

Т. В. Орлова, Т. А. Панкрушева, А. В. Нестерова, Н. Д. Огнещикова

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Исследован процесс высвобождения ряда нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), таких как анальгин, парацетамол, ортофен, напроксен, кислота ацетилсалициловая, натрия салицилат из различных липофильных суппозиторных основ в опытах *in vitro*. Показана индивидуальная картина высвобождения НПВС из суппозиторий и 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 суппозитория, так как соответствие большинства исследованных суппозиторий фармакопейным требованиям по температуре плавления и времени полной деформации не являлось залогом высокой биодоступности препаратов. Найдены оптимальные с биофармацевтической точки зрения основы для производства суппозиторий с вышеуказанными НПВС. Полученные данные могут быть использованы научными и заводскими лабораториями при выборе оптимальной основы для производства суппозиторий и других лекарственных форм НПВС, а также выработке единого подхода к оценке качества суппозитория.

Ключевые слова: биофармацевтическое исследование, суппозитории, нестероидные противовоспалительные средства, поверхностно-активные вещества.

Биологическая доступность лекарственных веществ существенным образом зависит от вида и количества вспомогательных веществ, используемых для получения лекарственного препарата.

В обеспечении биодоступности суппозиторий большую роль играет основа, а также поверхностно-активные вещества (ПАВ). Тензиды придают суппозиториям необходимые структурно-механические свойства, являются эмульгаторами или стабилизаторами суспензионных систем, активаторами всасывания лекарственных веществ [1, 2].

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 существенное влияние на скорость и полноту всасывания лекарственных веществ. Значение имеет время полной деформации суппозитория, растворимость лекарственного вещества, формы его связи с компонентами основы и т.д.

Целью работы явилось исследование процесса высвобождения ряда нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) из различных липофильных суппозиторных основ в опытах *in vitro*; поиск рациональной основы с биофармацевтической точки зрения. Объектами изучения были суппозитории анальгина, парацетамола, ортофена, напроксена, кислоты ацетилсалициловой (АСК), натрия салицилата.

Для проведения эксперимента готовили суппозитории массой 1,0 – 2,0 г с содержанием лекарственных веществ 50 – 250 мг в зависимости от вида субстанции. НПВС вводили в основу по типу суспензии. В качестве суппозиторных основ использовали классический базис — масло какао, а также витепсол Н-15,

твердый кондитерский жир (КЖ) и его композиции с ПАВ.

Оценку качества изготовленных суппозиторий проводили по внешнему виду, подлинности и количественному содержанию лекарственного вещества, времени полной деформации и температуре плавления в соответствии со стандартными и разработанными методиками [3, 4].

Согласно ГФ XI изд. температура плавления суппозиторий, изготовленных на липофильной основе, не должна превышать 37 °С. Средняя температура плавления изученных суппозиторий широко варьировала в зависимости от природы базиса и НПВС (31,00 – 36,33 °С), но соответствовала вышеуказанному требованию.

Значения времени полной деформации исследованных суппозиторий НПВС находились в пределах 2 – 11 мин и также отвечали требованиям ГФ XI (не более 15 мин).

Для оценки скорости и полноты высвобождения лекарственных веществ из суппозиторий применяли тест “Растворение”, используя прибор “Вращающаяся корзинка” [3, 5, 6]. Средой растворения служила вода очищенная или фосфатный буферный раствор с величиной рН 7,4. Акцепторная среда имела объем 500 мл и температуру 37 ± 1 °С. Скорость вращения корзинки составляла 100 об/мин. Через определенные промежутки времени производили забор проб из среды растворения с ее восполнением. Пробы фильтровали и определяли в них количественное содержание лекарственного вещества спектрофотометрическим методом в УФ-области. Далее рассчитывали процент высвобождения активных компонентов из суппозитория.

Полнота высвобождения НПВС из суппозиторий в зависимости от вида ПАВ (в %)

НПВС	Суппозиторные основы				
	КЖ	КЖ + эмульгатор Т-2	КЖ + эмульгатор № 1	КЖ + ФК	КЖ + НЛС
Ортофен	27,39 ± 4,49	100,13 ± 4,71	89,58 ± 9,89	98,15 ± 3,53	24,38 ± 1,45
АСК	8,21 ± 3,04	67,11 ± 6,14	**	53,33 ± 7,40	9,90 ± 3,43
Натрия салицилат	28,10 ± 3,86	74,22 ± 5,12	73,87 ± 5,07	79,94 ± 6,34	54,58 ± 5,77
Напроксен	22,78 ± 4,52	71,64 ± 1,93	41,34 ± 1,76	68,05 ± 2,53	36,41 ± 3,20
Парацетамол	36,55 ± 1,49	64,61 ± 1,37	56,10 ± 2,88	99,98 ± 0,99*	44,92 ± 2,14
Анальгин	12,48 ± 4,76	53,28 ± 4,55	33,08 ± 6,26	57,42 ± 7,55	94,12 ± 9,86
				100,75 ± 1,30*	

* При концентрации ФК 1%, ** — суппозитории не получены в связи с повышенной хрупкостью.

Таблица 2

Результаты выбора оптимальных основ для суппозиторий НПВС

НПВС	Суппозиторная основа	Полнота высвобождения НПВС, %	Время высвобождения НПВС, мин
Анальгин	КЖ + НЛС (1 %)	94,12 ± 9,86	60
	Витепсол Н-15	85,38 ± 5,30	
Парацетамол	Масло какао	99,23 ± 2,03	25
	КЖ + ФК (1 %)	100,75 ± 1,30	
	Витепсол Н-15	100,99 ± 2,35	
Ортофен	Витепсол Н-15	97,08 ± 4,32	30
	КЖ + ФК (0,5 %)	98,15 ± 3,53	
	КЖ + эмульгатор № 1 (5 %)	89,58 ± 9,89	
	КЖ + эмульгатор Т-2 (5 %)	100,13 ± 4,71	
Напроксен	Витепсол Н-15	92,66 ± 3,51	75
	КЖ + ФК (1 %)	99,98 ± 0,99	
Натрия салицилат	Витепсол Н-15	94,82 ± 4,23	60
	Масло какао	95,71 ± 5,21	
Ацетилсалициловая кислота	КЖ + эмульгатор Т-2 (5 %)	67,11 ± 6,14	90
	Масло какао	66,16 ± 5,30	

Длительность процесса высвобождения НПВС (от 25 до 90 мин) и интервалы забора проб зависели от вида лекарственного вещества.

Результаты исследований статистически обработаны и отражены в табл. 1 и 2.

Согласно данным, представленным в табл. 1, наименьшей способностью к высвобождению НПВС (порядка 8 – 36 %) характеризуется основа КЖ. В связи с этим, важным и интересным аспектом нашей работы явилось улучшение доступности лекарственных веществ из данной суппозиторной основы путем введения в состав ПАВ и изучение роли каждого из них на процесс высвобождения НПВС. В качестве добавок к КЖ использованы эмульгаторы Т-2 и № 1 (в количестве 5%), 1 % натрия лаурилсульфата (НЛС), 0,5 – 1 % фосфатидного концентрата (ФК).

Анализ экспериментальных данных показал, что вышеуказанные ПАВ в большинстве случаев увеличивают выход НПВС из суппозиторий. Так, применительно к ортофену существенно повышают количество высвободившегося вещества из КЖ эмульгатор Т-2, № 1 и ФК. НЛС не оказывает на этот процесс заметного влияния. Выход АСК значительно увеличивают эмуль-

гатор Т-2 и ФК. В отношении натрия салицилата эффективны все использованные тензиды. Заметно увеличение выхода напроксена под воздействием эмульгатора Т-2 и ФК, особенно при повышении концентрации последнего с 0,5 до 1 %. В определенной мере ПАВ улучшают высвобождение парацетамола, но полный выход данной субстанции из КЖ обеспечивает только ФК в количестве 1 %. По отношению к анальгину эффективно применение только НЛС.

Из 4 изученных ПАВ только эмульгатор Т-2 и ФК существенно увеличивают выход всех изученных лекарственных средств. Воздействие эмульгатора № 1 и НЛС весьма избирательно.

Таким образом, установлено выраженное индивидуальное влияние известных ПАВ на полноту и скорость высвобождения НПВС из суппозиторий.

В результате дальнейших экспериментов по изучению профилей растворения практически для всех изученных НПВС найдены 2 и более суппозиторные основы, обеспечивающие в условиях *in vitro* выход активного компонента до 85 – 100 %.

Из данных табл. 2 следует, что максимальный выход анальгина из суппозиторий обеспечивают витеп-

сол и сочетание КЖ с НЛС. Для парацетамола оптимально использование витепсола, масла какао, сочетания КЖ с 1 % ФК. Наибольшее количество подходящих основ выявлено для суппозитория ортофена. Это витепсол, а также сочетание КЖ с 3 ПАВ: ФК, эмульгаторами № 1 и Т-2. Полный выход натрия салицилата из суппозитория обеспечивают витепсол и масло какао. Из всех исследованных НПВС АСК отличается наиболее медленным и неполным высвобождением из суппозиторных основ. Ее максимальный выход достиг 67 %, который обеспечили масло какао и смесь КЖ с эмульгатором Т-2.

Необходимо отметить основу витепсол, которая в большинстве случаев характеризовалась активным и полным высвобождением всех лекарственных субстанций (за исключением АСК), а также масло какао, которое с биофармацевтической точки зрения приемлемо для экстенпорального изготовления суппозитория 3 веществ: парацетамола, натрия салицилата и АСК.

Таким образом, показана индивидуальная картина высвобождения НПВС из суппозитория 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

суппозитория, так как соответствие большинства исследованных суппозитория 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 суппозитория, имеет смысл разработка теста "Растворение" применительно к данной лекарственной форме для выбора оптимального базиса и стандартизации готовых суппозитория.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. В. Цагарейшвили, В. А. Головкин, Т. А. Грошовый, *Биофармацевтические, фармацевтические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм: Ректальные препараты*, Мецниереба, Тбилиси (1987).
2. Н. Г. Козлова, Е. Е. Замараева, Л. И. Драник, *Фармация*, № 6, 80 – 83 (1992).
3. ГФ СССР, XI изд., вып. 2, Медицина, Москва (1990), сс. 151 – 160.
4. ГФ СССР, XI изд., вып. 1, Медицина, Москва (1987), сс. 16 – 20.
5. Г. С. Киселева, А. И. Тенцова, *Фармация*, № 4, 58 – 62 (1992).
6. О. О. Курилова, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Курск (2000).

Поступила 06.02.09

BIOPHARMACEUTICAL INVESTIGATION OF SUPPOSITORIES CONTAINING NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

T. V. Orlova, T. A. Pankrusheva, A. V. Nesterova, and N. D. Ogneschikova

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Release of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including diclofenac sodium, metamizole sodium, paracetamol, naproxen, aspirin, and sodium salicylate, from various suppositories containing has been investigated *in vitro*. Individual release patterns have been established, which significantly depend on the types of lipophilic bases and surfactant agents such as sodium lauryl sulfate (1%), emulsifying cetostearyl alcohol type B (5%), emulgent T-2 (5%), and phospholipid product (0.5 – 1%). In selecting rational bases for the production of suppositories with NSAIDs, a determining factor is the completeness of drug release, since other criteria such as the melting temperature and/or total deformation time were insufficient to ensure high bioavailability of the drug component. Optimum suppository bases for the indicated NSAIDs were found. Results can be used for the creation of optimum bases for new suppositories with NSAIDs and development of common approach to their biopharmaceutical evaluation.

Key words: biopharmaceutical investigation, suppositories, nonsteroid anti-inflammatory substances, surface-active agents.