

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ З РОСЛИННИМ КОМПЛЕКСОМ “ГЛІФАЗИН” ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТУ

© А.С. Куцанян, Д.І. Дмитрієвський, О.Г. Ситник, В.М. Ковальов

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: за результатами проведених фізико-хімічних, фармако-технологічних та фармакологічних досліджень обґрунтовано склад супозиторіїв гіпоглікемічної дії з рослинним комплексним препаратом “Гліфазин”, одержаним із трави та лушпиння квасолі. Як основу обрано сплав поліетиленоксидів 1500 і 400 (95:5), який добре споріднюється з рослинним комплексним препаратом і дозволяє отримати супозиторії, що відповідають вимогам ДФУ.

Ключові слова: супозиторії, гліфазин, гіпоглікемічна дія.

ВСТУП. Гліфазин – оригінальний рослинний комплексний препарат з гіпоглікемічною дією [1]. Даний біокомплекс виділено на кафедрі фармакогнозії НФаУ із трави квасолі звичайної та золотавої і досліджена його біологічна активність. Доведено, що гліфазин проявляє антиоксидантну, мембраностабілізуювальну, імуностимулювальну та імуномодельюючу дію, підвищує вміст вільного інсуліну у крові, активізує діяльність бета-клітин інсулярного апарату, приводить до активізації системи СТГ і кортизолу, активує інсулінові рецептори плазматичних мембран клітин-мішеней, знижує кількість цАМФ у гепатоцитах та підвищує його вміст у острівковому апараті підшлункової залози [8, 9, 10].

Даний біокомплекс використано нами для розробки нового лікарського препарату у формі супозиторіїв для підвищення ефективності та безпечності фармакотерапії діабету у хворих різних вікових груп (дорослих і дітей).

Вибір даної лікарської форми ґрунтується на її перевагах, відсутності на фармацевтичному ринку лікарських препаратів для ректального застосування та можливістю значно знизити дозу діючої речовини.

Мета роботи – розробка складу і дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей супозиторіїв з гліфазином.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. При створенні ліків у формі супозиторіїв одним із важливих завдань є підбір основи, яка б забезпечувала прояви достатнього рівня біологічної дії активної субстанції і дозволила б в умовах промислового виробництва отримувати супозиторії необхідного рівня якості.

За фізичними властивостями гліфазин – це порошок коричневого кольору зі специфічним запахом, малорозчинний у воді з утворенням мутної суспензії, практично нерозчинний у органічних та гідрофільних неводних (пропіленгліколь, поліетиленоксид 400) розчинниках.

Виготовляли супозиторії методом виливання супозиторної маси з температурою 45-55 °С, в якій гліфазин був у вигляді суспензії. При її виготовленні в підігрітій ступці подрібнювали гліфазин, спочатку у сухому вигляді до дрібнодисперсного порошку, а потім з невеликою кількістю (2-3 краплі) рідини, що має споріднення до основи (ПЕО 400 або соняшникова олія). Після цього додавали (по частинах) розтоплену основу і розтирали до отримання однорідної (за забарвленням) маси, яку розливали у попередньо підготовлені форми. Охолоджували в холодильнику близько години (60 хв). Після чого супозиторії вивільняли з форми та переносили у скляний флакон або загортали в пергаментний папір.

Як основи використано твердий жир (ФС 42 У – 125 – 1241 – 01, ДФУ 1 вид., 2001, с. 453), Вітепсол W – 35 (ТФС 42 У – 36 – 743 - 98), поліетиленоксидну основу, яка складається з ПЕО 400 (ФС 42 – 1242 - 79) та ПЕО 1500 (ФС 42 – 1885 – 82), ЕФ 5 вид., 2004, с. 1950), взятих у суміші 5:95 та супозиторну основу, до складу якої входить проксанол 268 як гелеутворювач та гідрофільні неводні розчинники – пропіленгліколь і ПЕО 400 у співвідношенні (40:35:25) [7].

Усі основи, використані в експерименті, відповідали вимогам нормативно-технічної документації. При цьому твердий жир та Вітепсол W–35 за природою є гідрофобними основами, а основи з полімерними речовинами – гідрофільними.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Вивчали експериментальні зразки супозиторіїв. Результати дослідження наведено в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, супозиторії з гліфазином, виготовлені на гідрофільних основах, за органолептичними характеристиками значно переважали зразки, при виготовленні яких використовували гідрофобні основи.

Для остаточного прийняття рішення про можливість використання гідрофобних основ у

подальших дослідженнях були проведені експерименти з метою поліпшення спорідненості гліфазину до гідрофобних супозиторних основ, в яких відбувається седиментація його часток за допомогою введення до їх складу поверхнево-активних речовин (ПАР). В експерименті були використані найбільш вживані у технології ліків ПАР як неіоногенного (твін 80 і препарат ОС-20), так і іоногенного (емульгатор №1 та емульгатор

T-2) характеру у 3-х концентраціях (0,5, 1,0 та 2,5%). Проведені випробування не сприяли одержанню бажаних результатів навіть при введенні ПАР безпосередньо у концентрат (пульпу) гліфазину перед додаванням розтоплених основ. Тому гідрофобні основи були виключені з експерименту остаточно. Всі подальші дослідження проводили з використанням гідрофільних основ.

Таблиця 1. Органолептичні характеристики супозиторіїв з гліфазином, виготовлених на різних за природою основах

Гідрофобні основи		Гідрофільні основи	
Твердий жир	Вітепсол W - 35	ПЕО 400+ПЕО 1500 (5:95)	Проксанол 268+пропіленгліколь+ПЕО 400 (40:35:25)
Нерівномірне забарвлення (більш інтенсивно забарвлена зона нижнього кінчика супозиторіїв), що свідчить про седиментацію гліфазину; наявність потрісканих супозиторіїв	Нерівномірне забарвлення (більш інтенсивно забарвлена зона нижнього кінчика супозиторіїв), що свідчить про седиментацію твердої фази	Рівномірно забарвлені світло-коричневі, гладенькі, без тріщин та сколів супозиторії, інколи присутній невеликий повітряний стрижень	Рівномірно забарвлені світло-коричневі супозиторії, без видимих недоліків

Ефективні дози гліфазину у складі супозиторіїв були розраховані на підставі фармакологічних досліджень [5].

Були визначенні фізичні, фізико-хімічні та фармако-технологічні показники супозиторіїв, виготовлених на гідрофільних основах. При цьому з використанням методик, що наведені в ДФУ [2, 3], було визначено стійкість супозиторіїв до руйнування, однорідність вмісту, час розчинення, температуру плавлення і тверднення та розмір часток. Для порівняння, деякі показники визначали також для чистих основ.

Стійкість супозиторіїв до руйнування (або механічну стійкість) визначали за методикою ДФУ (п. 2.9.24, Доповнення 1, с. 84), з використанням спеціального приладу [3].

Однорідність вмісту визначали за методикою ДФУ (п. 2.9.6, тест В), використовуючи для аналізу гліфазину метод спектрофотометричного визначення суми фенольних сполук при 271 нм [4].

Для визначення часу розчинення супозиторіїв з гліфазином було використано прилад з кошиком (методика ДФУ, п. 2.9.3), середовищем розчинення була вода (1000 мл) з температурою (37,0±0,5)°C.

Визначення температури плавлення проводили на приладі ВИСНІ 535, передбаченому для виявлення точок плавлення і кипіння в діапазоні температур від кімнатної до 280 °C.

Температуру тверднення визначали за методикою ДФУ (п. 2.2.18). Дослід повторювали 5 раз.

Розмір часток гліфазину визначали, переглядаючи під мікроскопом порції гомогенної суспензії у воді після розчинення супозиторіїв (методика ДФУ, п. 2.9.13).

Вивільнення гліфазину із гідрофільних основ вивчали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з целофану (ГОСТ 7730-89) при температурі (37±0,1)°C [6,14]. Діалізічним середовищем була вода (40 мл). Концентрація досліджуваної речовини в діалізаті визначали через певні проміжки часу спектрофотометрично при λ=271 нм [4].

Результати дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних показників супозиторіїв з гліфазином наведено в табл. 2.

Як видно з даних таблиці 2, середні показники часу розчинення супозиторіїв не перевищували 60 хв, що відповідає сучасним вимогам. Розмір часток діючої речовини (гліфазину) знаходиться у межах до 60 мкм, що слід визнати як задовільний, оскільки дана дисперсність порошку діючої речовини гарантувала однорідність супозиторної маси при її приготуванні та однорідність вмісту готових супозиторіїв у однодозових контейнерах. Крім того, висока дисперсність діючої речовин є одним із важливих факторів, що впливає на швидкість її всмоктування та ефективність лікарського препарату взагалі [11,12].

Показники температури плавлення та тверднення досліджуваної лікарської форми у даному випадку не впливали на ефективність та споживачькі властивості супозиторіїв, а визначались з метою їх подальшого врахування при розробці технології виготовлення супозиторіїв.

Кінетика вивільнення гліфазину із гідрофільних основ наведена на рисунку 1, з якого видно, що із супозиторіїв, виготовлених на поліетиленоксидній основі гліфазин вивільнюється більш активно, і його концентрація в діалізаті збільшується майже лінійно, тоді як з супозиторіїв, які

виготовлені на основі з проксанолом 268, гліфазин вивільнюється повільніше, і його концентрація в діалізаті збільшується не лінійно, що можна пояснити наявністю у складі даних супозиторій

низькомолекулярного пропіленгліколю, який в процесі діалізу також переходить в камеру з водою, підсилюючи тим самим проникнення (через мембрану) діючої речовини з плином часу.

Таблиця 2. Фізичні, фізико-хімічні та фармако-технологічні показники супозиторіїв з гліфазином на гідрофільних основах

Об'єкти дослідження	Показники					
	Стійкість до руйнування, кг	Однорідність вмісту, г	Час розчинення, хв	Темп. плавлення, °С	Темп. тверднення, °С	Розмір часток, мкм
Супозиторії з гліфазином на основі сплаву ПЕО 1500 і ПЕО 400	1,8	0,0162±3,8% фенольних сполук на 1 супозиторій	48,6±3,2	56,2	50,5	до 60,0
Супозиторії на основі сплаву ПЕО 1500 і ПЕО 400 без гліфазину	1,7		46,2±2,6	55,6	51,2	
Супозиторії з гліфазином на основі складу проксанол 268+пропіленгліколь+ПЕО 400 (40:35:25)	2,0	0,0155±4,2% фенольних сполук на 1 супозиторій	55,2±4,5	50,2	45,3	до 60
Супозиторії на основі складу проксанол 268+ пропіленгліколь + ПЕО 400 (40:35:25) без гліфазину	2,0		52,5±3,6	48,8	44,6	

Примітка: n=5.

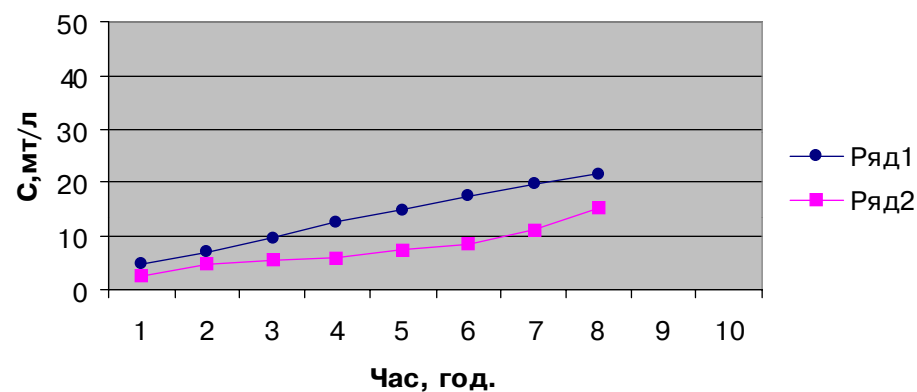


Рис. 1. Кінетика вивільнення гліфазину з супозиторіїв на гідрофільних основах: 1) поліетиленоксидна; 2) гідрофільна з проксанолом 268.

Враховуючи одержані дані із вивільнення гліфазину з гідрофільних основ, а також беручи до уваги майже критичні значення такого важливого фармако-технологічного показника як розчинність для супозиторіїв на основі з проксанолом (див. табл. 2), для подальших досліджень було відібрано поліетиленоксидну основу, використання якої дозволяє одержувати супозиторії, що відповідають всім вимогам ДФУ і, разом з тим, забезпечує контрольоване вивільнення діючої речовини.

ВИСНОВКИ 1. Проведено комплекс фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень з об-

ґрунтування складу супозиторіїв гіпоглікемічної дії з рослинним комплексним препаратом "Гліфазин", одержаним з трави та лушпиння квасолі.

2. Порівняльна оцінка якості супозиторіїв з гліфазином, виготовлених на різних за природою основах, показала повну відсутність спорідненості діючої речовини з гідрофобними основами (твердий жир та Вітепсол W-35) навіть при введенні до їх складу ПАР.

3. На підставі аналізу фізико-хімічних, фармако-технологічних досліджень та вивільнення гліфазину з гідрофільних супозиторієвих основ (поліетиленоксидна та гідрофільна з проксанолом)

як базу для подальшого досліджень обрано сплав поліетиленоксидів 1500 і 400 (95:5), вико-

Література

1. А.с. № 10814 (СРСР) 1983. Способ получения комплекса биологически активных соединений, обладающих сахароснижающей активностью / В.Н. Ковалев, В.И. Дихтерев, Н.Ф. Комисаренко и др.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Х.: РИРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Державна фармакопея України / ДР "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Х.: РИРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
4. Ковалев С.В., Куцян А.С., Дмитриевский Д.И., и др. К стандартизации субстанций и лекарственной формы глифазины // Журн. органічн. та фармац. хімії – 2008. – Т.6, вип. 2 (22). – С. 80-82.
5. Куцян А.С. Экспериментальное изучение гипогликемических свойств глифазины в суппозиториях на интактных и аллоксаниндуцированных животных / А.С. Куцян, А.Г. Сытник, Д.И. Дмитриевский, В.Н. Ковалев // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запоріжжя: Вид-в ЗМУ, 2006. – Т. III. – С. 540-550.
6. Любина В.В. Фармакокинетические исследования при разработке лекарственных средств в ГНЦЛС // Фармаком. – 1999. – № 3-4. – С. 91-95.
7. Пат. №15897А України, МКИ А61К 9/06. Основа для мазей або супозиторіїв / М.О. Ляпунов, О.П. Безугла, Ю.П. Столпер та ін. (Україна). – № 96062333; Заявл. 13.06.96; Опубл. 30.06.97, Бюл. № 3. – С. 31-40.

ристання якого дозволяє одержувати супозиторії з властивостями, що відповідають вимогам ДФУ.

8. Сытник А.Г., Куцян А.С. Влияние глифазины на бета-клетки и гипатоциты печени по данным патоморфологических исследований // Здоровоохранение Туркменистана. – 1991. – №1. – С. 9-11.
9. Сытник А.Г. Механизм действия растительного комплекса глифазины // Тез. докл. III съезда фармацевтов Туркменской ССР. – Ашхабад. – 1989. – С. 179-180.
10. Сытник А.Г. Поиск и фармакологическое изучение соединений, выделенных из растений семейства бобовых, проявляющих гипогликемическую активность: Дис. ... д-ра. мед. наук., 14.00.25. – Харьков, 1991. – 307 с.
11. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. акад. В.П. Георгиевского и проф. Ф.А. Конева. – Х.: 000 РИРЕГ, 1996. – 784с.
12. Al-Dossary Basmah N., Al-Gohary Omaimah M.N., Al-Khawaas Manal M. In-vitro and in-vivo availability of mebeverine hydrochloride suppositories // Sci. Pharm. – 2006. – Vol. 74, № 1. – P. 31-51.
13. Güngör Sevgi, Orlu Mine, Özsoy Vildiz, Araman Ahmet. In vitro studies on sustained release suppository formulations of tiaprofenic acid with sucrose fatty acid ester // Sci. Pharm. – 2003. – Vol. 71, № 4. – P. 357-364.
14. The United States Pharmacopoeia / The National Formulary. USP 30/NF 25. – Rockville: United States Pharmacopoeial Convention Inc., 2007. – 3553 p.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ИССЛЕДОВАНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ С РАСТИТЕЛЬНЫМ КОМПЛЕКСОМ "ГЛИФАЗИН" ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

А.С. Куцян, Д.И. Дмитриевский, А.Г. Сытник, В.Н. Ковалев

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: по результатам проведенных физико-химических, фармако-технологических и фармакологических исследований обоснован состав суппозиториев гипогликемического действия с растительным препаратом "Глифазин", полученным из травы и створок фасоли. В качестве основы выбран сплав полиэтиленоксидов 1500 и 400 (95:5), который хорошо совмещается с растительным комплексным препаратом и позволяет получить суппозитории, которые соответствуют требованиям ГФУ.

Ключевые слова: суппозитории, глифазин, гипогликемическое действие.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND RESEARCH OF SUPPOSITORIES CONTAINING PLANT COMPLEX "GLIFASIN" FOR DIABETES TREATMENT

A.S. Kutsanyan, D.I. Dmytriyevsky, O.H. Sytnyk, B.M. Kovalyov

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: on the basis of the carried out physical-chemical, pharmacological-technological and pharmacological researches the composition of suppositories with hypoglycemic action, containing plant preparation "Glifasin", obtained from the herd and shells of French beans has been grounded. The polyethylene glycol alloy 1500 and 400 (95:5) has been chosen as a base which is combined with the plant complex preparation and allows to get suppositories according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Key words: suppositories, glifasin, hypoglycemic action.