

А.П. Лисянская, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин

РАЗРАБОТКА И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: еналаприлу малеат, ПАВ, вивільнення, фармацевтична доступність.

Ключевые слова: эналаприла малеат, ПАВ, высвобождаемость, фармацевтическая доступность.

Key words: enalapril maleate, surfactants, release, pharmaceutical availability.

У результаті біофармацевтичного вивчення супозиторіїв з еналаприлу малеатом встановлено, що концентрація твіну-80 у кількості 2% від маси супозиторіїв забезпечує оптимальний рівень вивільнення діючої речовини з ректальної лікарської форми. При фармакодинамічних дослідженнях ректальної лікарської форми еналаприлу малеату встановлено параметри її фармацевтичної доступності – константа швидкості вивільнення ($0,052 \text{ хв}^{-1}$) й період напіввивільнення лікарської речовини із супозиторіїв (13,3 хв), що дозволяють прогнозувати терапевтичну цінність цього антигіпертензивного фармакотерапевтичного засобу.

В результате биофармацевтического изучения суппозиториев с эналаприла малеатом установлено, что концентрация твина-80 в количестве 2% от массы суппозиториев обеспечивает оптимальный уровень высвобождения действующего вещества из ректальной лекарственной формы. При фармакодинамических исследованиях ректальной лекарственной формы эналаприла малеата установлены параметры ее фармацевтической доступности – константа скорости высвобождения ($0,052 \text{ мин}^{-1}$) и период полувывсвобождения лекарственного вещества из суппозиториев (13,3 мин), позволяющие прогнозировать терапевтическую ценность этого антигипертензивного фармакотерапевтического средства.

After biopharmaceutical studying of suppositories with enalapril maleate it is established that concentration of twin-80 in amount of 2% from suppositories weight provides an optimum level of release of active substance from rectal dosage form. Pharmacodynamics researches of rectal dosage form of enalapril maleate defined parameters of its pharmaceutical availability - a constant of release rate ($0,052 \text{ min}^{-1}$) and the period of half-release of medicinal substance from suppositories (13,3 min.), allowing to predict therapeutic value of this antihypertensive pharmacotherapeutics remedy.

Артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее распространенным заболеваниям и является наиболее частой хронической патологией, с которой приходится иметь дело докторам общей практики. В соответствии с результатами исследований, ее распространенность в Украине составляет порядка 33% от общей численности населения [1].

Сосудистая система и головной мозг, наряду с сердцем, почками и сетчаткой глаза, являются основными «органами-мишенями» АГ, причем функциональные и органические изменения головного мозга и связанная с ними симптоматика часто занимают основное место в ее клинической картине [2,3]. Ранняя манифестация АГ связана с высокой вероятностью развития цереброваскулярных осложнений в дальнейшем [4,5].

В связи с широкой распространенностью заболевания и серьезными негативными прогнозами для жизни и здоровья пациента в случае отсутствия или ненадлежащей терапии, проблема фармакотерапии АГ является одной из основных задач, стоящих перед современной фармацевтической наукой.

В Украине медико-социальное значение этой проблемы нашло свое отображение в разработке Национальной программы профилактики и терапии артериальной гипертензии и государственной программе «Запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань на 2006–2010 рр.», декларируючих одним из приоритетных направлений развития кардиологии «створення стандартів діагностики і лікування на основі наукових даних, забезпечення ефективної діагностичної, лікувальної, реабілітаційної

допомоги хворим із артеріальною гіпертензією, а також забезпечення населення ефективними антигіпертензивними препаратами за доступними цінами за рахунок розширення вітчизняною промисловістю виробництва сучасних антигіпертензивних лікарських засобів» [6,7].

Использование трансмукозных путей введения антигипертензивных лекарственных веществ (ректальный, буккальный, назальный) в значительной степени увеличивает степень их биологической доступности, снижает уровень и частоту побочных реакций, возникающих при использовании и дает возможность пациентам индивидуально контролировать скорость гипотензивной реакции по уровню артериального давления и субъективным симптомам [8].

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета проводятся исследования по разработке состава и технологии ректальной лекарственной формы ингибитора АПФ – эналаприла малеата. В результате изучения высвобождаемости эналаприла малеата из ректальных лекарственных форм установлена комбинация вспомогательных веществ – основы-носителя (масло какао) и ПАВ (твин-80), обеспечивающих максимальное содержание действующего вещества в диализатах [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Научное обоснование концентрации ПАВ в суппозиториях, изучение фармакодинамики и установление параметров фармацевтической доступности эналаприла малеата в разработанной ректальной лекарственной форме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Суппозитории ректальные с эналаприла малеатом готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко-Креспи (Нижегородский ХФЗ). Концентрация ПАВ (твина-80) составляла 0,5; 1; 2; 3 и 5% от массы суппозитория, содержание эналаприла малеата – 0,025 г в каждом суппозитории.

Исследования по научному обоснованию концентрации ПАВ в суппозиториях проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [10]. В качестве параметра оптимизации избрали высвобождаемость эналаприла малеата из суппозитория, как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение эналаприла малеата из суппозитория проводили на приборе АК-1 («качающаяся корзинка») с использованием свежепрепарированной и отмытой в изотоническом растворе прямой кишки крысы [11]. Диализной средой выбран буферный раствор с pH=7,2, что соответствует кислотности нижеампулярных отделов прямой кишки [12], температура диализной среды составляла $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Концентрацию высвободившегося через 30 минут эналаприла малеата устанавливали спектрофотометрически [13].

Изучение фармакодинамики эналаприла малеата проводили также методом диализа через прямую кишку крысы. Концентрацию эналаприла малеата устанавливали через 5; 10; 15; 20; 25; 30 и 45 мин от начала диализа. На основании полученных данных рассчитывали константу скорости высвобождения и период полувывысвобождения эналаприла малеата, как основных фармакодинамических параметров, из суппозитория ректальных [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Матрица планирования и результаты определения концентрации высвободившегося эналаприла малеата из суппозитория с различным содержанием ПАВ (твина-80) через 30 минут представлены в *табл. 1*.

Таблица 1

Матрица планирования и результаты определения концентрации (%) высвободившегося эналаприла малеата из суппозитория (интервал 30 минут) с различным содержанием твина-80

| Концентрация твина-80, % | Количество высвободившегося в диализат эналаприла малеата, % | Сумма |
|--------------------------|--|--------|
| 0,5 | 73,5 | 227 |
| | 78,9 | |
| | 74,6 | |
| 1 | 87,35 | 257,77 |
| | 84,94 | |
| | 85,48 | |
| 2 | 95,6 | 287,04 |
| | 95,8 | |
| | 95,64 | |
| 3 | 96,38 | 286,03 |
| | 94,58 | |
| | 95,07 | |
| 5 | 72,89 | 224,43 |
| | 76,5 | |
| | 75,04 | |
| Общая сумма | 1282,27 | |

В *таблице 2* представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Таблица 2

Дисперсионный анализ результатов определения высвобождения эналаприла малеата из суппозитория ректальных, в зависимости от концентрации ПАВ (твина-80)

| Источник изменчивости | Число степеней свободы | Сумма квадратов | Средний квадрат | F _{эмп.} | F _{табл.} |
|----------------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Концентрация ПАВ в суппозиториях | 4 | 1235,01 | 308,752 | 110,78 | 3,5 |
| Ошибка | 10 | 27,87 | 2,787 | | |
| Общая сумма | 14 | 1262,88 | | | |

Дисперсионный анализ результатов показал значительное влияние концентрации ПАВ на высвобождаемость эналаприла малеата из суппозиторных композиций. Проведена проверка различия средних значений результатов высвобождения эналаприла малеата с помощью множественного рангового критерия Дункана [10]. При этом установлено, что по влиянию концентрации твина-80 на интенсивность высвобождения эналаприла малеата их можно расположить в следующий ряд предпочтительности:

$$2\% (3\%) > 1\% > 0,5\% (5\%)$$

Исходя из отсутствия статистических различий между высвобождением эналаприла малеата из ректальных суппозитория с содержанием 2% и 3% твина-80 от массы суппозитория, для последующего изучения отобрана концентрация поверхностно-активного вещества 2%.

Результаты определения фармакодинамики суппозитория ректальных с эналаприла малеата на основе масла какао с добавлением 2% твина-80 от массы суппозитория приведены на *рис. 1*.

Динамика высвобождения ЭМ из суппозитория, 25 мг в 1 суп

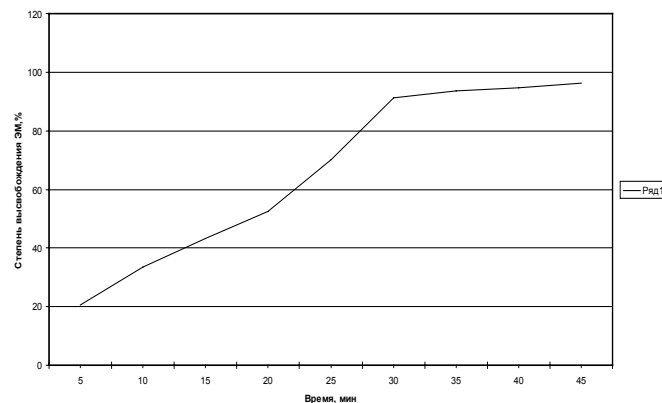


Рис. 1. Динамика высвобождения эналаприла малеата из суппозитория ректальных на основе масла какао с добавлением 2% твина-80.

Рассчитанная константа скорости высвобождения эналаприла малеата из суппозитория ректальных составляет $0,052 \text{ мин}^{-1}$, а период полувывысвобождения – 13,3 мин.

Полученные результаты подтверждают целесообразность



доклинического изучения разработанной суппозиторной композиции с эналаприла малеатом и позволяют прогнозировать ее высокую клиническую ценность.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного биофармацевтического изучения суппозиториев с эналаприла малеатом установлено, что концентрация твина-80 в количестве 2% от массы суппозиториев обеспечивает оптимальный уровень высвобождения действующего вещества из ректальной лекарственной формы.

2. При проведении фармакодинамических исследований ректальной лекарственной формы эналаприла малеата установлены параметры ее фармацевтической доступности – константа скорости высвобождения и период полувыведения лекарственного вещества из суппозиториев, позволяющие прогнозировать терапевтическую ценность этого антигипертензивного фармакотерапевтического средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України / І.М. Горбась // Здоров'я України.– 2008. – №6. – С. 30–31.
2. Поливода С.Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни / Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черепок А.А. – К.: Четверта хвиля, 2005. – 800 с.
3. Mayor S. Targeting cardiovascular complications / S. Mayor // Lancet Oncol.– 2006. – Vol. 7, №2.– P. 282–285.
4. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику / Ю.М. Сіренко // Практична ангіологія. – 2005. – №1. – С. 62–67.
5. Relationship of cardiac hypertrophy and diastolic dysfunction assessed by echocardiography with atherosclerosis in retinal arteries in hypertensive patients / H. Masugata, S. Senda, J. Hoshikawa [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2008. – Vol. 30 (7).– P. 520–529.
6. Коваленко В.М. Сердечно-сосудистые и сосудисто-мозговые заболевания: медико-социальные и методологические направления формирования национальной стратегии профилактики и лечения осложнений / В.М. Коваленко // Тези доп. III Міжнар. конгр. «Ліки та життя» – К., 2006. – С. 26.
7. Сіренко Ю.М. Стратегія лікування хворих на ускладнену артеріальну гіпертензію. Стратифікація ризику та упередження основних серцево-судинних захворювань / Ю.М. Сіренко – К., 2004. – С. 22–33.
8. Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / І.Л. Кечин. – К., 2003. – 41 с.
9. Лисянська Г.П. Вплив допоміжних речовин на біофармацевтичні властивості супозиторіїв з еналаприлу малеатом / Г.П. Лисянська, В.В. Гладьшев, І.Л. Кечин // Медична хімія. – 2010. – Т. 14, №4. – С. 42–45.
10. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин, С.М. Махкамов. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
11. Дуева О.В. Биофармацевтическое обоснование состава и технологии лекарственных форм с тиотриазалином: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / О.В. Дуева. – Харьков, 1987. – 24 с.
12. Чуркин И.А. Применение прицельной эндоскопической рН-метрии для оценки функционального состояния слизистой прямой и сигмовидной ободочной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 03.00.13 «Физиология». – Томск, 2002. – 23 с.
13. Lokesh B.V.S. New dissolution method for the evaluation of enalapril maleate tablets using 7.2 phosphate buffer in vitro and determination of its content by validated UV spectrophotometric method / B.V.S. Lokesh, Naidu S. Raghava // JASA. – 2007. – №2. – P. 34–37.
14. Гладьшев В.В. Разработка технологии и исследование мягких лекарственных форм противомикотического действия с мебетизолом: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Гладьшев Виталий Валентинович. – Запорожье, 1987. – 135 с.

Сведения об авторах:

Лисянская А.П., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Гладьшев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Кечин И.Л., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-1 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Гладьшев Виталий Валентинович. 69095, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26.

Тел.: (097) 353 91 31.

E-mail: gladishevvv@gmail.com