

Орлова Т.В.,  
канд. фармацевт. наук,  
доцент  
Курский государственный  
медицинский  
университет, Россия

Участник конференции  
Национального первенства  
по научной аналитике  
Открытого Европейско-  
Азиатского первенства  
по научной аналитике

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

*Разработка суппозиториев тесно связана с выбором рациональной основы как носителя лекарственных веществ. Суппозиторные основы обеспечивают определенную массу, размер и консистентные свойства данной лекарственной формы. Кроме того, природа и количество вспомогательных веществ являются существенным фармацевтическим фактором, оказывающим влияние на биодоступность лекарственных средств из суппозиториев [4, 5].*

Процесс взаимодействия лекарственного препарата и организма складывается из многих этапов. Применительно к суппозиториям на первом этапе происходит их плавление, выход лекарственного вещества из основы, его растворение в биожидкости. Данный этап, в целом, оказывает значимое влияние на скорость и полноту всасывания лекарственных веществ. Значение имеет температура плавления и время полной деформации суппозиториев, растворимость лекарственного вещества, формы его связи с компонентами основы и т.д.

Цель данной работы – поиск оптимальных основ для суппозиториев с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), такими как ортофен, анальгин, парацетамол, напроксен, ацетилсалициловая кислота, натрия салицилат, бутадиион, кислота мефенамовая. Критериями поиска являлись: соответствие полученных суппозиториев фармакопейным требованиям по температуре плавления и времени полной деформации, а также высокая биодоступность НПВС из суппозиториев.

Для проведения эксперимента готовились суппозитории массой 1–2 г с содержанием лекарственных веществ 50–250 мг в зависимости от вида субстанции. Нестероидные противовоспалительные средства вводились в основу по типу суспензии. В качестве суппозиторных основ использовались: классический базис – масло какао, а также Витепсол Н-15; твердый кондитерский жир и его композиции с поверхностно-активными веществами, такими как эмульгаторы Т-2 и № 1 (в количестве 5%), натрия лаурилсульфат (1%), фосфатидный концентрат (0,5–1%).

Согласно ГФ XI изд. температура плавления суппозиториев, изготовленных на липофильной основе, не должна превышать 37°C [3]. Для анализа температуры плавления был использован фармакопейный капиллярный метод [2] с определением температуры начала и конца плавления и последующим расчетом средней величины для сравнения объектов.

В результате эксперимента установлено, что среднее значение температуры плавления изученных суппозиториев лежало в пределах от 31 до 36°C и не превышало фармакопейного предела. Суспендированные НПВС изменяли исходную температуру плавления базиса на 0,5–3°C как в большую, так и меньшую сторону. Не выявлено преимущественного направленного влияния какого-либо лекарственного вещества на температуру плавления липофильных основ или же однотипного действия данных нестероидных противовоспалительных средств по отношению к определенной суппозиторной основе.

При стандартизации суппозиториев, изготовленных на липофильных основах, также определяют время полной деформации. Данный интегральный показатель используется для характеристики структурно-механических свойств суппозиториев, прогноза биодоступности лекарственных веществ. Он зависит как от количества и физико-химических свойств суппозиторной основы, так и лекарственных веществ; технологии суппозиториев, условий определения и т.д.

Изучение времени полной деформации суппозиториев нестероидных противовоспалительных средств проведено по методике ГФ XI. Время полной деформации всех исследован-

ных суппозиториев НПВС находилось в пределах 2–14 мин, что соответствовало требованиям ГФ XI (не более 15 мин).

Сопоставление вышеуказанных показателей качества суппозиториев НПВС, изготовленных на липофильных основах, показало, что значение времени полной деформации достаточно широко варьировало, но не имело четкой зависимости от температуры плавления в изученных пределах.

Биодоступность НПВС из суппозиториев определена в опытах *in vitro*. В настоящее время с этой целью широко используется тест «Растворение», который наиболее разработан для анализа твердых дозированных лекарственных форм. Данный тест проводят с целью контроля качества выпускаемой фармацевтической продукции; при разработке лекарственного препарата для выявления оптимального состава вспомогательных веществ и технологии; для изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов, в т.ч. дженериков; с целью прогноза поведения лекарственного препарата в организме [1].

Для оценки скорости и полноты высвобождения лекарственных веществ из суппозиториев использован прибор типа «Вращающаяся корзинка». Средой растворения служила вода очищенная или фосфатный буферный раствор с величиной pH 7,4. Для наименее растворимых в воде субстанций использован 0,01 моль/л раствор натрия гидроксида. Акцепторная среда имела объем 500 мл и температуру 37±1°C. Скорость вращения корзинки составляла 100 об/мин. Через определенные промежутки времени производился забор проб из среды растворения с ее восполнением. Пробы

фильтровались и в них определялось количественное содержание лекарственного вещества спектрофотометрическим методом в УФ – области. Далее рассчитывался процент высвобождения активных компонентов из суппозиториев. Данные подвергались статистической обработке.

В результате эксперимента получены индивидуальные профили растворения НПВС в зависимости от вида лекарственного вещества, используемой суппозиторной основы и акцепторной среды.

Тест «Растворение» показал, что наименьшей способностью к высвобождению большинства НПВС (порядка 8–58%) характеризуется основа твердый кондитерский жир. Используемые в качестве добавок к кондитерскому жиру поверхностно-активные вещества (ПАВ) в большинстве случаев увеличивали выход НПВС из суппозиториев.

Так, применительно к ортофену, существенно повышал количество высвободившегося вещества из кондитерского жира эмульгатор Т-2, № 1 и фосфатидный концентрат. Натрий – лаурилсульфат не оказывал на этот процесс заметного влияния. Выход кислоты ацетилсалициловой значительно увеличивал эмульгатор Т-2 и фосфатидный концентрат. В отношении натрия салицилата были эффективны все использованные тензиды. Заметно увеличивался выход напроксена под воздействием эмульгатора Т-2 и фосфатидного концентрата, особенно при повышении концентрации

последнего с 0,5 до 1 %. В определенной мере ПАВ улучшали высвобождение парацетамола; но полный выход данной субстанции из кондитерского жира обеспечивал фосфатидный концентрат в количестве 1 %. По отношению к анальгину было эффективным только применение натрий – лаурилсульфата. Бутадион практически одинаково высвобождался в 0,01 моль/л раствор натрия гидроксида из всех липофильных основ, в т.ч. содержащих тензиды. А при использовании в качестве акцепторной среды фосфатного буфера дифференциация основ становилась более выраженной и возрастало влияние всех ПАВ, кроме эмульгатора №1, на процесс выхода бутадиона из суппозиториев. Высвобождение кислоты мефенамовой из кондитерского жира заметно увеличивалось при использовании эмульгаторов Т-2, № 1 и фосфатидного концентрата, в меньшей степени – при введении натрий-лаурилсульфата (рис. 1, 2)

Из 4 использованных в работе ПАВ только эмульгатор Т-2 и фосфатидный концентрат существенно увеличивали выход всех изученных лекарственных средств. Воздействие эмульгатора № 1 и натрий – лаурилсульфата было весьма избирательным.

В результате проведенных исследований для суппозиториев НПВС найдены оптимальные вспомогательные вещества, обеспечивающие в условиях *in vitro* выход активного компонента до 85–100% (табл. 1).

Продолжительность испытания «Растворение», обусловленная полным высвобождением активного ингредиента, для различных НПВС составила от 25 до 90 мин, что связано с индивидуальной растворимостью лекарственного вещества в акцепторной среде, силой взаимодействия с базисом.

Установлена высокая фармацевтическая доступность суппозиториев НПВС, изготовленных на основе Витепсол Н-15, и существенная роль фосфатидного концентрата как активатора высвобождения.

Таким образом, показана индивидуальная картина высвобождения НПВС из суппозиториев в опытах *in vitro*, а также существенная зависимость данного процесса от химической природы базиса и ПАВ.

Установлено, что при выборе рациональной суппозиторной основы определяющим фактором является полнота высвобождения лекарственных веществ из суппозиториев, так как соответствие большинства исследованных суппозиториев фармакопейным требованиям по температуре плавления и времени полной деформации не являлось залогом высокой биодоступности препаратов.

В связи с тем, что основы существенно различаются по скорости и полноте высвобождения лекарственных веществ из суппозиториев, имеет смысл разработка теста «Растворение» применительно к данной лекарственной форме для выбора оптимального базиса и стандартизации готовых суппозиториев.

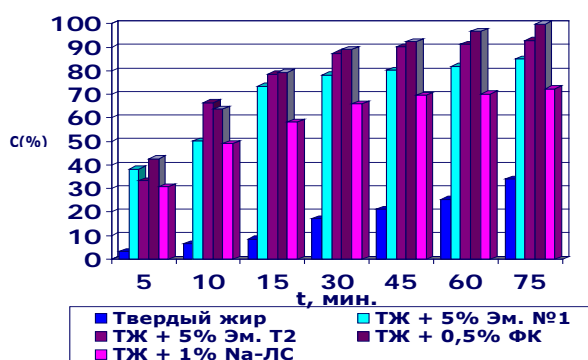


Рис. 1. Процесс высвобождения кислоты мефенамовой из суппозиториев на твердом жире с добавками различных ПАВ

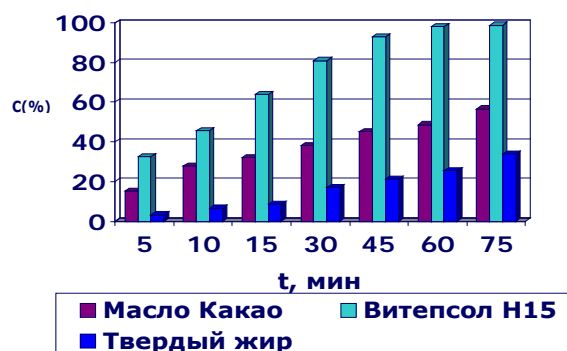


Рис. 2. Процесс высвобождения кислоты мефенамовой из суппозиториев на липофильных основах

**Таблица 1**
**Оптимальные основы для производства суппозиториев НПВС**

НПВС	Суппозиторная основа	Полнота высвобождения НПВС, %	Среда растворения	Время высвобождения, мин
Анальгин	Кондитерский жир+натрий-лаурилсульфат	94,12 ± 9,86	Вода очищ.	60
	Витепсол Н-15	85,38 ± 5,30		
Парацетамол	Масло какао	99,23 ± 2,03	Фосф.буфер	25
	Кондитерский жир +фосфатидный концентрат (1%)	100,75 ± 1,30		
	Витепсол Н-15	100,99 ± 2,35		
Ортофен	Витепсол Н-15	97,08 ± 4,32	Вода очищ.	30
	Кондитерский жир +фосфатидный концентрат (0,5%)	98,15 ± 3,53		
	Кондитерский жир +эмульгатор №1	89,58 ± 9,89		
	Кондитерский жир +эмульгатор Т-2	100,13 ± 4,71		
Напроксен	Витепсол Н-15	92,66 ± 3,51	Фосф.буфер	75
	Кондитерский жир +фосфатидный концентрат (1%)	99,98 ± 0,99		
Натрия салицилат	Витепсол Н-15	94,82 ± 4,23	Вода очищ.	60
	Масло какао	95,71 ± 5,21		
Кислота ацетилсалициловая	Кондитерский жир +эмульгатор Т-2	67,11 ± 6,14	Вода очищ.	90
		65,68± 6,96		
	Витепсол Н-15	91,60±6,08	Фосф.буфер	
Бутадион	Кондитерский жир +фосфатидный концентрат (0,5%)	80,16±3,95	Фосф.буфер	75
		99,62±1,76	0,01М NaOH	60
Кислота мефенамовая	Витепсол Н-15	98,72±6,72	0,01М NaOH	75
	Кондитерский жир +фосфатидный концентрат (0,5%)	99,83±4,46		

**Литература:**

1. Арзамасцев А.П. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях *in vitro* / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева // Фармация. – 2004. – №4. – С. 6-9.

2. ГФ СССР XI изд., вып. 1. – Медицина, Москва. – 1987. – С. 16-20.

3. ГФ СССР XI изд., вып. 2. – Медицина, Москва. – 1990. – С. 151-153.

4. Козлова Н.Г. Некоторые особенности создания лекарственных средств в форме суппозиториев / Н.Г. Козлова, Е.Е. Замаева, Л.И.

Драник // Фармация. – 1992. – Т. 41. – № 6. – С. 80-83.

5. Цагарейшвили Г.В. Биофармацевтические, фармацевтические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм: Ректальные препараты / Г.В. Цагарейшвили, В.А. Головкин, Т.А.Грошовый. – Тбилиси, 1987. – 263 с.