

СОЗДАНИЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С МАСЛОМ АМАРАНТА

Ж. М. Козлова, А. П. Девяткина, **И. А. Девяткина**, И. М. Коренская, Е. В. Ощепкова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Поступила в редакцию 1.02.2008 г.

Аннотация. Целью нашей работы явилось создание ректальных суппозиториях с маслом амаранта. Для обоснования оптимального состава дифильной суппозиторной композиции для ректальных суппозиториях применили метод математического планирования по частичному ортогональному греко-латинскому кубу второго порядка. Качество полученных суппозиториях оценивали параметрам оптимизации процесса. На основании полученных данных были составлены ряды предпочтительности по показателям оптимизации эксперимента (температура плавления и время деформации исследуемых композиций). Предложена оптимальная технология получения суппозиториях с маслом амаранта, отвечающих требованиям ГФ XI к лекарственной форме.

Ключевые слова: проктология, суппозитории, масло амаранта, стабильность

Abstract. Creation rectalis suppository with oil of an amaranth. In our opinion expansion of assortment of medicinal forms with oil of an amaranth is an actual problem of practical pharmacy and medicine. With the purpose of creation rectalis suppository with oil of an amaranth investigated various compositions of suppository on the parameters of quality submitted in GF IX. As a result of the carried out researches a line of preferability compositions of suppository.

Key words: proctology, suppository, oil of an amaranth, stability

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время на Российском фармацевтическом рынке ассортимент лекарственных препаратов для лечения и профилактики проктологических заболеваний как импортного, так и отечественного производства достаточно обширен. Вместе с тем, ректальных лекарственных форм еще мало в связи с чем ведется интенсивный поиск эффективных натуральных компонентов для создания различных ректальных лекарственных форм. В результате такого поиска была разработана технология получения масляного экстракта Амаранта, содержащего богатый липидный комплекс БАВ, включая сумму полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), витамин Е, сквален, белки, минеральные вещества, витамины (рибофлавин) и прочие соединения, которые дают возможность прогнозировать эффективность данного комплекса БАВ при лечении ряда проктологических заболеваний. Терапевтический эффект реализуется за счет противовоспалительного и репаративного эффектов, иммуномодулирующей активности. Кроме того наряду с местным действием масло амаранта может оказывать системное действие при лечении заболеваний (простатит, болезнь Крона, язвенные болезни различного генеза и др.)

На данный момент масло амаранта применяется внутрь в нативном виде при комплексном лечении обширных ожогов, псориаза, нейродермитов, простатита и прочих заболеваний.

Среди различных лекарственных форм в последнее время все больший интерес представляют суппозитории и соответственно, ректальный путь введения лекарственных средств, обладающий рядом преимуществ по сравнению с другими. Исходя из вышеизложенного, создание суппозиториях с маслом амаранта является весьма актуальной и перспективной задачей практической фармации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

При разработке оптимального состава суппозиториях особое внимание уделяли фармацевтическим факторам, влияющим на терапевтическую эффективность, таким как природа суппозиторной основы и вспомогательных веществ, их количество, технология получения лекарственной формы с учетом физико-химических свойств масла амаранта.

Применение дифильной основы является перспективным для получения суппозиториях со многими лекарственными компонентами с различной степенью родства как с липофильной, так и гидрофильной фазой системы. Такие основы поз-

Таблица 1

Факторы и их уровни, изучаемые в эксперименте

| Факторы | Уровни факторов |
|-------------------------------------|--|
| А — гидрофобная фаза | A1 — твердый жир A2 — суппарин М A3 — масло какао |
| В — гидрофильная фаза | B1 — ПЭГ 1500 B2 — ПЭГ 400 B3 — ПЭГ 400: ПЭГ 1500 (1:9) |
| С — содержание гидрофильной фазы, % | C1 — 5 C2 — 10 C3 — 15 |
| Д — вид ПАВ | D1 — эмульгатор №1 D2 — твин-80 D3 — эмульгатор Т-2 D4 — высшие жирные спирты D5 — полиэтиленгликольдистеарат D6 — МГДС D7 — стеариновая кислота D8 — ланолин D9 — ОС-20 |
| Е — содержание ПАВ, % | E1 — 2; E2 — 3; E3 — 4; E4 — 5; E5 — 6; E6 — 7; E7 — 8; E8 — 9; E9 — 10. |

воляют регулировать температуры плавления и затвердевания, время полной деформации суппозиториев, другие технологические характеристики, включая скорость полноту высвобождения активных компонентов из лекарственной формы за счет введения в состав основы тех или иных ПАВ и их сочетаний.

Для обоснования оптимального состава дифильной суппозиторной композиции для ректальных суппозиториев применили метод математического планирования по частичному ортогональному греко-латинскому кубу второго порядка. Факторы, используемые в эксперименте, приведены в таблице 1. Матрица планирования эксперимента представлена в таблице 2.

Суппозитории готовили с учетом физико-химических свойств вспомогательных веществ и масла амаранта по следующей технологической схеме: получение дифильной основы, введение масляного экстракта в основу, гомогенизация, дозирование в ПВХ ленту с ячейками, упаковка. Содержание гидрофильной фазы в суппозиторной массе варьировало от 5 до 15 %, а ПАВ от 2 до 10%, масла амаранта 25%. Масса суппозиториев составляла 2,0 г.

Качество полученных суппозиториев оценивали по следующим параметрам оптимизации процесса: температура плавления, время полной деформации, адгезии к ПВХ пленке. Полученные результаты представлены в таблицах 3, 4. Дисперсионный анализ экспериментальных данных представлен в таблицах 5, 6.

Результаты дисперсионного анализа показали, что на параметры оптимизации процесса произ-

водства суппозиториев с маслом амаранта существенное влияние оказывают факторы А, В, Е и D, причем фактор А значительно влияет на время полной деформации, а фактор В более всего на температуру плавления. Факторы Е и D оказывает одинаковое влияние на все параметры оптимизации процесса.

Таблица 2

Матрица планирования эксперимента по латинскому гиперкубу второго порядка

| D | E | E1 | | | E2 | | | E3 | | |
|----|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | A B | A1 | A2 | A3 | A1 | A2 | A3 | A1 | A2 | A3 |
| D1 | B1 | 1 | 5 | 8 | 1 | 5 | 8 | 1 | 5 | 8 |
| | B2 | 2 | 6 | 7 | 2 | 6 | 7 | 2 | 6 | 7 |
| | B3 | 3 | 4 | 9 | 3 | 4 | 9 | 3 | 4 | 9 |
| D2 | B1 | 4 | 8 | 3 | 4 | 8 | 3 | 4 | 8 | 3 |
| | B2 | 5 | 9 | 1 | 5 | 9 | 1 | 5 | 9 | 1 |
| | B3 | 6 | 7 | 2 | 6 | 7 | 2 | 6 | 7 | 2 |
| D3 | B1 | 7 | 2 | 6 | 7 | 2 | 6 | 7 | 2 | 6 |
| | B2 | 8 | 3 | 4 | 8 | 3 | 4 | 8 | 3 | 4 |
| | B3 | 9 | 1 | 5 | 9 | 1 | 5 | 9 | 1 | 5 |

Таблица 3

Результаты испытаний суппозиториев по параметрам оптимизации (время полной деформации)

| D | E | E1 | | | E2 | | | E3 | | |
|----|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | A B | A1 | A2 | A3 | A1 | A2 | A3 | A1 | A2 | A3 |
| D1 | B1 | 14 | 13 | 10 | 15 | 12 | 13 | 10 | 10 | 13 |
| | B2 | 15 | 8 | 10 | 18 | 14 | 15 | 15 | 7 | 15 |
| | B3 | 12 | 9 | 10 | 9 | 16 | 13 | 12 | 6 | 13 |
| D2 | B1 | 12 | 10 | 20 | 20 | 8 | 12 | 13 | 7 | 12 |
| | B2 | 18 | 9 | 12 | 12 | 9 | 10 | 15 | 8 | 10 |
| | B3 | 14 | 15 | 12 | 12 | 10 | 10 | 10 | 12 | 10 |
| D3 | B1 | 20 | 7 | 10 | 7 | 10 | 12 | 12 | 11 | 9 |
| | B2 | 12 | 5 | 12 | 5 | 10 | 8 | 8 | 12 | 8 |
| | B3 | 12 | 8 | 15 | 8 | 9 | 9 | 9 | 17 | 7 |

Таблица 4

Результаты испытаний суппозиториев по параметрам оптимизации (температура плавления)

| D | E | E1 | | | E2 | | | E3 | | |
|----|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | A B | A1 | A2 | A3 | A1 | A2 | A3 | A1 | A2 | A3 |
| D1 | B1 | 37 | 29 | 39 | 37 | 40 | 39 | 38 | 35 | 33 |
| | B2 | 34 | 30 | 40 | 35 | 38 | 38 | 37 | 36 | 34 |
| | B3 | 32 | 38 | 41 | 33 | 39 | 37 | 39 | 37 | 35 |
| D2 | B1 | 36 | 35 | 38 | 35 | 36 | 39 | 39 | 38 | 39 |
| | B2 | 37 | 36 | 39 | 33 | 36 | 37 | 40 | 37 | 40 |
| | B3 | 38 | 37 | 40 | 34 | 37 | 38 | 33 | 37 | 37 |
| D3 | B1 | 35 | 38 | 35 | 35 | 39 | 39 | 35 | 35 | 31 |
| | B2 | 36 | 40 | 36 | 38 | 40 | 40 | 37 | 33 | 33 |
| | B3 | 37 | 33 | 37 | 39 | 39 | 37 | 38 | 30 | 35 |

Таблица 5

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по времени полной деформации суппозиториев с маслом амаранта

| Источник изменчивости | Сумма квадратов | Число степеней свободы | Средний квадрат | F | |
|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|---------|---------|
| | | | | экспер. | таблич. |
| Фактор А | 929 | 2 | 516 | 12,5 | 3,2 |
| Фактор В | 820 | 2 | 441 | 12,2 | 3,2 |
| Фактор D | 658 | 8 | 315 | 8,4 | 2,5 |
| Фактор С | 128 | 2 | 59 | 15,1 | 3,2 |
| Фактор Е | 680 | 2 | 338 | 18,1 | 3,2 |

Таблица 6

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по температуре плавления суппозиториев с маслом амаранта

| Источник изменчивости | Сумма квадратов | Число степеней свободы | Средний квадрат | F | |
|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|--------|--------|
| | | | | экспер | таблич |
| Фактор А | 2381 | 2 | 1250 | 32,5 | 3,2 |
| Фактор В | 2614 | 2 | 1325 | 23,2 | 3,2 |
| Фактор D | 1987 | 8 | 895 | 22,4 | 2,5 |
| Фактор С | 1020 | 2 | 521 | 15,1 | 3,2 |
| Фактор Е | 2401 | 2 | 1024 | 21,1 | 3,2 |

Таблица 7

Оценка качества суппозиториев с маслом амаранта

| Показатели качества | Методы определения | Полученные результаты |
|--------------------------------|--------------------|--|
| Внешний вид | Визуально | Суппозитории имели правильную конусовидную форму с гладкой поверхностью, от светло-желтого до темно-желтого цвета, наблюдается наличие воздушного стержня. |
| Средняя масса, г | Гравиметрический | $2,00 \pm 0,1$ |
| Отклонение от средней массы, % | Гравиметрический | ± 3 |
| Температура плавления | Физический | $36,7 \pm 1,6$ |
| Температура затвердевания | Физический | $38,7 \pm 1,1$ |
| Время полной деформации, мин | Физический | $12,5 \pm 0,7$ |

Действие фактора С оказалось статистически незначимо. Для значимых факторов были построены ряды предпочтительности с помощью цели рангового критерия Дункана.

При оценке влияния вспомогательных веществ на формообразующие свойства основ, были составлены ряды предпочтительности по показателям оптимизации эксперимента (температура плавления и время деформации исследуемых композиций). При этом установлено, что оптимальными вспомогательными веществами для дифильной суппозиторной композиции с маслом амаранта являются: гидрофобная фаза — твердый жир, гидрофильная — ПЭГ 1500 в концентрации 10%, а в качестве ПАВ целесообразнее использовать эмульгатор Т-2 в количестве 5%.

Следующим этапом наших исследований было установление технологических параметров производства разработанной лекарственной формы.

Образцы суппозиториев были приготовлены по разработанной технологической схеме с учетом установленных параметров процесса производства

(температура, скорость, способ и время гомогенизации, условия структурирования).

Полученные суппозитории имели правильную конусовидную форму с гладкой поверхностью желтого цвета, однородные, на продольном срезе отсутствовали вкрапления, наблюдалось наличие воздушного стержня.

Технологические параметры оценивали по показателям: внешний вид, однородность, средняя масса и отклонение от средней массы, температура плавления и затвердевания, время полной деформации. Полученные результаты представлены в таблице 7.

Как видно из таблицы 7, полученные образцы суппозиториев с маслом амаранта отвечают всем требованиям ГФ XI, предъявляемым к лекарственной форме.

Таким образом, нами предложен оптимальный состав суппозиторной композиции с маслом амаранта для лечения и профилактики проктологических заболеваний таких как геморрой, язвенный колит и другие.

ВЫВОДЫ

1. На основании метода математического планирования эксперимента по частичному-ортонормальному греко-латинскому кубу второго порядка был разработан оптимальной состав дифильной суппозиторной композиции для ректальных суппозиториев с маслом амаранта и предназначенных для лечения и профилактики ряда проктологических заболеваний.

2. Предложена оптимальная технология получения суппозиториев с маслом амаранта, отвечаю-

щих требованиям ГФ XI к лекарственной форме и стабильных в течение 2 лет хранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амарантовое масло «Здоровье» — гигиенический сертификат 78.1.8.414.Т19204.11.99

2. *Макеев А.М., Джувеликян Х.А., Мирошниченко Л.А.* Белково-липидно-крахмальные комплексы семян амаранта // Вестник Воронежского Госуниверситета. — 2001. — № 1. — с. 73—74.

3. ТУ 9141-002-51055333-99 «Масло Амаранта».

Козлова Ж. М. — доцент каф. ОЭФ и БМТ, ММА им. И. М. Сеченова; e-mail: biblichik@ya.ru

Девяткина А. П. — соискатель ВИЛАР; e-mail: biblichik@ya.ru

Коренская И. М. — ассистент каф УЭФФ Воронежского государственного университета; e-mail: kim@pharm.vsu.ru

Ощепкова Е. В. — интерн каф. ОЭФ и БМТ, ММА им. И. М. Сеченова; e-mail: biblichik@ya.ru

Kozlova Zh.M. — associate-Professor at the Chair of OEPH and BMT Moscow I. M. Sechenov Medical Academy; e-mail: biblichik@ya.ru

Devyatkina A. P. — applicant of Russian Institute of Drugs and Aromatic Plants; e-mail: biblichik@ya.ru

Korenskaya I. M. — assistant at the Chair of MEPHPh, Voronezh State University; e-mail: kim@pharm.vsu.ru

Otchepkova E. V. — Intern at the Chair of OEPH and BMT Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov; e-mail: biblichik@ya.ru