

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С МАСЛОМ АМАРАНТА

В. Ф. Дзюба, Е. Ф. Сафонова, И. В. Фролова

*Воронежский государственный университет*

Установлено, что соединения БАВ в масле амаранта дают возможность прогнозировать эффективность его при лечении воспалительных, инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек, что обусловлено противовоспалительным действием, репаративным эффектом, иммуномодулирующей активностью масла амаранта. Наряду с местным терапевтическим действием, масло амаранта может использоваться для лечения и профилактики системных заболеваний. Изучена возможность создания новой лекарственной формы — суппозитория с маслом амаранта.

Целебные свойства амаранта известны с глубокой древности. В настоящее время амарант выращивается во всех странах с теплым климатом. США, Китай, Индия, Австралия имеют специальные программы промышленного производства и использования продуктов из амаранта для питания населения.

Широчайшее использование амаранта с целью оздоровления людей обусловлено его уникальным составом, включающим во всех частях растения огромное количество биологически активных веществ: заменимых и незаменимых аминокислот, микроэлементов, минералов, витаминов, протеинов, полиненасыщенных жирных кислот, холина, желчных кислот, спиртов, стероидов и сквалена.

Сквален — вещество, осуществляющее захват кислорода и насыщение им тканей и органов нашего организма. Другими словами, сквален является мощным противоопухолевым средством, препятствующим разрушительному раковому воздействию на клетку свободных радикалов. Кроме того, сквален легко проникает через кожу внутрь организма, воздействует на весь организм и является мощным иммуностимулятором. Масло амаранта содержит 6 % сквалена [4, 6].

Масло амаранта имеет широкий спектр применения: онкологические болезни, атеросклероз, нарушение мозгового и периферического кровообращения, иммунодефицитные состояния (хронические заболевания), раны, ушибы, пролежни, язвы, авитаминозы, гинекологические и кожные заболевания, патология желудка, печени.

Антиоксидантные и адаптационные свойства масла амаранта позволяют применять его для повышения общей сопротивляемости при профилактике преждевременного старения.

Изучена возможность создания новой лекарственной формы с маслом амаранта — суппозитория для лечения геморроя и простатита, а также для восстановительной терапии у гериатрических больных.

### ВВЕДЕНИЕ

Все большее распространение в медицинской практике всех стран мира получают суппозиторные лекарства.

Удобство и простота применения суппозиторных лекарств, отсутствие негативных эффектов, характерных для пероральных и инъекционных лекарственных форм, эффективность и поступление большей части лекарственных субстанций непосредственно в большой круг кровообращения минуя печень, более низкий уровень аллергических реакций и др. делают перспективным развитие этих лекарственных форм.

Установлено, что уникальный состав масла амаранта позволяет применять его в различных областях медицины: в педиатрии, урологии, гинекологии, в терапии больных пожилого возраста.

Масло амаранта благодаря его уникальным свойствам расширяет возможности создания новых лекарственных препаратов на его основе, поэтому дальнейшей целью наших исследований явилась разработка суппозиториев обладающих противовоспалительным, ранозаживляющим действием.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Суппозитории готовили методом выливания, используя 12 композиций основ, содержащих массупол, твердый жир, эмульгатор Т-1 и твин-80 в различных соотношениях (табл. 1). Масло Амаранта *Oleum Amaranthis* вводили в количестве 30 % от общей массы суппозиториев. Данное

Состав композиционных основ для суппозиторий с маслом Амаранта

Компоненты	Количество компонентов в основе, %											
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12
Массупол	100	95	95	95	90	—	—	—	—	—	—	—
Твердый жир типа А	—	—	—	—	—	100	95	95	95	95	95	95
Эмульгатор №1	—	5	—	2,5	5	—	5	—	2,5	5	6	4
Твин-80	—	—	5	2,5	5	—	—	5	2,5	5	4	6

содержание лекарственного вещества, согласно проведенного контент-анализа, является максимально возможной концентрацией масла в лекарственной форме.

Качество суппозиторий оценивали согласно требованиям общей фармакопейной статьи «Суппозитории» ГФ XI.

Изучение структурно-механических свойств суппозиторий проводили на вискозиметре «Rheotest-2» типа RV, (Германия), используя метод последовательного разрушения структуры при переходе от малых градиентов скорости сдвига к большим и обратно.

Идентификацию масла амаранта в суппозиториях проводили по  $\alpha$ -токоферолу УФ-спектрофотометрическим методом путем сравнения максимумов поглощения в УФ-области стандартного раствора  $\alpha$ -токоферола (ISN Biomedical) и исследуемого в диапазоне от 200 до 360 нм. Спектр поглощения стандартного и исследуемого растворов имеет 1 максимум при 284 нм.

Для количественной оценки содержания масла амаранта в суппозиториях разработана спектрофотометрическая методика. Определение проводили по  $\alpha$ -токоферолу. Предварительно определяли содержание  $\alpha$ -токоферола в масле амаранта. Данное исследование проводили цериметрическим методом, изложенным в ГФ XI.

Действующее вещество из суппозиторий с маслом амаранта извлекли 95 % спиртом. Путем последовательного разведения готовили 0,06 % вытяжку исследуемого вещества в 95 % спирте и измеряли оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 284 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора-сравнения использовали вытяжку из суппозиторий плацебо с аналогичной концентрацией.

Биофармацевтические исследования, связанные с изучением процесса высвобождения масла амаранта из суппозиторий различного состава, проводили двумя методами: методом равновесного диализа на приборе Кривчинского и методом «вращающаяся корзинка». В качестве диализных сред использовали 0,1 М раствор натрия гидроксида и фосфатный буфер с рН = 6,8. Испытания проводили в изометрическом режиме, при температуре  $37 \pm 1$  °С. Забор проб осуществляли через каждые 15 мин в течение 1 часа с восполнением диализной среды. Содержание масла в пробах определяли спектрофотометрически.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При выборе суппозиторных основ руководствовались результатами исследования, полученными при изучении реологических свойств на ротационном вискозиметре «Rheotest-2» типа RV, (Германия).

Полученные в результате исследования кривые текучести в логарифмической системе координат имеют вид прямых линий в обоих температурных режимах (рис. 1).

Наилучшими показателями динамической вязкости при различной скорости сдвига обладали композиционная основа № 1 и № 11 (табл. 1). Суппозитории разработанного состава готовили методом выливания учитывая как природу основы и вспомогательных веществ, так и физико-химические свойства масла амаранта.

Суппозитории имели форму торпеды, однородные на разрезе, от белого до светло-желтого цвета.

Показатели качества разработанных и приготовленных суппозиторий представлены в табл. 2.

Показатель КЧ, контролирующий процессы прогоркания масла при неправильном хранении

Показатели качества суппозиториев состава 1 и 2 в условиях хранения

Показатели качества	Срок хранения 0 мес.		Срок хранения 3 мес.		Срок хранения 6 мес.	
	Состав 1	Состав 2	Состав 1	Состав 2	Состав 1	Состав 2
Средняя масса, г	3,02	3,048	3,02	3,048	3,02	3,048
Отклонение от средней массы	0,7%	1,6%	0,7%	1,6%	0,7%	1,6%
Температура плавления °С	36,8	36,3	36,8	36,3	36,8	36,3
ВПД*	6 мин 44 сек	10 мин 45 сек	6 мин 44 сек	10 мин 45 сек	6 мин 44 сек	10 мин 45 сек
Йодное число Г <sub>2</sub> / 100 г	28,1	20,6	28,3	20,6	29,3	20,8
Кислотное число мг КОН/г	1,58	1,2	1,6	1,2	1,6	1,3
Перекисное число Ммоль/кг O <sub>2</sub>	5,04	3,9	5,14	4,1	5,14	4,2
Подлинность	+	+	+	+	+	+
Количественное определение по α-токоферолу	60	59,5	60,2	59,5	59,8	59,7

\* ВПД время полной деформации, мин.

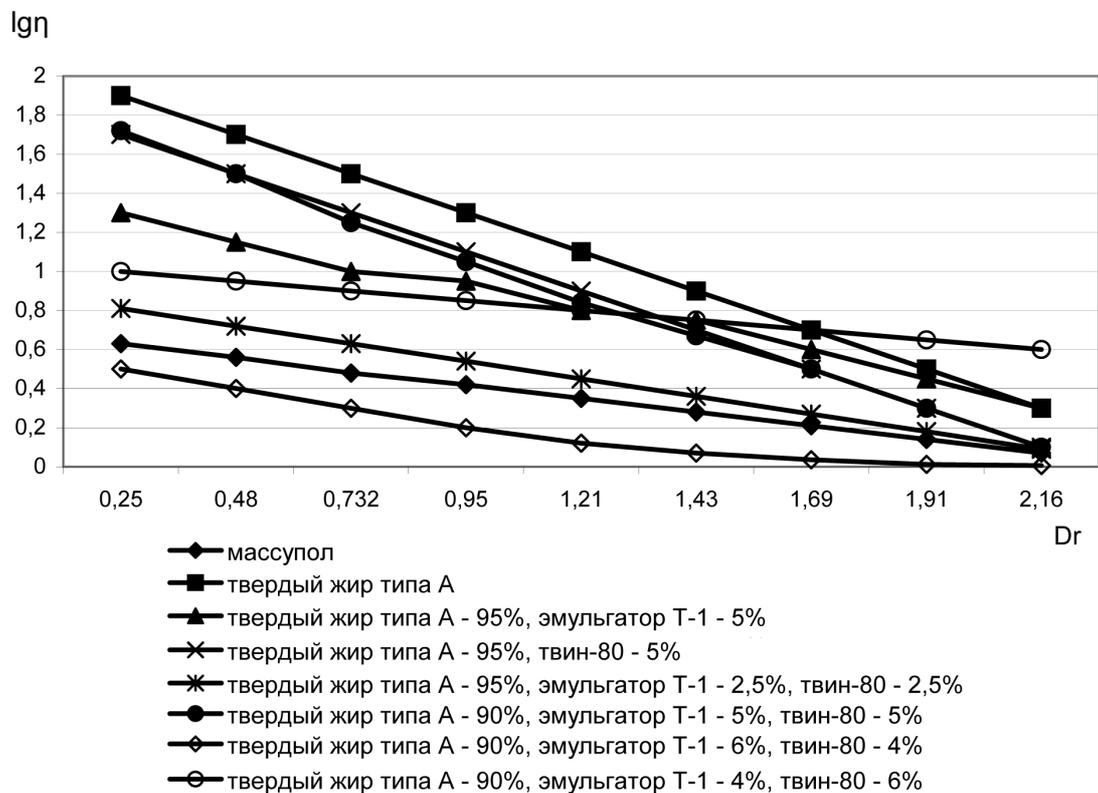


Рис. 1. Зависимости логарифма динамической вязкости от логарифма скорости деформации для суппозиторных основ

(доступ воздуха, влаги, света), практически не менялся в течении всего испытуемого срока и соответствует требованиям НД (1—10 мг КОН / г). Показатель ИЧ, характеризующий количество (степень не насыщенности) полиненасыщенных жирных кислот (а следовательно фармакологическую ценность масла) не изменялся в течение 12 месяцев хранения, что свидетельствует о сохранение фармакологической активности суппозитория.

Снижение фармакологической активности суппозитория с маслом амаранта при хранении может быть вызвано окислением ненасыщенных жирных кислот, в результате чего образуются токсичные продукты — перекиси и гидроперекиси. Этот процесс контролируется показателем «перекисное число».

Как следует из данных табл. 2 этот параметр увеличивается незначительно при хранении и соответствует требованиям НД ( $< 10$  Ммоль / кг  $O_2$ )

Изучение структурно-механических свойств суппозитория проводили на вискозиметре «Rheotest-2» типа RV, (Германия). Получены кривые кинетики деформации (рис. 2).

Наличие восходящих кривых петли гистерезиса свидетельствует о наличии тиксотропии основ и суппозитория. Что касается их консистентных свойств, то введение в суппозиторную композицию масла амаранта не оказывает видимого влияния на структуру системы, которая при температуре 20 и 37 °С разрушается при увеличении нагрузок разрушения и полностью восстанавливается при

снятии нагрузок в тех же температурных условиях с образованием петель гистерезиса.

Таким образом, данные суппозитория являются псевдопластичными стабильными системами при температуре производства, хранения и применения.

Для идентификации масла амаранта в суппозиториях использовали УФ-спектрофотометрию.

УФ-спектр 0,06 % раствора  $\alpha$ -токоферола из вытяжек суппозитория-плацебо имел максимум при 284 нм минимум при 254 нм, что соответствует УФ-спектру РСО  $\alpha$ -токоферола (рис. 3).

Количественный анализ  $\alpha$ -токоферола спектрофотометрическим методом показал, что его содержание в суппозиториях находится в пределах от 0,055 до 0,061 г. Относительная ошибка используемого метода для суппозитория на композиционной основе № 1 составляет 1,95 %, для основы № 11 — 1,32 %.

Стабильность ректальных суппозитория с маслом амаранта изучали в процессе длительного хранения с помощью физико-химических, химических методов исследования. Суппозитория хранили в воцаных капсулах в коробке и также ПВХ при 293 и 277 К. Через 3, 6, 9, 12 месяцев хранения определяли количественное содержание  $\alpha$ -токоферола, внешний вид, цвет, однородность, структурно-механические и физико-химические характеристики. Результаты представлены в таблице 2.

Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что суппозитория с маслом амаранта стабильны в течение 12 месяцев в условиях естественного хранения.

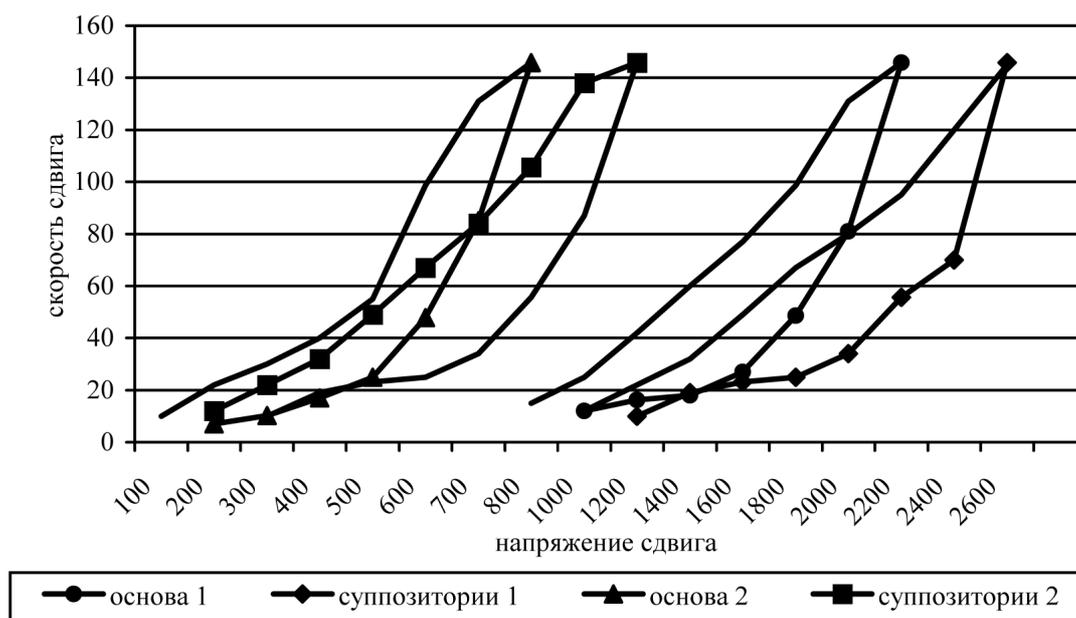


Рис. 2. Реограмма кинетики деформации суппозитория с маслом амаранта при температуре 30 °С

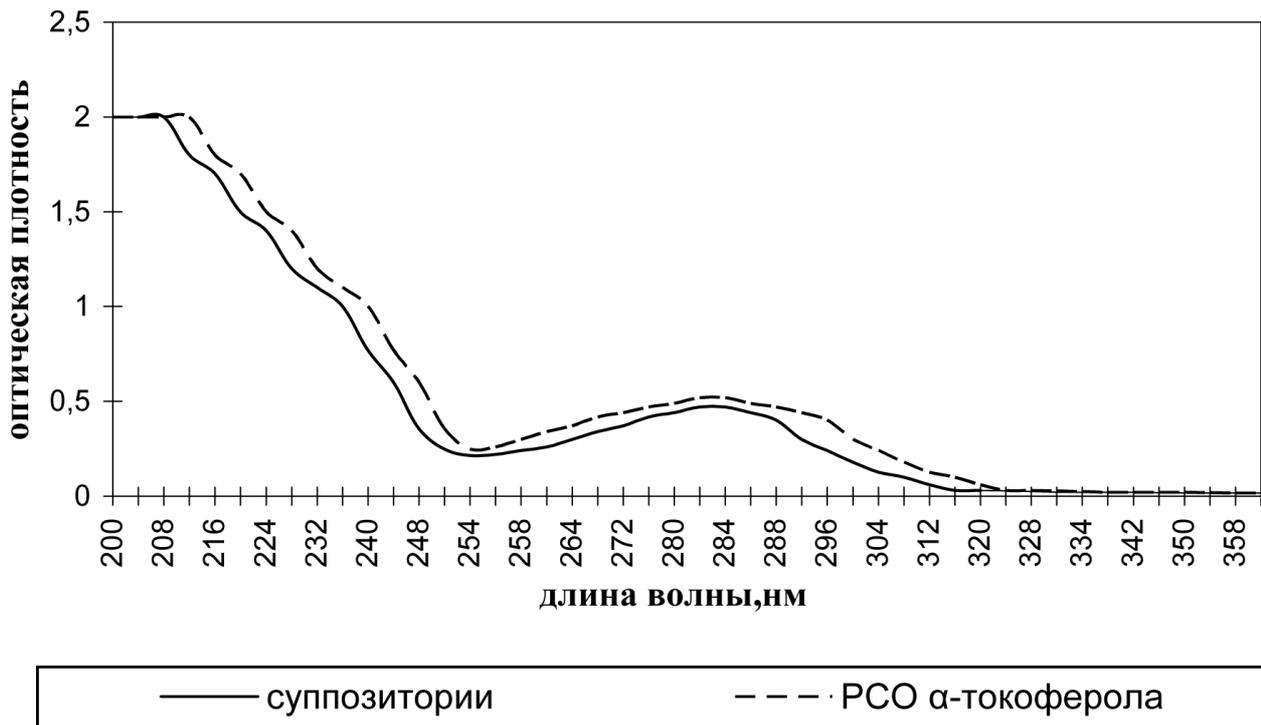


Рис. 3. УФ-спектр суппозитория с маслом амаранта

Концентрация α-токоферола, температура плавления, время полной деформации, йодное, перекисное, кислотное числа, изменяются в допустимых пределах, предусмотренных нормативной документацией.

Биофармацевтические исследования, связанные с изучением процесса высвобождения масла амаранта из суппозиторий проводили двумя мето-

дами: равновесного диализа и «вращающейся корзинки».

Результаты исследования высвобождения α-токоферола методом «вращающаяся корзинка» при использовании натрия гидроксида 0,1 М и фосфатного буфера представлены на рис. 4.

При этом наиболее полное высвобождение действующего вещества наблюдается в щелочной среде, что подтверждает рациональность выбора лекарственной формы для данного лекарственного вещества.

Наиболее полное высвобождение лекарственного вещества наблюдается из суппозитория на композиционной основе №11, (рис. 5).

Результаты полученные при исследовании методом равновесного диализа подтверждают данные полученные в первом опыте.

На основе проведенных исследований предложены суппозитории следующего состава:

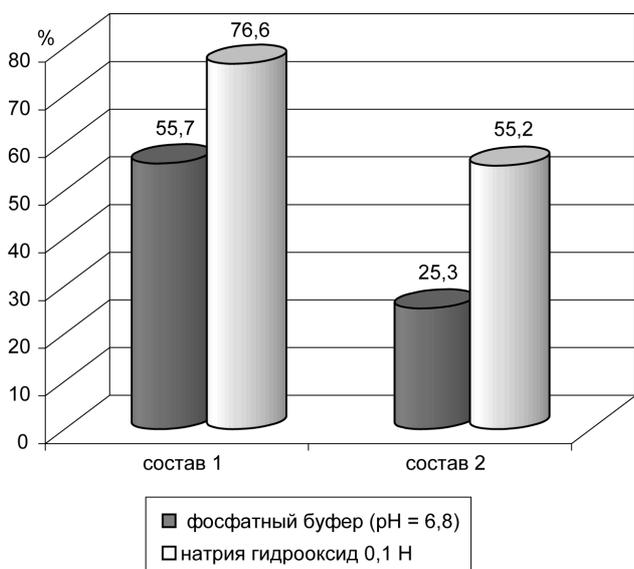


Рис. 4. Динамика высвобождения α-токоферола из суппозитория

Масло амаранта	0,9	30%
Твердый жир типа А (ВФС 42-1117-86)	1,92	63%
Эмульгатор № 1 (ФС 42-1596-81)	0,1	4,3%
Твин-80 (ФС 42-2540-88)	0,08	2,7%

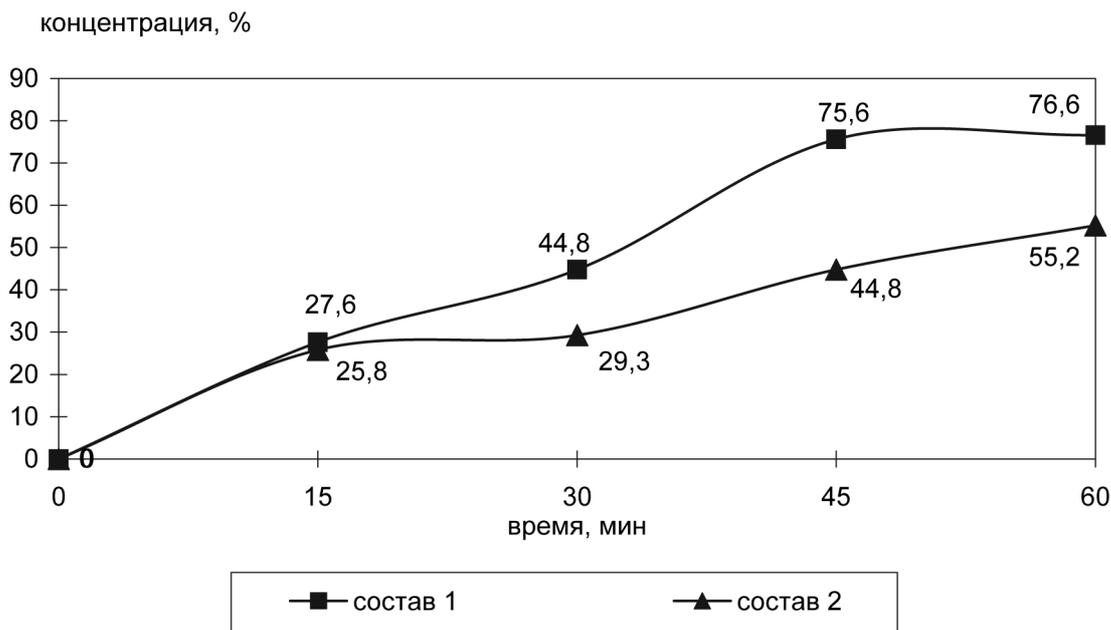


Рис. 5. Динамика высвобождения α-токоферола из суппозиториев

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны состав и технология ректальных суппозиториев с содержанием масла амаранта 30% на жире твердом типа А с эмульгатором № 1 (4,3%) и твином-80 (2,7%).

2. Установлено что ректальные суппозитории с маслом амаранта стабильны в течение 12 мес. В естественных условиях при 293 К и в холодильнике (277К). содержание α-токоферола, структурно-механические и физико-химические характеристики суппозиториев соответствуют требованиям НД в допустимых пределах в течение всего срока хранения.

3. Стандартизировать суппозитории рекомендуется по содержанию α-токоферола-основного БАВ, которого должно быть не менее 0,055 г. (на один суппозиторий)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамович Р.А.* Технологические особенности разработки суппозиториев с растительными препаратами / Абрамович Р.А., Соллогуб Л.В. // 5-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 21 — 25 апр., 1998 — С. 341.
2. *Батрак А.С.* В центре внимания мягкие лекарственные формы / А.С. Батрак // Провизор. — 2002. — № 10. — С. 5—6.
3. *Буракова М.А.* Принципы разработки мягких лекарственных форм для гериатрии / М.А. Буракова // Геронтол. аспекты пептид. регуляции функций организма. — СПб., 1996. — С. 29—35.
4. *Попова И.Ю.* Амарантовое масло как источник сквалена. Обзор применения и новый способ получения / И.Ю. Попова, А.Р. Водяник // <http://extract.ru>.
5. *Сафонова Е.Ф.* Выделение и изучение фосфолипидов масла семян амаранта. / Автореф. На соиск. Уч. Ст. канд. Хим. Н, Москва. — 2004. — 27 с.
6. *Чирков Т.В.* Амарант — культура XXI века / Т.В. Чирков — СПб : Изд-во СПб университет, 1999. — с. 200.