



И.О. Рогачев, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин

Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость нимодипина из ректальных суппозиторий

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: нимодипін, основа-носіє, ПАВ, вивільнення.

Ключевые слова: нимодипин, основа-носитель, ПАВ, высвобождаемость.

Key words: nimodipin, a basis-carrier, surfactants, release.

Проведено дослідження впливу виду основи-носія й поверхнево-активних речовин на вивільнення нимодипіну з ректальних суппозиторіїв. Встановлено, що вид основи-носія й вид поверхнево-активних речовин впливають на вивільнення нимодипіну з ректальних суппозиторіїв. Виявлено, що найбільший вплив на вивільнення нимодипіну з суппозиторіїв ректальних має вид поверхнево-активних речовин. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення нимодипіну з суппозиторіїв ректальних забезпечує композиція поліетиленоксидної основи й моногліцеридів дистильованих.

Проведены исследования влияния вида основы-носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость нимодипина из ректальных суппозиторий. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение нимодипина из ректальных суппозиторий. Выявлено, что наибольшее влияние на высвобождение нимодипина из суппозиторий ректальных оказывает вид поверхностно-активных веществ. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение нимодипина из суппозиторий ректальных обеспечивает композиция полиетиленоксидной основы и моноглицеридов дистиллированных.

Researches of influence of a kind of a basis-carrier and surface-active substances on nimodipin releasing from rectal suppositories are conducted. It is established that the kind of a basis-carrier and a kind of surface-active substances make significant impact on release nimodipin from rectalis suppositories. It is revealed that the greatest influence on nimodipin releasing from rectal suppositories renders a kind of surface-active substances. The dispersive analysis of results of researches has shown that optimum nimodipin releasing from rectal suppositories the composition polyetenoxid provides bases and monoglycerid the distilled.

Нарушения мозгового кровообращения в большинстве развитых стран занимают одно из ведущих мест среди основных причин смертности и инвалидизации населения. В Украине инсульт занимает второе место после кардиоваскулярных заболеваний и первое как причина стойкой утраты трудоспособности. Несмотря на достижения последних лет в области интенсивной терапии, неврологии и фармакологии, летальность от острых нарушений мозгового кровообращения остается крайне высокой. По данным специализированной литературы, частота летальных исходов при ишемическом инсульте варьирует от 12 до 37 %, при кровоизлиянии в мозг (КМ) – от 52 до 82%, при субарахноидальном кровоизлиянии (САК) – от 32 до 64% [1].

Также большое распространение имеют хронические формы цереброваскулярной патологии, регистрируемые в Украине как дисциркуляторная энцефалопатия. Дисциркуляторная энцефалопатия является результатом хронической медленно прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения, приводящей к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и вызывающей нарастающие нарушения функций головного мозга [2].

В настоящее время достигнуты существенные успехи в понимании патогенеза церебральной ишемии. Выявлен сложный каскад биохимических процессов в

центральной нервной системе в результате ишемии. При этом установлена существенная роль ионов кальция в патогенезе ишемического поражения мозга, поскольку в условиях ишемии наблюдается неконтролируемое высвобождение кальция из белковых и фосфолипидных комплексов, поступление его внутрь нервной клетки и ее повреждение. Поэтому, одним из патогенетически обоснованных путей фармакологического воздействия при ишемическом инсульте и других ишемических поражениях мозга является применение препаратов, воздействующих на кальциевые каналы [3].

Из блокаторов кальциевых каналов наибольшее распространение в неврологической практике получил нимодипин, который относится к производным дигидропиридинового ряда и оказывает наиболее выраженное влияние на мозговое кровообращение. Механизм действия нимодипина обусловлен его взаимодействием со специфическими местами связывания потенциал-зависимых медленных кальциевых каналов клеточной мембраны L-типа. Многоцентровые клинические исследования нимодипина в форме пероральных таблеток отмечают существенное снижение количества неудовлетворительных исходов (смерть, вегетативный статус или тяжелая инвалидизация) для пациентов, страдающих острыми нарушениями мозгового кровообращения. Также нимодипин хорошо зарекомендовал

себя в терапии когнитивных расстройств – дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера [4].

На современном фармакотерапевтическом рынке Украины нимодипин представлен в форме таблеток 30 мг импортного («Нимотоп», Германия, «Baueg»; «Нимодипин-ГЕКСАЛ», Швейцария, «Sandoz») и отечественного происхождения («Нимодипин», Борщаговский ХФЗ), также 0,02% раствора для инфузий («Нимотоп», Германия, «Baueg») [5].

Известно, что при пероральном введении много фармакологических препаратов инактивируются ферментами кишечного тракта, даже при использовании липосом, которые защищают субстанцию от разрушения ферментами. Сохраняется проблема химической модификации лекарственного вещества при прохождении через печень (феномен «первого прохождения через печень») [6].

Инфузионное введение нимодипина требует использования инфузوماتов, которых еще недостает в широкой сети лечебных учреждений Украины, делает невозможным амбулаторное применение препарата, тогда как лекарственные формы для аппликационного применения не нуждаются в дополнительном медицинском оборудовании, могут изготавливаться в аптечных учреждениях, и по скорости антигипертензивного действия их эффект приравнивается к внутримышечным инъекциям [7].

Альтернативными путями введения лекарственных препаратов являются трансмукозный путь (интраназальный, сублингвальный, буккальный и ректальный) и трансдермальный.

Кафедрой технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета разработаны состав и технология экстемпорального изготовления пленок буккальных с нимодипином (0,003 г) [8]. Изучение данной лекарственной формы в клинических условиях показало ее перспективность в терапии больных цереб्रोишемической формой артериальной гипертензии [9].

При ректальном введении большая часть лекарственного средства абсорбируется и через нижние геморроидальные вены поступает в системный кровоток, минуя печень, то есть лишь незначительная порция вещества подвергается пресистемному метаболизму. Но, возможно, главным преимуществом этого пути введения препаратов является то, что лекарственные средства не подвергаются влиянию ферментов кишечного тракта. Ректально удобно назначать лекарства детям, людям преклонного возраста, больным после перенесенных операций на органах желудочно-кишечного тракта, пациентам в бессознательном состоянии, при рвоте, непроходимости кишечника [10].

В связи с этим очевидно, что создание оригинальной аппликационной лекарственной формы нимодипина – ректальных суппозиториев, обеспечивающих быстрое наступление фармакологического действия, позволит значительно увеличить биодоступность нимодипина,

снизить уровень побочных реакций от его применения и расширит фармакотерапевтический арсенал отечественных эффективных нейропротективных препаратов.

Свойства, стабильность, биологическая доступность и фармакотерапевтическая эффективность суппозиториев зависят от вида основы, природы вспомогательных веществ, применяемой технологии. Разработка состава и технологии суппозиториев требует научно обоснованного, строго индивидуального подбора указанных факторов [11,12]. Существенное значение при этом имеют методы математического планирования, позволяющие оптимизировать исследовательскую работу [13].

Цель работы

Изучение влияния суппозиторных основ-носителей на высвобождаемость нимодипина из ректальной лекарственной формы.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для ректальной лекарственной формы нимодипина исследовали суппозиторные основы и поверхностно-активные вещества (ПАВ), широко применяемые в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в научной литературе [10–12]. Суппозитории готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко-Креспи. Средняя масса суппозиториев на липофильных основах составила 1,3 г, а на полиэтиленоксидной – 1,6 г. Концентрация ПАВ во всех опытах – 2% от массы суппозиториев, содержание нимодипина – 0,05 г в каждом суппозитории. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [14].

В качестве параметра оптимизации избрали высвобождение нимодипина из суппозиториев как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение нимодипина из суппозиториев изучали методом равновесного диализа по Крувчиньскому [15] при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» по ГОСТ 7730-89. Диализной средой с учетом растворимости нимодипина выбран спирт этиловый. Концентрацию высвободившегося через 15 минут нимодипина устанавливали спектрофотометрически [16].

Результаты и их обсуждение

Матрица планирования эксперимента и результаты определения концентрации нимодипина в диализатах, высвободившегося из суппозиториев ректальных через 15 мин, представлены в *табл. 1*.

При изготовлении суппозиториев на ПЭО-основе нимодипин растворяли в расплаве полиэтиленоксидов при нагревании. В остальные основы его вводили по типу суспензии, тщательно измельчая лекарственное вещество с частью основы и дальнейшим добавлением полученной смеси ко всей расплавленной основе.

Таблица 1

Матрица планирования и результаты определения концентрации (%) высвободившегося нимодипина из суппозиторных композиций (интервал 15 минут)

Фактор А	Фактор В				Сумма
	В ₁	В ₂	В ₃	В ₄	
а ₁	1) 6,12	2) 8,01	3) 6,70	4) 6,15	81,04
	6,18	7,96	6,82	6,15	
	<u>6,12</u>	<u>7,98</u>	<u>6,75</u>	<u>6,10</u>	
	18,42	23,95	20,27	18,4	
а ₂	5) 4,58	6) 21,32	7) 9,16	8) 7,58	129,08
	4,58	21,55	9,22	7,73	
	<u>4,72</u>	<u>21,61</u>	<u>9,30</u>	<u>7,73</u>	
	13,88	64,48	27,68	23,04	
а ₃	9) 3,01	10) 12,31	11) 6,15	12) 3,03	74
	3,15	12,31	6,18	3,15	
	<u>3,15</u>	<u>12,34</u>	<u>6,07</u>	<u>3,15</u>	
	9,31	36,96	18,4	9,33	
а ₄	13) 7,73	14) 30,62	15) 24,47	16) 11,02	222,04
	7,58	30,62	24,61	11,07	
	<u>7,73</u>	<u>30,91</u>	<u>24,61</u>	<u>11,07</u>	
	23,04	92,15	73,69	33,16	
Сумма	64,65	217,54	140,04	83,93	506,16

Примечания: А – суппозиторные основы: а₁ – твердый жир; а₂ – масло какао; а₃ – заводская жировая основа; а₄ – смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1; заводская жировая основа (ЗЖО) – сало растительное (жир гидрогенизированный) – 60%; парафин – 10%; масло какао – 30%; В – ПАВ; в₁ – эмульгатор N1; в₂ – моноглицериды дистиллированные; в₃ – твин-80; в₄ – без эмульгатора.

Таблица 2

Дисперсионный анализ результатов экспериментальных данных по определению высвобождения нимодипина из суппозиторных основ (интервал 15 минут)

Источник изменчивости	Сумма квадратов SS	Число степеней свободы f	Средний квадрат MS	F _{эсп.}	F _{табл.}
Фактор А	1163,11	3	387,7	53847,22	2,9
Фактор В	1175,77	3	391,92	54433,33	2,9
АВ-взаимодействие	570,42	9	63,38	8802,78	2,25
Ошибка	0,23	32	0,0072	-	
Общая сумма	8246,99	47	-	-	

В табл. 2 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, фактор А (вид основы) и фактор В (вид ПАВ) статистически значимо влияют на высвобождаемость нимодипина из суппозитория (F_{эсп.} > F_{табл.}). При этом влияние вида ПАВ несколько более значительно, чем вида основы-носителя. Также статистически значимо взаимодействие между этими фармацевтическими факторами. На основании полученных данных составлен ряд влияния изученных факторов на интенсивность высвобождения нимодипина из суппозиторных композиций: В > А > АхВ.

Проверка различия средних результатов значимых факторов при помощи множественного рангового критерия Дункана [14] позволила построить следующие ряды предпочтительности:

По фактору А (вид основы-носителя)
а₄ ПЭО основа > а₂ масло какао > а₁ твердый жир > а₃ ЗЖО.

По фактору В (вид ПАВ)
в₂ МГД > в₃ Твин 80 > в₄ Без ПАВ > в₁ Эмульгатор №1.

Таким образом, наиболее быстрое высвобождение нимодипина из суппозитория ректальных обеспечивает полиэтиленоксидная основа в композиции с моноглицеридами дистиллированными.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение нимодипина из ректальных суппозитория.

2. Выявлено, что наибольшее влияние на высвобождение нимодипина из суппозитория ректальных оказывает вид поверхностно-активных веществ.

3. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение нимодипина из суппозитория ректальных обеспечивает композиция полиэтиленоксидной основы и моноглицеридов дистиллированных.

Литература

1. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2000. – 328 с.
2. Мирзоян Г.Р. Сравнительное изучение нимодипина при различных ишемических поражениях головного мозга (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Г.Р. Мирзоян. – М., 2004. – 133 с.
3. Патологическое обоснование применения блокаторов кальциевых каналов и нейротрофических средств при остром нарушении кровообращения различного генеза / В.И. Черный, Т.В. Островая, Е.В. Черный [и др.] // Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. – 2005. – Т. 6, №1 (д). – С. 110–113.
4. Черный В.И. Нимодипин в аспекте доказательной медицины / В.И. Черный // Мозговой инсульт и нейропротекция. – 2008. – №3. – С. 38–39.
5. Компендиум 2008 – лекарственные препараты: [в 2 т.] / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2008. – 2270 с.
6. Гилман А.Г. Клиническая фармакология / А.Г. Гилман. – М.: Практика, 2006. – 434 с.
7. The effect of intraoperative continuous nimodipine infusion on cerebral vasospasm during intracranial aneurysm surgery / R.Q. Han, B.G. Wang, S.R. [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2004. – Vol. 22, №42 (24). – P. 1489–1492.
8. Виготовлення плівок букальних з німодипином в умовах аптеки / І.О. Рогачов, І.Л.Кечин, В.В. Гладішев, В.П. Соловйова // Інформ. лист МОЗ України. – 2007. – Вип. 16, №146. – 4 с.
9. Кечин І.Л. Вплив німодипіну в полімерних плівках на циркуляторні й метаболічні порушення в головному мозку при експериментальній гострій гіпертонічній енцефалопатії / І.Л. Кечин // Вісник наукових досліджень. – 1999. – №2. – С. 43–45.
10. Цагареишвили Г.В. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм (ректальные препараты) / Г.В. Цагареишвили, В.А. Головкин, Т.А. Грошовый. – Тбилиси: Мецниереба, 1987. – 263 с.
11. Головкин В.А. Вагинальные лекарственные средства: Особенности разработки, исследования и применения / В.А. Головкин, В.В. Головкин, А.В. Головкин. – Запорожье: РИП «Видавец», 2000. – 271 с.
12. Головкин В.А. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии / В.А. Головкин, В.В. Головкин, Ю.П. Ткаченко. – Запорожье: «Просвіта», 2006. – 140 с.
13. Гладышев В.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: автореф. дисс. ... д-ра фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / В.В. Гладышев. – Пятигорск, 1997. – 34 с.
14. 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.
15. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst. przem. pharm. – 1975. – Т. 23, №3. – С. 284–293.
16. Розробка та валідація методики кількісного визначення німодипіну в субстанції / Ю.В. Бурлака, О.О. Тарханова, С.О. Васюк [та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2011. – №1. – С. 52–54.

Сведения об авторах:

Рогачев И.О., ст. преподаватель каф. медицины катастроф и военной медицины ЗГМУ.

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

Бурлака Б.С., к. мед. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

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

Адрес для переписки:

Гладышев Виталий Валентинович. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Тел.: (097) 353 91 31.

E-mail: gladishevvv@gmail.com