



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МЕНЕДЖМЕНТ

УДК 615.454.2:615.276

РАЗРАБОТКА СУППОЗИТОРИЕВ С БУТАДИОНОМ И КИСЛОТОЙ МЕФЕНАМОВОЙ

Т.В. Орлова¹
Т.А. Панкрушева¹
А.В. Нестерова¹
Е.Т. Жиликова²
О.Е. Лебедева²
М.Ю. Новикова²

*¹Курский государственный
медицинский университет*

*²Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: tam-orlova@yandex.ru

Статья содержит результаты выбора оптимальных основ для производства суппозитория бутадиона и кислоты мефенамовой на основе изучения физико-химических показателей качества (температуры плавления, времени полной деформации суппозитория, значения pH водной вытяжки, дисперсности активных субстанций) и динамики высвобождения лекарственных веществ. В работе описана УФ-спектрофотометрическая методика идентификации и количественного определения бутадиона и кислоты мефенамовой в суппозиториях, характеризующаяся достаточной точностью, надежностью и воспроизводимостью.

Ключевые слова: суппозитории, бутадион, кислота мефенамовая, биофармацевтическое исследование, поверхностно-активные вещества.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают одно из первых мест по частоте клинического использования. Это объясняется их комплексным действием против боли, воспаления и повышенной температуры тела, то есть симптомов, сопровождающих многие заболевания. За последние годы арсенал нестероидных противовоспалительных средств пополнился значительным числом новых. Однако чувствительность больных к НПВС даже одной химической группы может варьировать в широких пределах, в связи с чем сохраняют свою значимость резервные лекарственные вещества, такие как кислота мефенамовая и бутадион [1].

По химической структуре бутадион является СН-кислотой и относится к производным пиразолона. Кислота мефенамовая принадлежит к ряду производных кислоты антраниловой. Выраженные кислотные свойства данных НПВС, а также ингибирование ЦОГ-1 обуславливают такой побочный эффект, как раздражение желудочно-кишечного тракта. Частично корректировать гастротоксичность НПВС можно переходом на их ректальное введение, в связи с чем актуальной является разработка суппозитория как альтернативной лекарственной формы.

Биологическая доступность лекарственных веществ существенным образом зависит от вида и количества вспомогательных веществ, используемых для получения лекарственного препарата. В технологии суппозитория и обеспечении их биодоступности большую роль играют суппозиторная основа, а также поверхностно-активные вещества (ПАВ), улучшающие структурно-механические свойства системы и увеличивающие всасывание лекарственных компонентов [2].

Целью работы явилось получение, анализ качества и биофармацевтическое исследование суппозитория, содержащих бутадион или кислоту мефенамовую (МФК).



Нестероидные противовоспалительные средства вводили в основу по типу суспензии после предварительного измельчения. В качестве основ использовали масло какао, Витепсол Н-15, твердый кондитерский жир (КЖ) и его сочетания с рядом ПАВ: эмульгаторами Т-2 и №1 (в количестве 5%), натрия лаурилсульфатом (1%), фосфатидным концентратом (0,5%). При выкатывании суппозиториях бутадииона и МФК масса нуждалась в существенной пластификации. С этой целью к маслу какао добавляли достаточное количество ланолина безводного. Суппозитории бутадииона и МФК на других основах получали методом выливания. Выбор оптимальных вспомогательных веществ осуществляли, основываясь на результатах определения способности вышеперечисленных суппозиторных основ к высвобождению бутадииона и кислоты мефенамовой, а также физико-химических показателей качества суппозиторияев.

Для изучения процесса высвобождения лекарственных веществ из суппозиторияев использовали тест «Растворение» (ГФХI) в приборе «вращающаяся корзинка». Скорость вращения корзинки составляла 100 об/мин. Так как бутадиион и кислота мефенамовая практически нерастворимы в воде, в качестве среды растворения был выбран 0,01 моль/л раствор натрия гидроксида в объеме 500 мл. Забор проб из среды растворения производили каждые 5-15 мин в течение 75 мин. В пробах определяли количественное содержание лекарственного вещества методом УФ-спектрофотометрии и рассчитывали процент его высвобождения из суппозиторияев. Результаты исследований по тесту «Растворение» статистически обработаны и представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Динамика высвобождения бутадииона и кислоты мефенамовой из суппозиторияев на жировых основах

Время отбора проб от начала эксперимента, мин	Содержание субстанции, перешедшей в среду растворения из суппозиторных основ, %					
	Масло какао		Кондитерский жир		Витепсол Н-15	
	бутадиион	МФК	бутадиион	МФК	бутадиион	МФК
5	65,58±9,27	15,04±3,48	28,78±8,94	3,26±3,03	23,30±5,30	32,33±5,46
10	81,63±8,60	27,68±2,51	46,27±9,78	6,48±4,08	41,63±5,30	45,50±2,15
15	81,68±3,17	32,00±7,09	57,46±7,70	8,56±2,44	52,76±6,40	63,76±8,80
30	82,73±7,02	38,22±7,84	71,36±5,66	17,07±8,49	70,39±7,96	80,93±6,22
45	84,74±8,36	45,10±6,11	78,18±6,52	21,21±7,93	76,40±5,36	92,81±8,86
60	84,56±8,94	48,60±6,55	78,84±5,09	25,45±8,23	81,96±7,27	98,10±7,37
75	84,32±8,60	56,61±9,77	81,03±2,60	33,95±8,63	84,86±3,79	98,72±6,72

Таблица 2

Динамика высвобождения бутадииона и кислоты мефенамовой из суппозиторияев на основе композиций кондитерского жира (КЖ) с различными ПАВ

Время отбора проб от начала эксперимента, мин	Содержание субстанции, перешедшей в среду растворения, %							
	КЖ+5% эм.№1		КЖ+5% эм.Т-2		КЖ+0,5% фосфатидного концентрата		КЖ+1% натрий-лаурилсульфата	
	бутадиион	МФК	бутадиион	МФК	бутадиион	МФК	бутадиион	МФК
5	25,10±5,15	38,21±9,98	34,92±7,39	33,32±9,29	21,44±1,42	42,65±9,75	30,72±3,85	30,83±9,82
10	37,04±5,26	50,17±9,25	69,10±9,50	66,50±6,91	61,95±2,47	63,79±9,56	48,45±9,44	49,15±8,78
15	53,77±5,42	73,47±8,31	80,18±6,78	78,66±6,78	79,37±0,13	79,32±4,58	62,79±9,65	58,26±9,89
30	72,73±5,79	78,24±8,34	84,48±4,86	87,42±7,03	93,86±1,52	89,09±6,22	76,82±8,61	65,89±8,82
45	83,75±2,88	80,32±7,92	89,24±4,62	90,05±6,63	97,06±2,55	92,27±5,22	84,89±2,31	69,50±8,73
60	90,46±0,57	81,95±9,88	89,14±5,09	91,31±6,89	99,62±1,76	96,76±5,10	89,97±0,37	70,15±4,26
75	90,57±0,13	84,95±9,83	89,02±4,86	92,91±6,21	99,53±1,42	99,83±4,46	89,35±0,57	72,36±8,86



Анализ табличных данных свидетельствует, что бутадиион активно и полно высвобождался практически из всех изученных основ в количестве 80-90%. Добавление к кондитерскому жиру фосфатидного концентрата наиболее заметно увеличивало выход бутадииона – до 99,53 %.

Полнота высвобождения кислоты мефенамовой из суппозиторий в большей степени зависела от вида основы. Наименьшую способность к высвобождению МФК демонстрировал кондитерский жир (около 34% к концу эксперимента), а наилучшие результаты – Витепсол Н-15 (около 99%). Установлено влияние ПАВ на высвобождение кислоты мефенамовой из кондитерского жира, с помощью которых удалось улучшить выход активной субстанции до 72-100 %. Наиболее высокие показатели по тесту «Растворение» обеспечивали комбинации кондитерского жира с эмульгатором Т-2 (более 90% к 75 мин) и с фосфатидным концентратом (около 100%).

Исследование времени полной деформации суппозиторий и температуры плавления проводили в соответствии с методиками ГФ XI издания. Дисперсность лекарственных веществ определяли методом микроскопии с помощью оптического микроскопа, снабженного окуляр-микрометром, при общем увеличении 120 (15×8). Значение рН водных вытяжек из суппозиторий исследовали потенциометрически. Полученные данные статистически обработаны и приведены в табл. 3.

Таблица 3

Физико-химические показатели качества суппозиторий, содержащих бутадиион и кислоту мефенамовую

Основа	Время полной деформации, с		Средняя температура плавления, °С		Значение рН водной вытяжки, ед.		Средний размер частиц, мкм	
	бутадиион	МФК	бутадиион	МФК	бутадиион	МФК	бутадиион	МФК
Масло какао	272,0 ±43,50	193,33± 36,60	34,2	33,84	5,77 ±0,04	7,04 ±0,15	54,35	17,12
Витепсол Н-15	813,33± 11,50	775,67± 23,07	36,1	32,58	6,84 ±0,14	7,17 ±0,00	55,43	17,66
КЖ	568,67± 12,93	718,00± 19,86	34,4	34,32	7,07 ± 0,06	7,46 ±0,05	60,46	17,00
КЖ+5% эм.№1	427,67± 34,46	471,67± 10,34	36,0	34,14	6,94 ±0,03	7,14 ±0,04	Агрегаты частиц	17,54
КЖ+5% эм.Т-2	366,33± 3,67	706,33± 45,53	35,7	33,55	5,93 ± 0,04	7,24 ±0,09	60,76	16,17
КЖ+0,5% фосфатидного концентрата	489,30 ± 6,25	594,33± 20,22	35,0	31,72	6,55 ±0,12	6,87 ±0,06	52,54	17,78
КЖ+1% натрий-лаурилсульфата	440,0 ±11,38	647,67± 36,35	35,3	34,00	7,95 ± 0,02	7,21 ±0,10	48,96	17,54

Изготовленные суппозитории соответствовали требованиям ГФ XI издания по внешнему виду, отклонениям от средней массы ($\pm 5\%$), времени полной деформации (не более 15 мин), температуре плавления (не выше 37°C). Исключение составили суппозитории бутадииона и МФК, полученные на основе кондитерского жира в сочетании с эмульгатором №1, которые обладали повышенной ломкостью. То же явление наблюдалось для суппозиторий бутадииона при использовании в качестве компонента основы эмульгатора Т-2. Выявленная хрупкость суппозиторий не позволила рекомендовать для их производства указанные вспомогательные вещества.

Дисперсологический анализ суппозиторий свидетельствовал об удовлетворительной степени дисперсности лекарственных веществ. Их смешивание с расплавленной основой, охлаждение системы не приводило к агрегации суспендированных частиц, за исключением суппозиторий бутадииона, изготовленных на основе кондитерского жира в сочетании с эмульгатором №1.

Значение рН водной вытяжки из суппозиторий бутадииона в зависимости от вида основы находилось в пределах 5,77- 7,95, а для суппозиторий МФК составляло 6,87- 7,46 ед.



Испытания на подлинность, количественное содержание бутадиона и МФК в суппозиториях и суппозиториях проводили спектрофотометрическим методом [3].

Действующие вещества из суппозитория извлекали 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида путем нагревания на водяной бане до расплавления основы. Во избежание реабсорбции бутадиона и кислоты мефенамовой в основы полученные извлечения фильтровали без охлаждения.

Взятые порции фильтратов последовательно разводили водой, а затем 0,01 моль/л раствором натрия гидроксида. Спектры поглощения полученных растворов исследовали в области длин волн 200-400 нм на спектрофотометре СФ-2000 в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см. В качестве раствора сравнения использовали 0,01 моль/л раствор натрия гидроксида, так как предварительные исследования показали, что компоненты суппозиторных основ практически не поглощают в максимуме абсорбции кислоты мефенамовой, бутадиона и не мешают определению. Зарегистрированные максимумы поглощения и рассчитанные значения удельных показателей поглощения (табл. 4) позволили объективно идентифицировать лекарственные средства в суппозиториях.

Таблица 4

Идентификация бутадиона и кислоты мефенамовой по спектрофотометрическим характеристикам

Лекарственное средство	Растворитель	$\lambda_{\text{макс.}}$, нм	Удельный показатель поглощения (Е 1%, 1 см)
Бутадион	0,01 моль/л раствор натрия гидроксида	264 ± 2	675
Кислота мефенамовая	0,01 моль/л раствор натрия гидроксида	285 ± 2	395

Количественное определение бутадиона и кислоты мефенамовой в суппозиториях проводили спектрофотометрическим методом. Оптическую плотность испытуемых растворов измеряли в максимумах поглощения при длине волны 264 нм и 285 нм соответственно. Содержание лекарственных веществ рассчитывали с использованием удельных показателей поглощения. Для каждого вида суппозитория проводили пять независимых опытов, результаты которых представлены в табл. 5.

Таблица 5

Результаты количественного определения бутадиона и кислоты мефенамовой в суппозиториях в зависимости от вида основы

Суппозиторная основа	Статистические результаты (Хср. ± ΔХср.), %	
	Бутадион	Кислота мефенамовая
Масло какао	98,61 ± 3,20	99,85 ± 4,85
Кондитерский жир	99,40 ± 2,15	97,11 ± 4,12
Витепсол Н-15	99,47 ± 1,85	97,93 ± 3,88
КЖ+5% эм.№1	100,05 ± 2,54	98,72 ± 2,26
КЖ+5% эм.Т-2	98,33 ± 2,73	98,48 ± 3,01
КЖ+0,5% фосфатидного концентрата	99,65 ± 3,76	98,35 ± 3,15
КЖ+1% натрий-лаурилеульфата	99,43 ± 2,26	99,99 ± 1,35

Как следует из данных табл. 5, предложенная методика характеризуется достаточной точностью, надежностью и воспроизводимостью. Относительная ошибка определения бутадиона в суппозиториях не превышает ± 3,77%, МФК ± 4,83%. Разработанные спектрофотометрические методики позволили четко идентифицировать и дать количественную оценку содержания бутадиона и кислоты мефенамовой в составе ректальных суппозиториях, приготовленных на различных основах.



Таким образом, разработана технология и методики анализа суппозиториев бутадиона и кислоты мекенамовой. На основе биофармацевтических исследований и результатов стандартизации лекарственной формы предложены оптимальные основы для изготовления суппозиториев данных НПВС. При производстве суппозиториев бутадиона рационально использование основ: масла какао, кондитерского жира, Витепсола Н-15, а также сочетаний кондитерского жира с такими ПАВ, как фосфатидный концентрат (0,5%) и натрий лаурилсульфат (1%). Для суппозиториев кислоты мекенамовой подходящим базисом является Витепсол Н-15, комбинации КЖ с эмульгатором Т-2 (5%) или фосфатидным концентратом (0,5%).

Литература

1. Гук, И. Н. Противовоспалительные средства в клинике внутренних болезней / И.Н.Гук // ФАРМиндекс-Практик. – 2001. – Вып. 2. – С. 41-71.
2. Цагарейшвили, Г. В. Биофармацевтические, фармацевтические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм: ректальные препараты / Г.В. Цагарейшвили, В.А.Головкин, Т.А.Грошовый. – Тбилиси, 1987. – 263 с.
3. Орлова, Т. В. / Разработка состава и технологии глазных суспензий нестероидных противовоспалительных средств: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Т.В. Орлова. – М., 1990. – 24 с.

DEVELOPMENT OF PHENYLBUTAZONE AND MEFENAMIC ACID SUPPOSITORIES

T.V. ORLOVA¹
T.A. PANKRUSHEVA¹
A.V. NESTEROVA¹
E.T. ZHILYAKOVA²
O.E. LEBEDEVA²
O.O. NOVIKOV²

Kursk State Medical University

Belgorod National Research University

e-mail: : tam-orlova@yandex.ru

Biopharmaceutical investigation of phenylbutazone and mefenamic acid suppositories, prepared on varied bases by different methods has been carried out. Efficacy of release of active substances has been studied depending on the type of lipophilic bases and included surface-active agents such as Sodium laurilsulfate (1 %), emulsifying cetostearyl alcohol type B (5 %), emulgent T-2 (5 %), phospholipid product (0,5%). The melting point of lipophilic suppositories, the softening time, pH value of aqueous extract and dispersity has been investigated. Rational bases for production of phenylbutazone or mefenamic acid suppositories have been established.

Key words: suppositories, phenylbutazone, mefenamic acid, biopharmaceutical investigation, surface-active agents.