



УДК 615.225'454.2:615.015.4-021.633

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ВЫСВОБОЖДАЕМОСТЬ ДИЛТИАЗЕМА ИЗ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Г.К. КУЧИНА
В.В. ГЛАДЫШЕВ
И.Л. КЕЧИН
И.А. ПУХАЛЬСКАЯ

*Запорожский государственный
медицинский университет,
Украина*

e-mail: gladishev@gmail.com

Проведены исследования влияния вида основы-носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиториев. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение дилтиазема из ректальных суппозиториев. Выявлено, что наибольшее влияние на высвобождение дилтиазема из суппозиториев ректальных оказывает вид поверхностно-активных веществ. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение дилтиазема из суппозиториев ректальных обеспечивает композиция заводской жировой основы и моноглицеридов дистиллированных.

Ключевые слова: дилтиазем, основаноситель, поверхностно-активные вещества, высвобождаемость.

Артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, служащее причиной риска возникновения сердечных, мозговых и почечных осложнений, а также преждевременной смерти. Коррекция артериальной гипертензии – сложный процесс, предусматривающий раннее выявление патологии, ее адекватное лечение, проведение первичной и вторичной профилактики [1].

Фармакотерапевтический арсенал антигипертензивных средств довольно велик, но много лекарственных форм при продолжительном применении вызывают ряд нежелательных реакций со стороны организма пациентов. Не в последнюю очередь это связано с тем, что основным путем введения антигипертензивных средств является пероральный. Это не всегда безопасно, поскольку при наличии осложнений артериальной гипертензии (чаще всего в виде сердечной недостаточности) и необходимости их соответствующей медикаментозной терапии комбинированное назначение препаратов увеличивает риски возникновения явления несовместимости или повреждения слизистой оболочки желудка.

Применение для лечения артериальной гипертензии ректального пути введения препаратов, приводящих к уменьшению артериального давления, позволяет за счет специфики всасывания лекарственных веществ в прямой кишке снизить дозу приема и, соответственно, избежать возникновения нежелательных побочных реакций, а также повысить биологическую доступность антигипертензивных средств [2, 3].

Антагонисты кальция – группа препаратов, основным свойством которых является способность тормозить переход кальция внутрь гладкомышечных клеток через специальные каналы, называемые “медленными кальциевыми каналами”, в силу чего эти препараты именуются также блокаторами кальциевого входа (calcium entry blockers). Антагонисты кальция очень широко используются в кардиологии при лечении различных заболеваний и их создание является одним из значительных достижений фармакологии конца XX столетия [4].

Дилтиазем является одним из наиболее широко используемых в клинической практике антигипертензивных препаратов. Результатом его действия является снижение потребности миокарда в кислороде, улучшение коронарного кровотока и снижение системного артериального давления [5].

Дилтиазем показан при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. В настоящее время дилтиазем можно считать единственным средством фармакотерапии инфаркта миокарда без зубца Q с доказанной эффективностью в отношении вторичной профилактики распространения зоны инфаркта в ранние сроки и возникновения повторного инфаркта в поздние сроки [6].

На фармацевтическом рынке Украины дилтиазем представлен в форме пероральных таблеток и ретард-таблеток как местного так и импортного производства, содержащие от 60 до 180 мг лекарственного вещества. Также в мировой кардиологической практике используют капсулы дилтиазема пролонгированного действия (90 – 300 мг действующего вещества) и лиофилизированный порошок

25 мг «Дильцем» (Германия) для терапии неотложных состояний, который после растворения вводят внутривенно. В Украине и странах Таможенного Союза эти препараты не зарегистрированы [7, 8].

Известно, что при пероральном введении значительное количество фармакотерапевтических средств инактивируются ферментами желудочно-кишечного тракта, даже при использовании липосом. Также сохраняется проблема химической модификации лекарственных веществ при прохождении через печень [9].

Инъекционное введение дилтиазема требует наличия специально обученного персонала и в связи с возможностью возникновения осложнений после его введения делает невозможным амбулаторное применение данной лекарственной формы [10].

Альтернативным путем применения антигипертензивных лекарственных веществ является их трансмукозное ректальное введение в соответствующих аппликационных лекарственных формах, которые могут быть изготовлены экстенпорально, их использование не требует специальных приспособлений, а по скорости наступления фармакологического действия эффект от них приравнивается к внутримышечным инъекциям [11].

Разработка ректальной лекарственной формы дилтиазема позволит расширить возможности и увеличить эффективность его применения в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, обогатить номенклатуру современных кардиологических препаратов.

Свойства, стабильность, биологическая доступность и фармакотерапевтическая эффективность наиболее часто используемой в медицинской практике ректальной лекарственной формы – суппозитория зависят от вида основы, природы других вспомогательных веществ, использованной технологии [12].

Целью настоящей работы является изучения влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозитория (основ-носителей и поверхностно-активных веществ) на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы каптоприла.

Материалы и методы исследования. В качестве носителей для ректальной лекарственной формы каптоприла исследовали суппозиторные основы и поверхностно-активные вещества, широко применяющиеся в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в литературе [12]. Суппозитории готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко-Креспи. Концентрация ПАВ во всех опытах – 2% от массы суппозитория, содержание дилтиазема – 0,1 г в каждом суппозитории. При изготовлении суппозитория дилтиазем в основу вводили по типу суспензии, тщательно измельчая лекарственное вещество с частью основы и дальнейшим добавлением полученной смеси ко всей расплавленной основе. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [13].

В качестве параметра оптимизации выбрали высвобождение дилтиазема из суппозитория как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение дилтиазема из суппозитория изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому [14] при температуре $37 \pm 0,5$ °C через целлофановую полупроницаемую мембрану – пленку «Купрофан» в станции с диффузионными ячейками Франца (производитель PermeGear, Inc., США.). Диализной средой с учетом растворимости каптоприла была выбрана вода очищенная. Концентрацию высвободившегося через 15 минут каптоприла устанавливали спектрофотометрически [15].

Результаты и их обсуждение. Матрица планирования эксперимента и результаты определения концентрации дилтиазема в диализатах, высвободившегося из суппозитория ректальных через 30 мин., представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, фактор А (вид основы) и фактор В (вид ПАВ) статистически значимо влияют на высвобождаемость дилтиазема из суппозитория. При этом влияние вида ПАВ более значительно, чем вида основы-носителя. Взаимодействие между этими фармацевтическими факторами статистически незначимо.

Проверка различия средних результатов значимых факторов при помощи множественного рангового критерия Дункана [18] позволила построить следующие ряды предпочтительности:

- по фактору А (вид основы-носителя) a_3 ЗЖО > a_2 масло какао > a_4 ПЭО основа > a_1 твердый жир;
- по фактору В (вид поверхностно-активных веществ) v_2 МГД > v_1 Эмульгатор №1 > v_3 Твин 80 > v_4 без ПАВ.

Таким образом, наиболее быстрое высвобождение дилтиазема из суппозитория ректальных обеспечивает носитель на заводской жировой основе в композиции с моноглицеридами дистиллированными.



Таблица 1

**Матрица планирования и результаты определения концентрации (%)
высвободившегося каптоприла из суппозиторных композиций
(интервал 15 минут)**

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАВ)				Сумма
	В ₁	В ₂	В ₃	В ₄	
а ₁	1) 23,5	2) 28,2	3) 14,1	4) 9,4	225,6
	23,5	28,2	18,8	9,4	
	<u>23,5</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	<u>9,4</u>	
	70,5	79,9	47,0	28,2	
а ₂	5) 32,9	6) 37,7	7) 23,5	8) 18,8	329,3
	28,2	37,7	28,2	14,1	
	<u>32,9</u>	<u>37,7</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	
	94,0	113,1	75,2	47,0	
а ₃	9) 32,9	10) 37,7	11) 28,2	12) 18,8	348,2
	37,7	42,4	23,5	18,8	
	<u>32,9</u>	<u>37,7</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	
	103,5	117,8	75,2	51,7	
а ₄	13) 23,5	14) 28,2	15) 18,8	16) 9,4	235,0
	23,5	28,2	18,8	14,1	
	<u>23,5</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	<u>9,4</u>	
	70,5	79,9	51,7	32,9	
Сумма	338,5	390,7	249,1	159,8	1138,1

Примечание: обозначения изучаемых факторов:

А – суппозиторные основы: а₁ – твердый жир; а₂ – масло какао; а₃ – заводская жировая основа ЗЖО (сало растительное (жир гидрогенизированный) – 60%; парафин – 10%; масло какао – 30%); а₄ – смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1.

В – ПАВ; в₁ – эмульгатор N1; в₂ – моноглицериды дистиллированные; в₃ – твин-80; в₄ – без эмульгатора.

Таблица 2

**Дисперсионный анализ результатов экспериментальных данных по определению
высвобождения дилтиазема из суппозиторных основ (интервал 30 минут)**

Источник изменчивости	Сумма квадратов SS	Число степеней свободы f	Средний квадрат MS	F _{эксп}	F _{табл}
Фактор А	998,68	3	332,9	60,1	2,9
Фактор В	2583,14	3	861,1	155,4	2,9
АВ-взаимодействие	58,93	9	6,56	1,18	2,23
Ошибка	177,35	32	5,54	-	
Общая сумма	30802,93	47	-	-	

Выводы:

1. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение дилтиазема из ректальных суппозиториев.
2. Выявлено, что наибольшее влияние на высвобождение дилтиазема из суппозиториев ректальных оказывает вид поверхностной основы-носителя.
3. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение дилтиазема из суппозиториев ректальных обеспечивает композиция заводской жировой основы и моноглицеридов дистиллированных.



Литература

1. Дядык А.И. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А.И. Дядык, А.Э.Багрий. – Донецк: Норд-Пресс, 2006 – 322 с.
2. Лисянська Г.П. Про перспективність ректального застосування еналаприлу мале ату в терапії артеріальної гіпертензії / Г.П. Лисянська, В.В. Гладисhev, І.Л. Кечин // Запорозький мед. журнал. – 2009. – № 4, Т. 11. – С. 89-90.
3. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость нимодипина из ректальных суппозиторий / И.О. Рогачев, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011.-Вип. ХХІУ, № 3. – С.74-77.
4. Косарев В.В. Антагонисты кальция: клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной гипертензии / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 10. – С.652-657.
5. Кулес В.Г. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии / В.Г. Кулес, О.Д. Остроумова, А.К. Стародубцев // Consilium medicum. – Фарматека. – 2006 – Т.8, № 11. – С. 21-27.
6. Boden W.E. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / W.E. Boden, H. van Gilst, R.G. Scheldewaert // Eur Heart Jour. – 2007. – Vol. 28. – P. 1598-1609.
7. Тимошик Ю.В. Маркетингові дослідження ринку серцево-судинних засобів на прикладі блокаторів кальцієвих каналів / Ю.В. Тимошик, В.В. Петренко // Фарм. журн. – 2010. – №1. – С. 15-18.
8. Видаль 2012. Лекарственные препараты в России. Справочник / М.: АстраФармСервис. – 1664 с.
9. Гилман А.Г. Клиническая фармакология / А.Г.Гилман. – М.:Практика,2006. – 434с.
10. Кириченко А.А. Антигипертензивная и антиангинальная эффективность дилтиазема / А.А. Кириченко, З.М. Танкеева // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 2. – С.106-110.
11. Кечин І.Л. Вплив еналаприлу в ректальній лікарській формі на діастолічну дисфункцію й безбольову ішемію міокарду у хворих на артеріальну гіпертензію з неускладненими кардіальними гіпертензивними кризами / І.Л.Кечин, В.А.Візір, Г.П Лисянська // Запорозький медичинський журнал. – 2008. – № 6. – С. 16-19.
12. Головкин В.А. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии / В.А. Головкин, В.В. Головкин, Ю.П. Ткаченко. – Запорожье : „Просвіта”, 2006. – 140 с.
13. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т.А.Грошовий, В.П.Марценюк, Л.І.Кучеренко та ін.] – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
14. Головкин В.А. Вагинальные лекарственные средства: Особенности разработки, исследования и применения / В.А. Головкин, В.В. Головкин, А.В. Головкин. – Запорожье : РИП «Видавец», 2000. – 271 с.
15. Кількісне визначення ділтіазему в субстанції спектрофотометричним методом / Ю.В. Монайкіна, О.О. Тарханова, С.О. Васюк [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2(9). – С. 56-58.

INFLUENCE OF EXCIPIENTS ON RELEASING OF DILTIAZEM FROM RECTAL SUPPOSITORIES

**G.K. KUCHINA
V.V. GLADYSHEV
I.L. KECHIN
I.A. PUCHALSKAYA**

*Zaporozh'ye State
Medical University*

e-mail: gladishevuv@gmail.com

Investigations of influence of base and surface-active substances on releasing of diltiazem from rectal suppositories were carried out. It was ascertained that type of base and surface-active substances influences significant on releasing of diltiazem from rectal suppositories. Type of base and surface-active substance influences on on releasing of diltiazem from rectal suppositories the most. Dispersion analysis of results presented that composition of manufacturing fatty base and distilled mono-glycerides provides with the optimal releasing of diltiazem from rectal suppositories.

Keywords: diltiazem, base, surface-active substances, releasing.