

РОЗРОБКА Й БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ З АМЛОДИПНОМ

Установлено, що вид основи-носія і вид поверхнево-активних речовин впливають на вивільнення амлодипіну із супозиторіїв ректальних. Виявлено, що найбільший вплив на вивільнення амлодипіну із супозиторіїв ректальних справляє вид поверхнево-активних речовин. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення амлодипіну із супозиторіїв ректальних забезпечує композиція твердо-го жиру кондитерського на пальмоядровій основі без вмісту поверхнево-активних речовин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: амлодипін, основа-носії, поверхнево-активні речовини, вивільнення.

ВСТУП. Потреба практичної медицини у фармакотерапевтичних засобах для лікування захворювань серцево-судинної системи, зокрема артеріальної гіпертензії та її цереброваскулярних ускладнень, стабільно зростає у зв'язку з тим, що летальність та інвалідизація від цих патологій посідають перше місце серед причин смертності населення України. За прогнозами, до 2020 р. їх питома вага збільшиться, що значною мірою пов'язано зі старінням населення. Артеріальна гіпертензія (АГ) належить до найпоширеніших захворювань і є найбільш частою хронічною патологією, з якою доводиться мати справу лікарям загальної практики. Згідно з результатами досліджень, поширеність АГ в Україні в 2007 р. становила 29 899 на 100 тис. населення (33 % популяції) [3, 5].

Хоча фармакотерапевтичний арсенал антигіпертензивних засобів досить значний, вітчизняна складова в ньому невелика й представлена в основному таблетковими препаратами-генериками. Пероральний шлях уведення антигіпертензивних препаратів не забезпечує швидке зниження артеріального тиску, часто призводить до значних втрат лікарських речовин за рахунок часткової деструкції в шлунково-кишковому тракті й біотрансформації в печінці [4].

Очевидно, створення аплікаційних лікарських форм, що забезпечують високий рівень фармакологічного ефекту за рахунок альтер-

нативних видів усмоктування, насамперед ректального, дозволить значно збільшити біологічну доступність антигіпертензивних лікарських речовин і знизити рівень побічних ефектів від їх застосування [7, 10]. Амлодипін – антигіпертензивний засіб із групи блокаторів кальцієвих каналів – добре зарекомендував себе в практичній кардіології [9]. Створення на його основі м'яких лікарських форм (супозиторіїв ректальних) дозволить більш повно розкрити його клінічні можливості й розширити арсенал високоефективних вітчизняних антигіпертензивних засобів для практичної кардіології.

Властивості, стабільність, біологічна доступність і фармакотерапевтична ефективність супозиторіїв залежать від виду основи, природи інших допоміжних речовин, використаної технології [1, 11].

Метою даної роботи було вивчити вплив допоміжних речовин (супозиторних основ-носіїв і поверхнево-активних речовин) на біофармацевтичні характеристики ректальної лікарської форми амлодипіну.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Як носії для ректальної лікарської форми амлодипіну досліджували супозиторні основи і поверхнево-активні речовини (ПАР), що широко застосовуються в промисловому й аптечному виробництві м'яких лікарських форм і описані в літературі [1, 2, 11]. Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко-Креспі. Середня маса супозиторіїв на ліпофільних основах склала

1,3 г, а на поліетиленоксидній – 1,6 г. Концентрація ПАР у всіх дослідях – 2 % від маси супозиторіїв, вміст амлодипіну – 0,01 г у кожному супозиторії. Дослідження проводили за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [6].

Параметром оптимізації обрали вивільнення амлодипіну із супозиторіїв як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення амлодипіну із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за [12] при температурі (37±0,5) °С через целофанову напівпроникну мембрану – плівку “Купрофан” за ДСТ 7730-89. Діалізним середовищем з урахуванням розчинності амлодипіну було обрано спирт етиловий. Концентрацію амлодипіну, що вивільнився через 30 хв, встановлювали спектрофотометрично [8].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Матриця планування експерименту та результати визначення концентрації амлодипіну, що вивільнився із супозиторіїв через 30 хв, наведені в таблиці 1.

Під час виготовлення супозиторіїв на ПЕО-основі амлодипін розчиняли у розплаві

поліетиленоксидів при нагріванні. До інших основ його вводили за типом суспензії, ретельно подрібнюючи лікарську речовину із частиною основи, та з подальшим додаванням отриманої суміші до всієї розплавленої основи.

У таблиці 2 наведено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Як впливає з наведених даних, фактор А (вид основи) і фактор В (вид ПАР) статистично значимо впливають на вивільнення амлодипіну із супозиторіїв ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$). При цьому вплив виду ПАР більш значний, ніж виду основи-носія. Також статистично значима взаємодія між цими фармацевтичними факторами. На підставі отриманих даних складено ряд впливу вивчених факторів на інтенсивність вивільнення амлодипіну із супозиторних композицій: $V > A \times V > A$.

Перевірка відмінності середніх результатів значущих факторів за допомогою множинного рангового критерію Дункана [6] дозволила побудувати такі ряди переваг:

За фактором А (вид основи-носія)
 a_1 (твердий жир) $> a_4$ (ПЕО-основа) $> a_3$ (ЗЖО) $> a_2$ (масло какао)

Таблиця 1 – Матриця планування та результати визначення концентрації (%) амлодипіну, що вивільнився із супозиторіїв (інтервал 30 хв)

Фактор А	Фактор В				Сума	
	В ₁ ем. № 1	В ₂ МГД	В ₃ твін-80	В ₄ без ПАР		
a ₁	1) 4,35 4,35 4,46 13,16	2) 5,4 5,4 5,98 16,78	3) 10,87 10,87 11,96 33,7	4) 17,4 17,4 17,4 52,2	115,84	
a ₂	5) 2,17 2,17 2,28 6,62	6) 6,52 6,52 6,41 19,45	7) 1,09 1,09 1,2 3,38	8) 17,4 21,74 19,57 58,71		
a ₃	9) 6,74 6,52 6,63 19,89	10) 6,52 5,4 5,98 17,9	11) 11,96 10,87 10,87 33,7	12) 11,96 14,13 13,04 39,13		110,62
a ₄	13) 5,4 5,4 5,54 16,34	14) 5,4 5,4 5,98 16,78	15) 10,87 10,87 11,96 33,7	16) 16,31 13,04 15,22 44,57		
Сума	56,01	70,91	104,48	194,61	426,01	

Позначення факторів, які досліджували:

А – супозиторні основи: a₁ – твердий жир; a₂ – масло какао; a₃ – заводська жирова основа (ЗЖО); a₄ – суміш поліетиленоксидів із молекулярною масою 1500 та 400 у співвідношенні 9:1.

В – поверхнево-активні речовини: v₁ – емульгатор № 1; v₂ – моногліцериди дистильовані; v₃ – твін-80; v₄ – без емульгатора.

Таблиця 2 – Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення амлодипіну із супозиторіїв ректальних

Джерело мінливості	Сума квадратів	Число ступенів свободи	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Фактор А	38,7	3	12,9	19,79	2,9
Фактор В	965,28	3	321,76	493,5	2,9
АхВ – взаємодія	298,19	9	33,13	50,81	2,23
Похибка	20,86	32	0,652	–	
Загальна сума	5103,96	47	–	–	

За фактором В (вид ПАР)
 v_4 (без ПАР) > v_3 (твін-80) > v_2 (МГД) > v_1 (емульгатор № 1)

Таким чином, найбільш швидке вивільнення амлодипіну із супозиторіїв ректальних забезпечує носій на основі твердого жиру кондитерського на пальмоядровій основі без вмісту поверхнево-активних речовин.

ВИСНОВКИ. 1. Установлено, що вид основи-носія і вид поверхнево-активних речовин

впливають на вивільнення амлодипіну із супозиторіїв ректальних.

2. Виявлено, що найбільший вплив на вивільнення амлодипіну із супозиторіїв ректальних справляє вид поверхнево-активних речовин.

3. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення амлодипіну із супозиторіїв ректальних забезпечує композиція твердого жиру кондитерського на пальмоядровій основі без вмісту поверхнево-активних речовин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гладышев В. В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия : автореф. дисс. на соискание учёной степени д-ра фармацевт. наук : спец. 15.00.01 "Технология лекарств и организация фармацевтического дела" / В. В. Гладышев. – Пятигорск, 1997. – 34 с.

2. Головкин В. А. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии / В. А. Головкин, В. В. Головкин, Ю. П. Ткаченко. – Запорожье : Просвіта, 2006. – 140 с.

3. Горбась І. М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – № 6. – С. 30–31.

4. Кечин І. Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.28 "Клінічна фармакологія" / І. Л. Кечин. – К., 2009. – 41 с.

5. Ленфант К. Гипертензия и её последствия: Состояние проблемы в мире / К. Ленфант // Здоров'я України. – 2006. – № 5. – С. 32.

6. 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.

7. Нагорний В. В. Біофармацевтичне обґрунтування раціонального складу і технології супозиторіїв з натрію нітроприсидом / В. В. Нагорний // Фармац. журн. – 1998. – № 1. – С. 106–109.

8. Спектрофотометричне визначення амлодипіну бесилату в субстанції / Ю. В. Бурлака, О. О. Тарханова, С. О. Васюк [та ін.] // Запорож. мед. журн. – 2011. – **13**, № 2. – С. 50–52.

9. Тимошик Ю. В. Маркетингові дослідження ринку серцево-судинних засобів на прикладі блокторів кальцієвих каналів / Ю. В. Тимошик, В. В. Петренко // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 15–19.

10. Харенко Е. А. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е. А. Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // Хим.-фармац. журн. – 2009. – **43**, № 4. – С. 21–29.

11. 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.

12. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. E. Krasowaka // Biul. Inform. Inst. przem. pharm. – 1975. – **23**, № 3. – С. 284–293.

Фади Ал Зедан, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. Л. Кечин
ЗАПОРІЖСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РАЗРАБОТКА И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С АМЛОДИПИНОМ

Резюме

Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение амлодипина из суппозиторий ректальных. Выявлено, что наибольшее влияние на высвобождение амлодипина из суппозиторий ректальных имеет вид поверхностно-активных веществ. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение амлодипина из суппозиторий ректальных обеспечивает композиция твердого жира кондитерского на пальмовядровой основе без содержания поверхностно-активных веществ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амлодипин, основа-носитель, поверхностно-активные вещества, высвобождаемость.

Fadi Al Zedan, V. V. Hladyshev, B. S. Burlaka, I. L. Kechyn
ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

DEVELOPMENT AND BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH OF SUPPOSITORIES WITH AMLODIPINE

Summary

It was determined that the type of foundation of the carrier and the type of surface-active substances have a significant effect on the release of amlodipine from rectal suppositories. It was revealed that the greatest influence on the release of amlodipine from rectal suppositories has the form of surface-active substances. Dispersion analysis of results showed that the optimal release of amlodipine from rectal composition provides solid fat pastry for palm-based content without the surfactant.

KEY WORDS: amlodipine, basis of a carrier, surfactant, release of drugs.

Отримано 23.05.11

Адреса для листування: В. В. Гладышев, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69095, Україна.