

РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИИ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ОСНОВЕ ПАНТОГАМА И КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ

В. Ф. Дзюба¹, А. И. Сливкин¹, С. Н. Суслина², Д. А. Сливкин², Е. В. Филонова¹, А. С. Беленова¹

¹ Воронежский государственный университет

² Российский университет дружбы народов

Поступила в редакцию 11.07.2010 г.

Аннотация. Разработан состав и технология получения новой ректальной лекарственной формы на основе пантогама и кислоты янтарной. Изучена биодоступность и технологические характеристики созданных суппозиториев.

Ключевые слова: пантогам, кислота янтарная, детская лекарственная форма, суппозитории, биодоступность, стабильность.

Abstract. The structure and technology reception of the new rectal medicinal form on the pantogam and succine acid basis is developed. It was studied the bioavailability and technical characteristics of created suppositories.

Keywords: pantogam, succine acid, child's medicinal form suppository bioavailability, stability.

Среди различных лекарственных форм большой интерес представляют суппозитории и соответственно, ректальный путь введения лекарств, который имеет ряд преимуществ в сравнении с другими. Особенно это характерно для педиатрической практики. В последние два десятилетия наблюдается рост числа детей с различными нейropsychическими нарушениями, сопровождающимися стойкими повреждениями «высших» когнитивных функций, сложностями в обучении.

Ввиду тяжести течения различных патологий нервной системы у детей, поиск эффективных лекарственных форм нейрометаболического действия, в частности в виде суппозиториев, является актуальной задачей фармации и медицины.

Ректальный путь введения лекарств является перспективным, так как при этом быстро проявляется основной фармакологический эффект, исключается раздражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, предотвращается быстрая инактивация препарата в печени и желудочно-кишечном тракте.

Цель настоящего исследования — изучение возможностей создания суппозиторной лекарственной формы нейрометаболического действия на основе пантогама и кислоты янтарной, разработка методов стандартизации и изучение ее биодоступности *in vitro*.

В процессе разработки оптимального состава суппозиториев главное значение придавалось фармацевтическим факторам, влияющим на терапевтическую эффективность. Целесообразность выбора новой композиции пантогама с кислотой янтарной связана со способностью потенцирования друг друга по ноотропному и адаптогенному действию [1—4].

В работе использовали промышленные образцы субстанции пантогама (ФГУП «СКТ технолог» Минобразования России), субстанции янтарной кислоты (ООО «Полисинтез», Россия). В качестве основообразующего материала для изготовления детских ректальных суппозиториев применяли твердый жир без добавок (состав №1) и с добавлением эмульгатора Т-2 (состав №2), присутствие которого в ряде случаев приводит к улучшению технологических характеристик и биодоступности [5] (состав суппозиториев представлен в табл. 1).

Суппозитории готовили с учетом физико-химических свойств основных компонентов и вспомогательных веществ методом выливания. Предварительно лекарственные субстанции измельчали до состояния «наимельчайшее» [6]. Основу расплавляли на водяной бане, начиная с наиболее тугоплавкого вещества, затем вводили менее тугоплавкое вещество при температуре не выше 40 °С. Лекарственные вещества вводили по методу суспензии. Не прекращая перемешивания, разливали полученную суппозиторную массу в подготовленные металлические формы. Которые

© Дзюба В. Ф., Сливкин А. И., Суслина С. Н., Сливкин Д. А., Филонова Е. В., Беленова А. С., 2010

затем выдерживали в холодильнике до 30 минут. Получали свечи желтого цвета, однородные на продольном срезе. Стандартизацию суппозиториев проводили в соответствии с требованиями ГФ XI, выпуск 2 по показателям: средняя масса, внешний вид, однородность, температура плавления, время

полной деформации, кислотное число, йодное число, подлинность и количественное содержание действующих веществ (данные представлены в табл. 2, 3 и 4).

Полученные суппозитории имели правильную форму «торпеды» с гладкой поверхностью желто-

Таблица 1

Составы суппозиториев, содержащих пантогам и кислоту янтарную

Состав 1			Состав 2		
Пантогам	0,2 г	14,3 %	Пантогам	0,2 г	14,3 %
Кислота янтарная	0,2 г	14,3 %	Кислота янтарная	0,2 г	14,3 %
Твердый жир типа А	1,0 г	71,4 %	Твердый жир типа А	0,96 г	68,4 %
Общая масса	1,4 г	100 %	Эмульгатор Т-2	0,04 г	3 %
			Общая масса	1,4 г	100 %

Таблица 2

Средняя масса и отклонение в средней массе суппозиториев с пантогамом и кислотой янтарной

№ п/п	Масса суппозиториев, г		Отклонение в массе суппозиториев			
	Состав 1	Состав 2	Состав 1		Состав 2	
			г	%	г	%
1	1,44	1,40	0,04	2,86	0	—
2	1,39	1,41	-0,01	0,71	0,01	0,71
3	1,45	1,40	0,05	3,57	0	—
4	1,45	1,39	0,05	3,57	-0,01	0,71
5	1,43	1,45	0,03	2,14	0,05	3,57
6	1,39	1,43	-0,01	0,71	0,03	2,1
7	1,44	1,44	0,04	2,863	0,04	2,85
8	1,38	1,40	-0,02	1,43	0	—
9	1,38	1,40	-0,02	1,43	0	—
10	1,44	1,39	0,04	2,86	-0,01	0,71
11	1,36	1,39	-0,04	2,86	-0,01	0,71
12	1,43	1,40	0,03	2,14	0	—
13	1,44	1,42	0,04	2,86	0,02	1,43
14	1,37	1,39	-0,03	2,14	-0,01	0,71
15	1,40	1,42	0	-	0,02	1,43
16	1,36	1,38	-0,04	2,86	-0,02	1,43
17	1,37	1,42	-0,03	2,14	0,02	1,43
18	1,42	1,42	0,02	1,42	0,02	1,43
19	1,40	1,38	0	-	-0,02	1,42
20	1,38	1,41	-0,02	1,42	0,01	0,71
Общая масса	28,12	28,14	—	—	—	—
Средняя масса	1,406	1,407	—	—	—	—

Таблица 3

Результаты определения температуры плавления и времени полной деформации суппозиториев с пантогамом и кислотой янтарной

№ п/п	Состав 1		Состав 2	
	Температура плавления, °С	Время полной деформации, мин.	Температура плавления, °С	Время полной деформации, мин.
1	37,0	4	37,0	8
2	37,1	5	37,2	10
3	37,0	6	37,3	10
4	37,2	5	37,0	9
Среднее время полной деформации/ средняя температура плавления	37,0	5,0	37,1	9,2

Таблица 4

Результаты определения йодного, кислотного и перекисного чисел основ №1, №2 и суппозиториев состава 1, 2

Показатель качества	Состав 1	Основа №1	Сумма показателей	Состав 2	Основа №2	Сумма показателей
Кислотное число, мг КОН/г	0,4	0,29	0,31	0,55	0,47	0,49
Перекисное число, моль/кг	2,5	2,39	2,5	2,8	2,7	2,8
Йодное число, г I ² /100г	15,4	15,1	15,3	18,7	15,2	15,4

го цвета, однородные, на продольном срезе отсутствовали вкрапления, в некоторых случаях наблюдалось наличие воздушного стержня.

Идентификацию и количественное содержание пантогама в суппозиториях определяли с использованием характерной реакции на ион кальция, ИК-спектроскопии, метода комплексонометрии. Подлинность и количественное содержание кислоты янтарной в полученных образцах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

По технологическим параметрам и оценке качества полученные образцы суппозиториев с пантогамом и кислотой янтарной отвечают всем требованиям ГФ XI, выпуск 2, предъявляемым к ректальной лекарственной форме (табл. 5).

Биофармацевтические исследования, связанные с изучением процесса высвобождения пантогама и кислоты янтарной из суппозиториев различного состава, проводили на приборе «Вращающаяся корзинка» (тест-растворения) по методике ГФ XI.

Результаты высвобождения пантогама и кислоты янтарной представлены в табл. 6 и 7.

В ходе исследования суппозиториев с пантогамом и кислотой янтарной №1 (диализная среда — вода очищенная) установлено (табл. 6), что включение в состав суппозиториев эмульгатора-T2 не привело к значительному увеличению биодоступности кислоты янтарной. К 360 минуте эксперимента из суппозиториев состава 1 кислоты янтарной высвободилось 56,5 %, а из состава 2—43,6 %. Лекарственное вещество из суппозиториев состава 2 высвобождается быстрее, но не полностью.

Такая же динамика высвобождения получена при исследовании с диализной средой — фосфатным буфером (рН=6,8) (табл. 7). Несмотря на сохранение динамики высвобождения, количество высвободившихся лекарственных веществ в данном случае больше, чем в воде.

Следовательно, наиболее полное высвобождение лекарственных веществ из суппозиториев состава 1 и 2 происходит в щелочной среде без при-

Показатели качества суппозиториев состава 1 и 2

Показатели качества	Методы определения	Требования НД	Состав 1	Состав 2
Внешний вид	Визуально	Суппозитории от светло-желтого до темно-желтого цвета	Суппозитории от светло-желтого до темно-желтого цвета	
Средняя масса, г	Массомерный	1,4±0,01	1,406	1,407
Отклонение от средней массы, г	Статистический	±5 % (для двух суппозиториев ±7,5 %)	2,0 %	1,16 %
Температура плавления	Физический	Не выше 37 °С	37,0	37,1
Время полной деформации	Физический	Не более 15 минут	4,7	9,4
Йодное число	15,4	18,7	15,4	18,7
Кислотное число	0,4	0,55	0,4	0,55
Перекисное число	2,5	2,8	2,5	2,8
Подлинность				
Пантогам	Качественная реакция А (ГФ XI) на ион кальция	Осадок белого цвета	Осадок белого цвета	Осадок белого цвета
Янтарная кислота	ВЭЖХ (время удерживания)	1,52—1,68 мин	1,634 мин	1,603 мин
Количественное содержание				
Пантогам	Комплексо-нометрия (Трилон Б)	0,19—0,21 г	0,198 г	0,197 г
Янтарная кислота	ВЭЖХ (площадь пика)	0,19—0,21 г	0,196 г	0,2 г

Таблица 6

Результаты высвобождения пантогама и кислоты янтарной из суппозиториев (диализная среда — вода)

Время, мин	Количество высвободившегося вещества в диализате, %			
	Состав 1		Состав 2	
	Пантогам	Кислота янтарная	Пантогам	Кислота янтарная
15	4,7	2,7	5,46	3,6
30	7,56	3,3	9,19	8,3
45	8,49	4,9	15,67	11,4
60	9,63	6,4	25,4	15,4
75	12,9	8,9	34,8	20,9
135	25,1	21,7	57,8	37,7
165	34,4	29,4	66,5	40,4
210	47,4	36,2	76,5	43,4
270	74,4	49,6	85,2	43,5
300	85,6	55,9	89,4	43,5
360	93,5	56,5	95,9	43,6

Таблица 7

Результаты высвобождения пантогама и кислоты янтарной из суппозиториев
(диализная среда — фосфатный буфер)

Время, мин	Количество высвободившегося вещества в диализате, %			
	Состав 1		Состав 2	
	Пантогам	Кислота янтарная	Пантогам	Кислота янтарная
15	14,7	25	5,46	15,01
30	37,56	51,74	13,19	22,78
45	54,49	69,3	25,67	41,14
60	68,63	81,74	43,4	70,7
75	79,9	90,7	74,8	80,15
90	90,1	93,1	87,4	81,26
105	93,5	96,1	89,4	81,26

Таблица 8

Показатели качества суппозиториев состава 1 и 2 в условиях хранения

Показатели качества	Срок хранения 0 месяцев		Срок хранения 3 месяца	
	Состав 1	Состав 2	Состав 1	Состав 2
Внешний вид	Суппозитории от светло-желтого до темно-желтого цвета			
Средняя масса, г	1,406	1,407	1,406	1,407
Отклонение от средней массы	2,0 %	1,16 %	2,0 %	1,16 %
Температура плавления	37,0	37,1	37,0	37,1
ВПД	4,7 мин	9,4 мин	4,7 мин	9,4 мин
Йодное число	15,4	18,7	15,4	18,7
Кислотное число	0,4	0,55	0,4	0,55
Перекисное число	2,5	2,8	2,5	2,8
Подлинность	+	+	+	+
Количественное определение пантогама	0,198 г	0,197 г	0,198 г	0,197 г
Количественное определение кислоты янтарной	0,196 г	0,2 г	0,196 г	0,2 г

менения эмульгатора-T2. Из экспериментальных данных также видно, что более полное высвобождение действующих веществ происходит из суппозиториев состава 1. Следовательно, данный состав является наиболее рациональным для дальнейшего изучения и внедрения в производство.

Проводилась оценка качества разработанных суппозиториев сразу после изготовления, а так же по истечении трехмесячного срока хранения. Суп-

позитории хранили в вошеной бумаге в прохладном, защищенном от света месте. Как видно из таблицы 8 суппозитории стабильны при хранении в течение трех месяцев.

Анализ полученных данных свидетельствует, что величины показателей кислотного, йодного и перекисного чисел, количественное содержание действующих веществ во времени, являющиеся критериями стабильности суппозиториев, находят-

ся в пределах допустимых значений, что позволяет предполагать возможность длительного хранения разработанной ректальной лекарственной формы.

ВЫВОДЫ

Разработан состав, технология и методы анализа ректальных суппозиториев с пантогамом и кислотой янтарной на основе твердого жира.

Изучен процесс высвобождения лекарственных веществ из полученных суппозиториев *in vitro*.

Разработанные суппозитории по физико-химическим и структурно-механическим показателям соответствуют требованиям ГФ XI.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маслова О. И. Тактика реабилитации детей с задержками нервно-психического развития / О. И. Маслова // Русский медицинский журнал — 2000. — Т. 8, №18. — С. 46—48.

2. Ивницкий Ю. Ю. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального

состояния и резистентности организма / Ю. Ю. Ивницкий, А. И. Головкин, Г. А. Софронов. — СПб.: Лань, 1998. 82 с.

3. Венгеровский А. И. Влияние силимарина и его комбинации с янтарной кислотой на биоэнергетику головного мозга при экспериментальном ингибировании β -окисления жирных кислот / А. И. Венгеровский, В. А. Хазанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2007. — Т. 70, №2. — С. 51—55.

4. Сливкин А. И. Разработка комплексного ноотропного средства на основе пантагена и кислоты янтарной / А. И. Сливкин, Г. Г. Сироткина, Д. А. Сливкин и др. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия Химия, Биология, Фармация. — 2010. — №1. — С. 170—177.

5. Технология и стандартизация лекарственных средств. Сборник научных трудов, В. П. Григорьевский, Ф. А. Конев, «Рагер», Харьков. — 2000. — Т. 2. — С. 418—424.

6. Государственная фармакопея СССР/МЗ СССР, издание XI, доп. — М.: Медицина, 1990. — вып. 2. — 397 с.

Дзюба Валентина Филипповна — доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, к.ф.н., доцент; тел.: (4732) 593152; e-mail: pfi.pharm@mail.ru

Сливкин Алексей Иванович — зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, доктор фармацевтических наук, профессор; тел.: (4732) 554776; e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Суслина Светлана Николаевна — доцент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, доцент, к.ф.н.; тел.: (495) 7873803, e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru

Сливкин Денис Алексеевич — аспирант Российского университета дружбы народов; тел.: (4732) 530789, e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Филонова Елена Васильевна — студентка 5 курса фармацевтического факультета Воронежского государственного университета; e-mail: lenochkafilonova@yandex.ru

Беленова Алена Сергеевна — инженер кафедры фармации последипломного образования ВГУ; тел.: (4732) 593152, e-mail: alenca198322@mail.ru

Dzuba Valentina P. — docent of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; candidate of pharmaceutical science; tel.: (4732) 593152, e-mail: pfi.pharm@mail.ru

Slivkin Alexsey Y. — professor head of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; doctor of pharmaceutical science; tel.: (4732) 554776, e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Suslina Svetlana N. — docent of the medical faculty Russian State University of Friendship, candidate of pharmaceutical science; tel.: (495) 7873803, e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru

Slivkin Denis A. — Russian State University of Friendship; tel.: (4732) 530789; e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Filonova Elena V. — student, pharmaceutical faculty, Voronezh State University; e-mail: lenochkafilonova@yandex.ru

Belenova Alena C. — engineer of the postdiploma education pharmaceutical department, Voronezh State University; tel.: (4732) 593152, e-mail: alenca198322@mail.ru