

Н.А. Нагорная, В.В. Гладышев, В.В. Нагорный, Б.С. Бурлака

О влиянии вида носителя и поверхностно активных веществ на высвобождаемость винпоцетина из суппозиториев

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: винпоцетин, суппозитории, основа-носитель, поверхностно активные вещества, высвобождаемость.

Проведены исследования влияния вспомогательных веществ на высвобождаемость винпоцетина из ректальных суппозиториев. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение винпоцетина из данной лекарственной формы. Обнаружено, что наибольшее влияние на высвобождение винпоцетина из суппозиториев ректальных оказывает вид основы-носителя. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение винпоцетина из ректальной лекарственной формы обеспечивает композиция масла какао и твина 80.

Про вплив виду носія й поверхнево активних речовин на вивільнення вінпоцетину з супозиторіїв

Н.О. Нагорна, В.В. Гладышев, В.В. Нагорный, Б.С. Бурлака

Здійснено дослідження впливу допоміжних речовин на вивільнення вінпоцетину з ректальних супозиторіїв. Встановлено, що вид основи-носія і вид поверхнево активних речовин впливають на вивільнення вінпоцетину з цієї лікарської форми. Виявлено, що найбільший вплив на вивільнення вінпоцетину із супозиторіїв ректальних здійснює вид основи-носія. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення вінпоцетину з ректальної лікарської форми забезпечує композиція масла какао й твіну 80.

Ключові слова: вінпоцетин, супозиторії, основа-носії, поверхнево активні речовини, вивільнення.

About influence of the kind of the carrier and surfactants on vinpocetine release from suppositories

N.A. Nagornaya, V.V. Gladyshev, V.V. Nagorniy, B.S. Burlaka

Researches of influence of additives on release of vinpocetine from rectal suppositories was conducted. It was found that the nature of a basis-carrier and a nature of surfactants show significant influence on release of vinpocetine from the medicinal form. It is revealed that nature basis-carrier have greatest influence on release of vinpocetine from rectal suppositories. Dispersion analysis of results of researches showed that optimum release of vinpocetine from the rectal medicinal form is provided with a composition of cocoa oil and the twin 80.

Key words: vinpocetines, suppositories, a basis-carrier, surfactants, active compounds release.

Нарушения мозгового кровообращения в большинстве развитых стран являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения. В Украине инсульт занимает второе место после сердечнососудистых заболеваний и первое как причина стойкой потери 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 результатов при ишемическом инсульте варьирует от 12 до 37%, при кровоизлиянии в мозг – от 52 до 82%, при субарахноидальном кровоизлиянии – от 32 до 64% [1,2].

Также большое распространение имеют хронические формы цереброваскулярной патологии, которые регистрируют в Украине как дисциркуляторную энцефалопатию. Последняя является результатом хронической медленно прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения, приводящей к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и вызывает нарастание нарушения функций головного мозга [3].

В современной неврологии основной составляющей успешного лечения цереброваскулярной патологии считается фармакотерапия. При этом арсенал эффективных лекарственных средств доказательной медицины в данной области достаточно ограничен. Одним из препара-

тов, осуществляющих избирательную коррекцию мозговой перфузии, является винпоцетин (кавинтон) [4,5].

На современном фармакотерапевтическом рынке Украины винпоцетин представлен в форме таблеток по 5 мг и 10 мг импортного («Кавинтон» – Венгрия, «Gedeon Richter», «Винпоцетин» 5 мг – Румыния, «Biofarma»; Испания, «Covex»; Индия, «Sherya Life Sciences»; РФ – Щелковский витаминный завод) и отечественного происхождения («Винпоцетин» – Борщаговский ХФЗ, «Лубныфарм», «Опытный завод ГНЦЛС», «Дарница», «Лекхим», «Фармак»), а также 0,5% инъекционного раствора («Кавинтон» – Венгрия, «Gedeon Richter») [6].

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»). Инъекционное введение винпоцетина малокомплаентно в амбулаторных условиях и не очень удобно и целесообразно в педиатрической практике [7,8].

Альтернативными путями введения лекарственных препаратов являются трансмукозный (интраназальный, сублингвальный, буккальный, ректальный) и трансдермальный [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. Преимущество ректального пути введения состоит также в том, что ректально можно назначать лекарственные средства с раздражающим действием, пероральное использование которых у больного невозможно (особенно на фоне сопутствующей патологии кишечника, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки). 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 [10,11].

В связи с этим очевидно, что создание мягкой аппликационной ректальной лекарственной формы винпоцетина – суппозиториев, обеспечивающих быстрое наступление фармакологического действия – позволит значительно увеличить биодоступность лекарственного вещества, 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 [12,13]. Существенное значение при этом имеют методы математического планирования, позволяющие оптимизировать исследовательскую работу [14].

Цель работы

Изучение влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозиториев

(основ-носителей и поверхностно активных веществ) на высвобождаемость винпоцетина, как основную биофармацевтическую характеристику ректальных лекарственных форм.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для ректальной лекарственной формы каптоприла исследовали суппозиторные основы и поверхностно активные вещества, широко применяемые в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в специализированной литературе [10,12,14]. 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 винпоцетина – 0,01 г в каждом суппозитории. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [15].

В качестве параметра оптимизации избрали высвобождение винпоцетина из суппозиториев как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение винпоцетина из суппозиториев изучали методом равновесного диализа по Крувчиньскому [16] при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» по ГОСТ 7730 на девятипозиционной станции с диффузионными ячейками Franz Cells (производитель PermeGear Inc., США). В качестве диализной среды с учетом растворимости винпоцетина использовали 0,05 М раствор соляной кислоты. Концентрацию высвободившегося через 30 минут винпоцетина устанавливали спектрофотометрически [17].

Результаты и их обсуждение

Матрица планирования эксперимента и результаты определения концентрации винпоцетина в диализатах, высвободившегося из суппозиториев ректальных через 30 мин, представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Матрица планирования и результаты определения концентрации (%) высвободившегося винпоцетина из суппозиторных композиций (интервал 30 минут)

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАВ)				Сумма
	в1	в2	в3	в4	
a1	1) 18,1	2) 36,1	3) 68,6	4) 14,4	411,6
	18,1	39,7	65,0	14,4	
	14,4	39,7	65,0	18,1	
	50,6	115,5	198,6	46,9	
a2	5) 54,2	6) 28,9	7) 46,9	8) 72,2	619,2
	54,2	30,7	43,3	75,8	
	57,8	32,5	46,9	75,8	
	166,2	92,1	137,1	223,8	
a3	9) 46,9	10) 32,5	11) 28,9	12) 18,1	382,8
	50,5	36,1	25,3	18,1	
	48,7	36,1	25,3	16,3	
	146,1	104,7	79,5	52,5	
a4	13) 3,61	14) 10,8	15) 32,5	16) 14,4	185,9
	3,61	10,8	32,5	18,1	
	1,8	9,0	32,5	16,3	
	9,0	30,6	97,5	48,8	
Сумма	371,9	342,9	512,7	372,0	1599,5

Примечания: А – суппозиторные основы: a1 – твердый жир; a2 – масло какао; a3 – заводская жировая основа (смесь гидрогенизированного жира, парафина и масла какао в соотношении 60:10:30); a4 – смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1; В – вид поверхностно активных веществ; в1 – эмульгатор N1; в2 – моноглицериды дистиллированные; в3 – твин 80; в4 – без эмульгатора.

Таблица 2

Дисперсионный анализ результатов экспериментальных данных определения высвобождения винпоцетина из суппозиторных основ (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Сумма квадратов SS	Число степеней свободы f	Средний квадрат MS	F _{эксп}	F _{табл}
Фактор А	7859,81	3	2619,94	796,33	2,9
Фактор В	1461,27	3	487,09	148,05	2,9
АВ-взаимодействие	9651,82	9	1072,42	325,96	2,23
Ошибка	105,16	32	3,29	-	-
Общая сумма	72378,07	47	-	-	-

При изготовлении суппозитория винпоцетин растворяли в расплаве гидрофильных и липофильных основ-носителей.

В таблице 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 винпоцетина из суппозитория ($F_{\text{эксп}} > F_{\text{табл}}$). При этом влияние вида основы-носителя более значительно, чем вида ПАВ. Также статистически значимо взаимодействие между этими фармацевтическими факторами. На основании полученных данных составлен ряд влияния изученных факторов на интенсивность высвобождения винпоцетина из суппозиторных композиций:

$A > A \times B$ взаимодействие $> B$

Проверка различия средних результатов значимых факторов при помощи множественного рангового критерия Дункана [15] позволила построить следующие ряды предпочтительности:

- По фактору А (вид основы-носителя)
- a_2 масло какао $> a_1$ твердый жир $> a_3$ ЗЖО $> a_4$ ПЭО основа

- По фактору В (вид ПАВ)

- v_3 твин 80 $> v_4$ без ПАВ (v_1 эмульгатор №1) $> v_2$ МГД

Таким образом, наиболее быстрое высвобождение винпоцетина из суппозитория ректальных обеспечивает основа масла какао в композиции с твином 80.

Выводы

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

2. Обнаружено, что наибольшее влияние на высвобождение винпоцетина из суппозитория ректальных оказывает вид основы-носителя.

3. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение винпоцетина из суппозитория ректальных обеспечивает композиция масла какао и твина 80.

Список литературы

1. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2000. – 328 с.
2. Скворцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы / В.И. Скворцова // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6, №3. – С. 4–9.
3. Верещагин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (Обзор литературы) / Е.И. Верещагин // Журнал интенсивной терапии. – 2006. – №3. – С. 4–28.
4. 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. екстремальной медицины ім. Г.О. Можая. – 2005. – Т. 6, №1 (д). – С. 110–113.
5. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage / Feigin V.L., Rinkel G.J., Algra A. [et al.] // Cochrane Database Syst. – 2000. – Rev. 2. – P. 277–289.
6. Компендиум 2011 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.:Морион, 2011. – 2320 с.
7. Гилман А.Г. Клиническая фармакология / А.Г. Гилман. – М.: Практика, 2006. – 434 с.
8. Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.28 «клінічна фармакологія» / І.Л. Кечин. – К., 2009. – 41 с.
9. Харенко Е.А. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е.А.Харенко, Н.И. Ларионова, Н.Б.Демина // Хим.-фармац. журн. – 2009. – Т. 43, №4. – С. 21–29.
10. Цагарешвили Г.В. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм (ректальные препараты) / Цагарешвили Г.В., Головкин В.А., Грошовый Т.А. – Тбилиси: Мецниереба, 1987. – 263 с.
11. Katzung B. Basic & Clinical Pharmacology / Katzung B. – N.Y.: Mc Graw-Hill, 2007. – 356 p.
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. Головкин В.А. Вагинальные лекарственные средства: особенности разработки, исследования и применения / В.А. Головкин, В.В. Головкин, А.В. Головкин. – Запорожье: РИП «Видавець», 2000. – 271 с.
14. Гладышев В.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: автореф. дис. ... докт. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / В.В. Гладышев. – Пятигорск, 1997. – 34 с.
15. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин, С.М. Махамов. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
16. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst.przem.pharm. – 1975. – Т. 23, №3. – С. 284–293.
17. Кількісне визначення ділтіазему в субстанції спектрофотометричним методом / Ю.В. Монайкіна, О.О. Тарханова, С.О. Васюк, В.В. Гладышев // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – №2 (9). – С. 56–58.

Сведения об авторах:

Нагорная Н.А., аспирант каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Нагорный В.В., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Бурлака Б.С., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 10.01.2013 р.