



УДК 615.276

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭМУЛЬГАТОРА НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ГЛИЦИНА И ИБУПРОФЕНА ИЗ СУППОЗИТОРИЕВ

Р.А. АБРАМОВИЧ
А.Н. ВОРОБЬЕВ
И.А. ЕЛАГИНА
Н.И. СИНИЦЫНА

Изучено влияние поверхностно-активных соединений на биодоступность суппозиторий. Показана зависимость высвобождения ибупрофена и глицина в опытах *in vitro* от вида поверхностно-активных веществ.

*Центр Коллективного пользования
(Научно-образовательный центр)
Российский университет дружбы
народов*

Ключевые слова: суппозитории, поверхностно-активные вещества, глицин, ибупрофен, биодоступность.

e-mail: abr-rimta@yandex.ru

Активность действующего вещества (лекарственного средства), его высвобождение из лекарственной формы и всасывание находятся в тесной зависимости от фармацевтических факторов, одним из которых являются вспомогательные вещества, в том числе обладающие поверхностно-активными свойствами. Благодаря биофармацевтическим работам было установлено, что вспомогательные вещества могут усиливать, снижать, изменять характер действия лекарственных веществ [1, 2].

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) – это вещества, снижающие поверхностное натяжение на границе раздела двух фаз. Поэтому роль ПАВ в суппозиториях в первую очередь связана с тем, что они увеличивают интенсивность диффузии и всасывание лекарственных веществ в прямой кишке за счет увеличения их растворимости и воздействия на слизистую путем снижения поверхностного натяжения покрывающего ее слоя слизи. Кроме того, ПАВ в суппозиториях стабилизируют эмульсионную систему самой суппозиторной массы [3].

Наиболее часто употребляемыми в фармацевтической промышленности ПАВ в настоящее время являются неионогенные эмульгаторы в виде высших жирных спиртов и их полиоксиэтилированных производных. Также актуальным остается применение полиоксиэтилированных производных шестиатомного спирта сорбита – твинов. Особый интерес представляло использование Gelucire 44/14 (произв. Gattefosse, Франция), который относится к новому типу амфифильных наполнителей и представляет собой ПЭГ-32 глицерил лаурат, имеет полутвердую воскообразную консистенцию. Используется как вспомогательное вещество в качестве растворителя, эмульгатора, а также для улучшения физико-химических свойств препарата и усиления биодоступности [4, 5, 6].

Целью нашей работы явилось изучение влияния такого рода ПАВ на физико-химические и биофармацевтические свойства модельных смесей суппозиторий с ибупрофеном и глицином.

Материалы и методы исследования.

Были изготовлены модельные смеси суппозиторий с ибупрофеном и глицином на основе твердого жира «Hard fat» (Произв. Loders Crocklaan, Голландия), отвечающего требованиям ТУ 9369-001-28910991-10. Одним из разработчиков данных ТУ является Р.А. Абрамович. Суппозитории изготавливали методом выливания расплавленной гомогенизированной массы в формы-ячейки из поливинилхлоридной пленки. Масса суппозитория составляла 1,45 г. В качестве ПАВ использовали: твин-80, эмульгатор твердый Т-2; эмульгатор № 1; цетеарет-25; полиглицозированные глицериды Gelucire 44/14; Lanette SX (смесь цетеарилового спирта, лаурилсульфата натрия, цетеарилсульфата натрия); лецитин.

По данным литературы критическая концентрация ПАВ находится в районе



между 1 и 3 % по отношению к массе суппозитория. Высокая концентрация ведет к мицеллярному включению растворенных молекул действующих веществ в водной фазе прямой кишки. Это приводит к препятствию или замедлению поступления лекарственных веществ через мембраны. Концентрация ПАВ в проводимом нами сравнительном исследовании была одинаковой и составляла 1% от массы суппозитория.

При изготовлении модельных смесей суппозитория с ибупрофеном и глицерином использовали универсальную лабораторную установку КА «MagicLab». Ибупрофен вводили в дозе 452 мг/суппозиторий по типу суспензии, глицерин вводили в дозе 50 мг/суппозиторий по типу раствора. Разогретую основу помещали в чашу установки, вводили субстанцию и диспергировали (ибупрофен) или гомогенизировали (глицерин) при 14000 об/мин. в течение 10 мин. Твердость суппозитория определяли на приборе Erweka «SBT-2». Для определения температуры плавления использовали тестер для определения точки плавления суппозитория Erweka «SSP».

Биофармацевтические исследования, связанные с процессом высвобождения ибупрофена и глицерина из суппозитория, проводили в опытах *in vitro* методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану (нелакированный целлофан). Опыт проводили в условиях термостата при температуре $(36 \pm 1)^\circ\text{C}$. В качестве диализной среды использовали раствор натрия гидрокарбоната в воде (15 г/л), имеющий pH 7,5, что соответствует pH кишечного сока прямой кишки. Отбирали пробы по 5 мл через определенные промежутки времени, восполняя объем до исходного. Содержание вещества в диализате определяли методом ВЭЖХ и выражали в процентах по отношению к содержанию в исследуемых образцах.

Результаты и обсуждение.

Результаты изучения показателей качества и полноты высвобождения ибупрофена и глицерина из суппозитория статистически обработаны и представлены в сводной табл. 1.

Таблица 1

Выбор ПАВ для суппозитория с глицерином и ибупрофеном

Наименование ПАВ	Показатели качества							
	Температура плавления, °C		Время полной деформации, с		Твердость, кг/суппозиторий		% высвобождения через 2 часа (in vitro)	
	Суппозитории: №1-ибупрофен, №2- глицерин							
	1	2	1	2	1	2	1	2
Эмульгатор №1	37,1±0,6	37,0±0,8	660±13	600±13	4,5±0,2	4,6±0,4	53,8±5,6	49,4±5,6
Эмульгатор Т-2	37,0±0,5	37,0±0,7	720±13	600±13	4,3±0,3	4,3±0,1	51,8±5,5	49,7±5,0
Твин-80	36,5±0,3	36,0±0,5	240±15	180±15	3,0±0,1	2,7±0,3	72,2±5,8	70,9±5,1
Цетарет-25	36,7±0,4	36,5±0,7	210±18	210±18	3,9±0,4	4,2±0,4	65,2±5,3	61,0 ±4,6
Gelucire 44/14	36,2±0,6	36,2±0,5	300±18	280±21	3,0±0,2	3,2±0,5	75,6±5,4	102,6±6,6
Lanette SX	36,4±0,5	36,5±0,5	280±19	280±16	3,6±0,5	3,0±0,3	65,7±6,6	65,1±4,7
Лецитин	36,8±0,4	36,6±0,6	180±11	280±13	2,8±0,3	2,7±0,2	65,1±4,6	65,2±5,3
Без эмульгатора	36,9±0,6	36,8±0,7	270±13	290±15	2,6±0,2	2,5±0,4	50,4±5,6	46,2±4,9

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что все используемые в эксперименте ПАВ обеспечивают соответствие модельных суппозитория требованиям ГФ XI по показателю температура плавления (за исключением эмульгатора Т-2, где наблюдается незначительное повышение) и показателю времени полной деформации. Все без исключения ПАВ обеспечивают полную деформацию суппозитория в течение времени, указанного в ГФ XI издания (не более 15 мин.). Наименьшим значением времени полной деформации от 3 до 4 мин. обладают суппозитории, содержащие лецитин и твин-80. Наибольшее время отмечено для суппозитория с эмульгаторами № 1 и Т-2. При этом для этих суппозитория отмечают повышенные значения твердости (от 4,2 до 4,6 кг) и температуры плавления (от $37,0^\circ\text{C}$ до $37,2^\circ\text{C}$). Для них также отмечается пониженное высвобождение действующих веществ в диализат (от 49,4 до 54,6%). Для



ибупрофена наиболее оптимальным оказался эмульгатор Gelucire 44/14, концентрация ибупрофена в диализате через 2 часа диализа составила 102,6% от заданной дозы. На высвобождение глицина наибольшее влияние оказывает твин-80 (70,9%).

Поскольку доза (452 мг) для суппозиторий с ибупрофеном позволяет определять его концентрацию в диализате, считали целесообразным изучить влияние Gelucire 44/14 на динамику высвобождения ибупрофена из суппозиторий в опытах *in vitro* в сравнении с суппозиториями Долормин (Германия). Результаты исследований представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние ПАВ на полноту высвобождения ибупрофена из суппозиторий

Время диализа, t мин	Полнота высвобождения ибупрофена, %		
	Суппозитории с Gelucire 44/1	Препарат сравнения Суппозитории Долормин	Суппозитории без ПАВ
10	72,3±1,8	3,34±0,7	0,90±0,2
20	96,2±1,4	15,00±1,8	3,34±0,3
30	99,5±1,2	41,40±1,4	6,90±1,1
40	99,9±2,8	60,50±2,5	9,67±0,9
50	101,2±3,0	77,90±2,8	15,80±1,3
60	101,3±2,1	93,60±2,2	15,60±1,5

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что для ибупрофена оптимальным эмульгатором является Gelucire 44/14, который обеспечивает высвобождение ибупрофена более 70% уже в первые 10 минут диализа. Это в десятки раз превышает концентрацию ибупрофена, высвободившегося из препарата сравнения. Таким образом, доказано влияние ПАВ на полноту высвобождения глицина и ибупрофена из основы твердый жир.

Выводы.

Изучено влияние ПАВ на физико-химические и биофармацевтические свойства модельных смесей суппозиторий с ибупрофеном и глицином на основе твердого жира. Показано, что оптимальная биодоступность ибупрофена в опытах *in vitro* достигается введением Gelucire 44/14. Установлено, что при введении в состав твердого жира твина-80 отмечается наибольшая полнота высвобождения глицина из основы.

Исследования проводились на оборудовании Центра коллективного пользования Российского университета Дружбы народов в рамках государственного контракта № 16.552.12.7002 мероприятие 5.2.

Литература

1. Controlled release tamsulosin hydrochloride from alginate beads with waxy materials. / M.S. Kim, G.D. Park, S.W. Jun, S. Lee, J.S. Park, S.J. Hwang // *Farmaco.* – 2005. – № 9. – P. 777-782.
2. Effect of the surfactant on the availability of piroxicam as a poorly hydrosoluble drug from suppositories. *Pharmazie* / M. Dal Zorro, E. Franceschinis, A. Punchedina, N. Realdon. – 2012. – № 1. – P. 37-45.
3. Muller, B. W. *Suppositories, pharmakologic, biopharmazie and galen rectal and vaginal anzuwendender Arzneiformen* Wissenschaftl. Verlag. – Stuttgart. Germany, 1986. – P. 91-135.
4. Geeta, M.P, Madhabhai M.P. Design and *in vitro* evaluation of a novel vaginal drug delivery system based on gelucire. *Pharm Pharmacol.* – 2005. – №57. – P. 1521-1528.
5. Karataş, A, Yüksel N, Baykara Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol. *Int. J. Pharm.* – 2004. – №281 – P. 107-18.
6. Svensson, A, Neves C, Cabane B. Hydration of an amphiphilic excipient, Gelucire 44/14. *Int J Pharm.* – 2000. – №208. – P. 13-21.



STUDY OF THE INFLUENCE OF EMULSIFIERS ON RELEASE OF GLYCINE AND IBUPROFEN FROM SUPPOSITORIES

R.A. ABRAMOVICH

A.N. VOROBYOV

I.A. ELAGINA

N.I. SINITSINA

*Shared Research and educational
center of the Peoples Friendship
University of Russia*

e-mail: abr-rimma@yandex. ru

We investigated the influence of surfactants on the bioavailability of suppositories. In the article the dependence of the release of ibuprofen and glycine from the type of surfactant in vitro experiments is shown.

Key words: suppositories, surfactants, glycine, ibuprofen, bioavailability.