

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

Шаповалов Валерій Володимирович — доктор фармацевтичних наук, професор, начальник відділу фармації Управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації. Адреса: м. Харків, майдан Свободи, буд. 5.

УДК 615.454.25

ТЕОРЕТИКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ СУПОЗИТОРІЇВ

З. В. Малецька, Л. Л. Давтян, В. А. Загорій

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ

Резюме. Супозиторна основи відіграє ключову роль у створенні нового лікарського засобу, оскільки вона забезпечує таку технологію виробництва, яка максимально відповідає фізико-хімічним властивостям активно фармацевтичних інгредієнтів та забезпечує їх вивільнення у місце розчинення та всмоктування.

Враховуючи те, що одним із першочергових медико-біологічних вимог до лікарського засобу у формі супозиторіїв є відсутність місцево подразнювальної дії, вивчена осмотична активність ряду супозиторних основ. Доведено, що помірною осмотичною активністю (до 98 %) володіють гідрофобні(основи 1 — 4)та гідрофільні(основи 6,7) супозиторні основи.

На основі експериментального дослідження обрані зразки гідрофобних (1 — 4) та гідрофільних (6, 7) супозиторних основ, які проявляють помірну осмотичну активність.

Перспективою даного дослідження є вивчення кінетики вивільнення активних речовин в залежності від способу їх введення до обраних супозиторних основ.

Ключові слова: осмотична активність, супозиторні основи, допоміжні речовини.

Вступ. Одним із важливих проблем охорони здоров'я на теперішній час є терапія проктологічних захворювань: проктити, геморой, анальні тріщини та ін.

За даними В. А. Врублевського та Ю. В. Дульцева [1, с. 113] захворювання прямої та товстої відділів кишківника становлять 38,2 % дорослого населення від всіх проктологічних хвороб. Провідне місце займають геморой — 41,4 %; проктит — 33,7 %; хронічний коліт — 15,0 %;анальні тріщини —10,0 %; доброякісні пухлини —7,6 %.

Характерними симптомами проктологічних захворювань є біль, кровотеча, спазм, запалення та інші. Лікування останніх потребує комплексного підходу, а саме використання лікарських засобів (ЛЗ), які містять комбінацію активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з різною фармакологічною активністю, що забезпечують терапевтичну дію на основні ланки патологічного процесу. Найбільш широке застосування отримали ЛЗ у формі супозиторіїв. Це зумовлено їх перевагами перед іншими лікарськими формами (ЛФ)[2, с. 36, 3, с. 9–12].

Істотний вплив на процес вивільнення АФІ із ЛЗ має основа — носій лікарської речовини. До супозиторних основ виносяться наступні медико-біологічні вимоги: здатність різко переходити від твердого стану до рідини, обминувши стадію розм'якшення — мазеподібну стадію; забезпечення максимального контакту між АФІ і слизовою; відсутність подразнюючої дії; легке вивільнення АФІ тощо.

Згідно даних літератури [4, с. 26 – 29], абсорбція лікарських речовин в прямій кишці основана на явищах дифузії, осмосу і фільтрації. Оболонка, що відділяє просвіт прямої кишки від крові, в першу чергу проникна для недисоційованих молекул речовини.

Одним із ключових чинників, що сприяє на патологічний процес, є використання АФІ не тільки синтетичної природи (преднізолону капронат, гідрокортизону ацетат, трибенозид, фенілефринугідрохлорид, буфексамак та ін.), але й засобів рослинного походження (екстракти рослинної сировини). Методологічно та науковою основою створення таких ЛЗ є наявність в них біологічно активних речовин (БАР), що сприяє підсиленню фармакологічної дії АФІ синтетичної природи [5, с. 38].

На основі вищевикладеного, актуальним є дослідження, пов'язані з вибором допоміжних речовин для розробки складу та технології ЛЗ у формі супозиторіїв на основі стандартизованих субстанцій рослинного походження та синтетичними АФІ.

Метою роботи є вивчення впливу допоміжних речовин на осмотичну активність супозиторних основ.

Матеріали та методи дослідження. Осмотичні властивості супозиторіїв визначали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Діалізатор складається з діалізної камери та внутрішнього циліндра, дном якого є напівпроникна мембрана — целофанова плівка (Черкаський завод хімічного волокна, целофан марки В-8079, товщина набряклої плівки $45 \pm 0,4$ мкм, ступінь набрякання $125 \pm 2,2$, ступінь пористості $6,25$ г/мл).

Необхідну кількість супозиторної основи вміщували у випарну чашку і розплавляли на водяній бані при температурі 45°C . У попередньо зважений внутрішній циліндр відважували 1 г розплаву, рівномірним шаром розподіляли по поверхні напівпроникної мембрани

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

площею 2000 мм² і охолоджували до температури 37 ± 1 °С. В діалізаційну камеру вміщували 70 мл ізотонічного розчину натрію хлориду та внутрішній циліндр з досліджуваним зразком, наносили позначку рівня рідини і встановлювали камеру в термостат.

Через рівні проміжки часу внутрішній циліндр виймали з діалізаційної камери, обережно, за допомогою фільтрувального паперу просушували зовнішню поверхню і визначали масу циліндра. Дослідження проводили протягом 24 год. Після кожного зважування об'єм ізотонічного розчину в діалізаційній камері доводили до позначки. За різницею між отриманим і попереднім результатом визначали кількість поглинутої рідини. З метою створення умов подібних до перебігу патологічного процесу, дослідження проводили при температурі 36,4±0,3 °С. Температуру підтримували за допомогою термостату ТС-80М-2. Зважування проводили на терезах Т-500 М з точністю до 0,01 г.

Модельні зразки супозиторних основ наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Склад модельних супозиторних основ

№ зразку	Тип супозиторної основи	Допоміжні речовини, та їх вміст в основі, %	
1.	Гідрофобна	Твердий жир	100
2.		ВітепсолW 35	100
3.		ВітепсолН 35	100
4.		Вітепсол Е 75	100
5.	Гідрофільна	ПЕО-1500	95
6.		ПЕО-400	5
		Проксанол-268	55
7.		Емульгатор № 1	40
		Желатин	5
		Гліцерин	12,5
8.		Вода	25,0
		ПЕО-400	62,5
		ПЕО-4000	60
9.		ПЕО-1500	20
	ПЕО-4000	20	
10.	ПЕО-400	60	
	ПЕО-1500	40	

Результати. Результати дослідження осмотичної активності супозиторних основ наведено на рис. 1 та рис. 2.

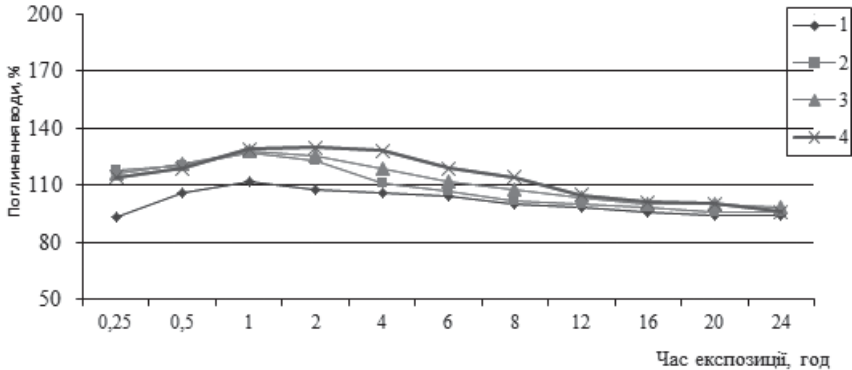


Рис. 1. Осмотична активність гідрофобних супозиторних основ 1–4

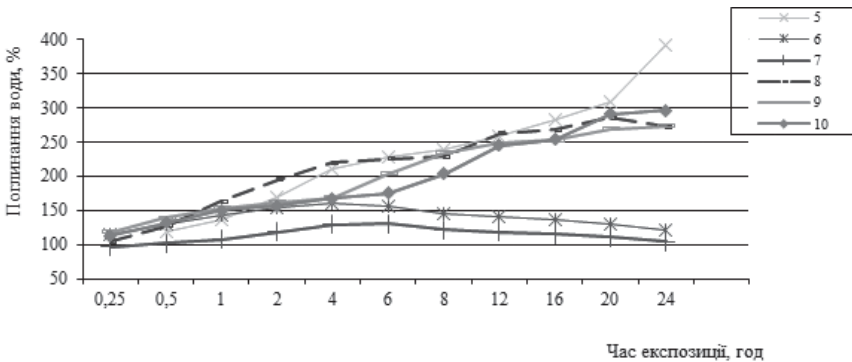


Рис. 2. Осмотична активність гідрофільних супозиторних основ 5–10

Серед 4 зразків гідрофобних супозиторних основ, 3 зразки є представниками Witepsol. Супозиторні основи Witepsol — це тверді тригліцериди, що отримують шляхом прямої етерифікації гліцерина сумішшю насичених жирних кислот (переважає лауринова кислота) внаслідок чого дані основи володіють заданою температурою плавлення, полярністю (гідроксильне число) і консистенцією. Для отримання продуктів зі спеціальними властивостями в склад також вводять емульгатори та воски фармакопейної якості.

Witepsol H 35 — суміш твердих жирів з низьким гідроксильним числом. До складу основи входять тригліцериди, не більше 15 % дигліцеридів і не більше 1 % моногліцеридів. Характеризується коротким розривом між температурами плавлення і кристалізацією. Не рекомендують різке охолодження у зв'язку із можливістю хрупкістю

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

супозиторій. Температура плавлення супозиторій приготовлених на основі Witepsol H 35 складає 33,5 — 35,5 С, гідроксильне число (мг КОН/г) макс. 3.

Witepsol W 35 — суміш твердих жирів з високим гідроксильним числом. До складу основи входять тригліцериди (65 — 80 %), дигліцериди (10 — 35 %) і моногліцериди (1 - 5 %). Характеризуються великим розривом між температурою плавлення і кристалізації, менш чутливі до різкого охолодження. Завдяки наявності у складі основи неповних гліцеридів затримується осадження твердих частинок, покращується абсорбція активних компонентів.

Температура плавлення супозиторій приготовлених на основі WitepsolW 35 складає 33,5 — 35,5 С, гідроксильне число (мг КОН/г) 40 — 50.

Witepsol E 76 — суміш твердих жирів з температурою плавлення вище температури тіла людини. Супозиторні основи підвищують температуру плавлення рецептур, до складу яких входять низько плавкі інгредієнти.

Температура плавлення супозиторій приготовлених на основі Witepsol E 76 складає 37,0 — 39,0 С, гідроксильне число (мг КОН/г) 30 — 40[6].

Як видно з рис. 1, осмотична активність гідрофобних основ є помірною та через 24 год експерименту складала: 1 основа 95 %, 2 основа — 96 %, 3 основа 98 %, 4 — основа 96 %. В ряду гідрофобних основ їх можна розміщувати в наступній послідовності: 3>4; 2 >1.

Як видно з рис. 2, гідрофільні зразки супозиторних основ проявляють високий показник осмотичної активності у порівнянні із гідрофобними основами.

Осмотична активність гідрофільних основ є високою протягом всього часу експерименту: 5 основа — 391 %, 6 основа — 121 %, 7 основа 106 %, 8 —основа 272 %, 9 основа — 274 %, 10 — 297 %. В ряду гідрофільних основ їх можна розміщувати в наступній послідовності: 5≥10>9>8>6>7.

Високий показник осмотичної активності (гіперосмолярний ефект) проявляється місцевоподразнювальною дією у місці введення, що є недопустимим при розробці лікарських форм для ректального застосування.

Висновок. На основі експериментального дослідження обрані зразки гідрофобних (1 — 4) та гідрофільних (6, 7) супозиторних основ, які проявляють помірну осмотичну активність.

Перспективою даного дослідження є вивчення кінетики вивільнення активних речовин в залежності від способу їх введення до обраних супозиторних основ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дульцев Ю. В., Саламов К. Н. Парапротит. — Медицина, 1981. — 208 с.
2. Краснюк И. И. Фармацевтическая технология: технология лекарственных форм: учеб. для студ. образоват. учреждений сред. проф. образования, обучающихся по специальности 0405 "Фармация" / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Е. Т. Чижова. — М. : Академия, 2004. — 453 с.
3. Астраханова М. М. Суппозитории как лекарственная форма высокой биологической доступности / М. М. Астраханова, В. Ф. Охотникова // Вопросы биол., мед. и фармац. химии. — 2010. — № 6. — С. 9–12.
4. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиториев / Е. П. Безуглая, А. Г. Фадейкина, А. А. Лыскобылка [и др.] // Фармаком. — 1999. — № 1. — С. 26–29.
5. Харкевич Д. А. Фармакологія. Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. — Москва, Вид. дім «ГЕОТА-МЕД». — 2001.
6. [Электронный ресурс] : <http://www.pharmacompass.com>

**Теоретико-экспериментальное обоснование
выбора вспомогательных веществ
для суппозиториев**

З. В. Малецкая, Л. Л. Давтян, В. А. Загорий

**Национальная медицинская академия последиplomного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев**

Резюме. Суппозиторная основа играет ключевую роль в создании нового лекарственного средства, поскольку она обеспечивает такую технологию производства, которая максимально соответствует физико-химическим свойствам активных фармацевтических ингредиентов и обеспечивает их высвобождения в место растворения и всасывания.

Учитывая то, что одним из первоочередных медико-биологических требований к лекарственному средству в форме суппозиториев является отсутствие местно раздражающего действия, изучена осмотическая активность ряда суппозиторных основ. Установлено, что умеренной осмотической активностью (до 98 %) обладают гидрофобные (основы 1 — 4) и гидрофильные (основы 6, 7) суппозиторные основы.

На основе экспериментального исследования выбраны образцы гидрофобных (1 — 4) и гидрофильных (6, 7) суппозиторных основ, проявляющие умеренной осмотической активностью.

Перспективой данного исследования является изучение кинетики высвобождения активных веществ в зависимости от способа их введения в состав выбранных суппозиторных основ.

Ключевые слова: осмотическая активность, суппозиторные основы, вспомогательные вещества.

**Theoretical-experimental grounds for the choice
of supplementary substances for suppliers**

Z. V. Maletska, L. L. Davtian, V. A. Zagoriy

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Resume. Suppository bases play a key role in the creation of new drug because it provides the manufacturing technology that best meets the physical and chemical properties of active pharmaceutical ingredients and ensure their release into the seat dissolution and absorption.

Given that one of the primary medical and biological requirements of drug in suppository form lack is locally irritating action osmotic activity of some studied suppository bases. Proved that moderate osmotic activity (98 %) have hydrophobic (from 1 — 4) and hydrophilic (basis 6.7) suppository base.

Based on experimental studies selected samples hydrophobic (1–4) and hydrophilic (6, 7) suppository bases, exhibiting moderate osmotic activity.

The prospect of this research is to study the kinetics of release of active substances according to their method of entry to the selected suppository bases.

Key words: osmotic activity, suppository bases, auxiliary substances.

Відомості про авторів:

Малецька Зоряна Володимирівна — кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної технології та біофармації, завідувач сектору моніторингу якості освіти Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Давтян Лена Левонівна — доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Загорій Володимир Антонович — доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК 582.548.25:547.587:543.544.5.068.7

**ВИВЧЕННЯ ФЕНОЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ
В ЛИСТКАХ, КОРЕНЕВИЩАХ ТА КОРЕНЯХ КАННИ
САДОВОЇ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ
РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ**

С. В. Тимофєєва, О. А. Кисличенко, І. О. Журавель

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. В даній роботі представлені результати вивчення фенолкарбонівих кислот в листках, кореневищах та коренях канни садово-