЫЯН, Д.І. ДМИТРИЕВСКИЙ, Н.А. ГЕРБИНА, дәрілердің зауыттық технологиялары кафедрасының ізденушісі; фармацевтика ғылымдарының докторы, дәрілердің зауыттық технологиялары кафедрасының профессоры; фармацевтика ғылымдарының кандидаты, дәрілердің зауыттық технологиялары кафедрасының көмекшісі, Ұлттық фармацевтикалық университет, Харьков қ., Украина

ГЛИФАЗИН ҚОСЫЛҒАН РЕКТАЛДІ СУППОЗИТОРИЙЛЕРДІҢ КРИСТАЛЛОГРАФИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ТЕРМОГРАВИМЕТРИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІН ЗЕРТТЕУ

Микроскопиялық және елеуістік талдау әдісінің көмегімен қант диабетінің 2 түрін емдеуге арналған глифазин өсімдік субстанциясы қосылған суппозиторийлерді дайындаудың ұтымды технологиясын дә-

лелдеу үшін бастапқы субстанциялы бөлшектердің формалары мен мөлшері, сонымен қатар оның негізгі фракциясы анықталды. Суппозиториялық негізге субстанция енгізудің оңтайлы әдісі дәлелденді. Термогравиметриялық талдаудың негізінде суппозиториялық массаның ең жоғарғы ұйғарынды жылыту температурасы анықталып, глифазин ББЗ (биологиялық белсенді зат) мен негіздің компоненттері арасындағы өзара әсер етушіліктің жоқтығы дәлелденді.

Түйін сөздер: суппозиторийлер, қант диабеті, глифазин, микроскопия, термогравиметриялық талдау.

SUMMARY

A.S. KUTSANYAN, D.I. DMITRIEVSKIY, N.A. GERBINA, An applicant of Industrial technology of drugs department; Doctor of pharmacy, professor of Industrial technology of drugs department; PhD, assistant of Industrial technology of drugs department, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

THE STUDY OF THE CRYSTALLOGRAPHIC AND THERMOGRAVIMETRIC PROPERTIES OF RECTAL SUPPOSITORIES WITH GLIFAZIN

To develop the rational technology of preparing suppositories with herbal substances Glifazin for the treatment of type 2 diabetes, the shape and size of the particles of the original substance and its main fraction were determined using the methods of microscopic and sieve analysis. The optimum method for incorporation of substances into suppository base was proved. On the basis of thermogravimetric analysis, the maximum allowable temperature for the heating of suppository mass was determined and the absence of interactions between Glifazin and suppository base were proved.

Key words: suppositories, type 2 diabetes, glifazin, microscopic analysis, thermogravimetric analysis. ■

Литература:

1. Global prevalence of diabetes extrimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green et al. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, №5. – P. 1047-1053.
2. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу / В.П. Черних, Л.М. Малоштан, Н.І. Горбенко та ін. – Х.: Бурунік, 2010. – 208 с.
3. Сергієнко О.О. Діабетичні нейропатії: сучасний погляд на проблему / О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов // Журнал академії медичних наук України. – 2002. – Т.8. – С. 487-506.
4. Мерзлікін С.І. Пероральні цукрознижувачі засоби: досягнення та сучасні аспекти розробки / С.І. Мерзлікін, В.П. Черних // Фізіологічно активні речовини. – 2001. – № 2(32). – С. 4-10.
5. Перспективність фітопрепаратів при ліченні сахарного діабета / Л.Н. Малоштан, І.Л. Дикий, В.І. Дихтярев и др. // Препринт. – Харьков, 1994. – 68 с.
6. Гіпоглікемічна активність флавоноїдів / В.М. Ковальов, М.Ф. Комісаренко, Л.Д. Халеева та ін. // Фармац. журнал. – 1985. – №1. – С. 51-54.
7. Патент на корисну модель № 29740 Україна, МПК (2006) А61К 36/00, А61К 9/20. Гіпоглікемічний засіб у формі ректальних супозиторіїв / А.С. Куцанян, С.В. Ковальов, О.Г. Ситник, Д.І. Дмитрієвський, В.М. Ковальов. – № 11 2007 10734; заявл. 28.09.2007; опубл. 21.01.2008. – Бюл. №2. – 4 с.
8. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
9. Дмитрієвський Д.І. Температурний фактор та його обґрунтування при розробці супозиторіїв з гліфазином / Д.І. Дмитрієвський, А.С. Куцанян // Фармація України: погляд у майбутнє: матер. VII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 15-17 вересня 2010. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – Т.1. – С. 471-472.
10. James W. Robinson, George M. Frame. Undergraduate instrumental analysis. – CRC Press., 2005. – 1079 p.