



УДК615.014.22:615.454.2:616.65

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СУППОЗИТОРИЕВ С ТАМСУЛОЗИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.И. ГРИЦЕНКО*Национальный
фармацевтический
университет, г. Харьков**e-mail: vita.gritsenko@mail.ru*

Проведены исследования реологических свойств суппозиторной массы, по результатам которых определен оптимальный температурный режим ведения технологического процесса производства новых суппозиторий с тамсулозина гидрохлоридом для лечения гиперплазии предстательной железы.

Результаты термогравиметрического анализа там-сулозина гидрохлорида и суппозиторий свидетельствуют об их термостабильности.

Ключевые слова: технология лекарственных средств, суппозитории, предстательная железа.

Доброкачественное увеличение предстательной железы (аденома или гиперплазия) относится к наиболее частым патологическим состояниям у мужчин пожилого возраста.

Гиперплазия простаты приводит к резкому ухудшению качества жизни, постоянному дискомфорту, расстройству мочеиспускания, задержке мочи, нарушению функции почек. В результате многие мужчины оказываются перед выбором вида лечения [4, 9].

В течение длительного времени единственным методом лечения был оперативный. С появлением новых медикаментозных средств расширились возможности консервативной терапии. За последние годы появилось множество препаратов, как отечественных, так и зарубежных, для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [1, 7].

Фармацевтический рынок препаратов, которые применяются для лечения гиперплазии простаты, сформировался в середине 90-х годов XX века. Он включает в себя как традиционно применяемые препараты, так и более новые группы лекарственных средств. Основу современных схем фармакологической коррекции ДГПЖ составляют α -адреноблокаторы – лекарственные препараты, которые влияют на α -рецепторы, уменьшают мышечный тонус простатической части уретры и шейки мочевого пузыря.

На фармацевтическом рынке полностью отсутствуют лекарственные препараты с α -адреноблокаторами в виде суппозиторий, поэтому их разработка является актуальным и перспективным направлением современной фармацевтической науки [2, 8].

Препараты в форме суппозиторий имеют хорошую биодоступность, их анатомическая близость к органу-мишени обеспечивает терапевтическое действие непосредственно в простате.

Тамсулозина гидрохлорид – избирательный и конкурентный блокатор постсинаптических α_{1A} -адренорецепторов, которые находятся в гладких мышцах предстательной железы, шейке мочевого пузыря и простатической части уретры. В настоящее время подтверждено существование трех видов α_1 -адренорецепторов – А, В и D, причем в предстательной железе рецепторы подтипа А составляют 70% от общего количества. Селективность тамсулозина к α_{1A} -адренорецепторам, которые расположены в мочевом пузыре, в 20 раз превышает его способность взаимодействовать с α_{1B} -адренорецепторами, которые находятся в гладких мышцах сосудов.

Благодаря высокой селективности, тамсулозин не влияет на артериальное давление пациентов. Биодоступность тамсулозина составляет около 100%. Как правило, терапевтический эффект тамсулозина наблюдается через 2 недели после начала лечения. Высокая фармакологическая селективность действия тамсулозина определяет его клиническую безопасность, а применение его в форме суппозиторий является более эффективным [5, 6].

В Национальном фармацевтическом университете (г. Харьков, Украина) на кафедре заводской технологии лекарств разработан новый состав в форме суппозиторий для лечения гиперплазии предстательной железы, который содержит тамсулозина гидрохлорид – блокатор постсинаптических α_{1A} -адренорецепторов, суппозиторную основу (твердый жир) и эмульгатор Lanette SX для обеспечения эффективного высвобождения активного вещества.

Целью наших исследований явилось обоснование технологии производства новых суппозиторий с тамсулозина гидрохлоридом для лечения заболеваний предстательной железы. Для этого были проведены реологические исследования вязкости суппозиторной массы с целью определения оптимального температурного режима ведения технологического процесса, а также термогравиметрический анализ компонентов и суппозиторий [10].

Материалы и методы. Реологические исследования проводили на ротационном вискозиметре MupV2-R (Viscotech, Испания). Вязкость измеряли при помощи шпинделей R3 и R4 при скорости вращения 200 об/мин., единицы измерения мПа·с.

Термогравиметрические исследования проводились на дериватографе Q-1000 системы Ф.Паулик, И. Паулик, Л. Ефдей с платино-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в керамических тиглях от 18 до 500°C на воздухе. Скорость нагревания составляла 5°C в минуту. Эталоном служил прокаленный оксид алюминия. Масса образцов составляла 50 мг. Фиксировали кривые T (изменения температуры), TG (изменения массы), DTA (дифференцированная кривая изменения тепловых эффектов), DTG (дифференцированная кривая изменения массы) [3].

Результаты и их обсуждение. С целью определения оптимального температурного режима ведения технологического процесса производства были исследованы реологические свойства суппозиторий с тамсулозина гидрохлоридом. На рис. 1 приведена зависимость структурной вязкости суппозиторной основы от температуры.

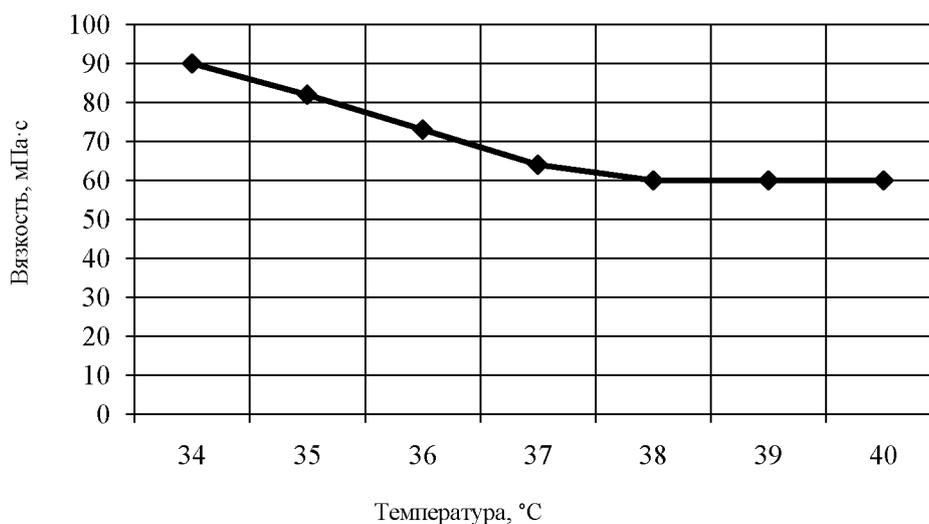


Рис. 1. Зависимость структурной вязкости суппозиторной основы от температуры

Как видно из рис. 2, температура плавления твердого жира составляет 34°C (значение вязкости 90 мПа·с). При повышении температуры до 37°C показатели вязкости уменьшаются до значения 64 мПа·с и остаются практически неизменными при дальнейшем нагревании.

Так как доза тамсулозина гидрохлорида на один суппозиторий составляет 0,4 мг, то введение такого количества действующего вещества не оказывает влияния на реологические свойства суппозиторной массы.

Полученные результаты позволяют нам обосновать оптимальный температурный режим производства суппозиторий. Так как действующее вещество тамсулозина гидрохлорид не растворяется в основе и вводится в ее состав по типу суспензии, то во избежание осаждения активного вещества необходимо сохранение оптимальной вязкости суппозиторной массы. Исходя из вышеприведенного, рекомендуемая оптимальная температура производства суппозиторий – 35-37°C; дальнейшее повышение температуры с технологической точки зрения является необоснованным и может увеличить затраты на производство препарата.

С целью изучения термостабильности действующего вещества и суппозиторий был проведен термогравиметрический анализ. На рис. 2 представлена дериватограмма тамсулозина гидрохлорида.

Как видно из рисунка, потеря массы начинается при температуре 276°C (кривая TG). Максимальная скорость разложения вещества наблюдается при температуре 325°C. В интервале температур 276-350°C потеря массы составляет 14%.

Анализируя дериватограмму суппозиторий (рис. 3), можно сделать вывод, что уменьшение массы начинается при температуре 270°C (кривая TG), экзо- и эндо- термических реакций нет. Изменение теплопроводности наблюдается при температуре 210°C.

Исходя из вышеприведенных исследований, можно сделать вывод, что активная субстанция и разработанные суппозитории являются термостабильными: вещества не подвергаются термическому разрушению до температуры 270°C.

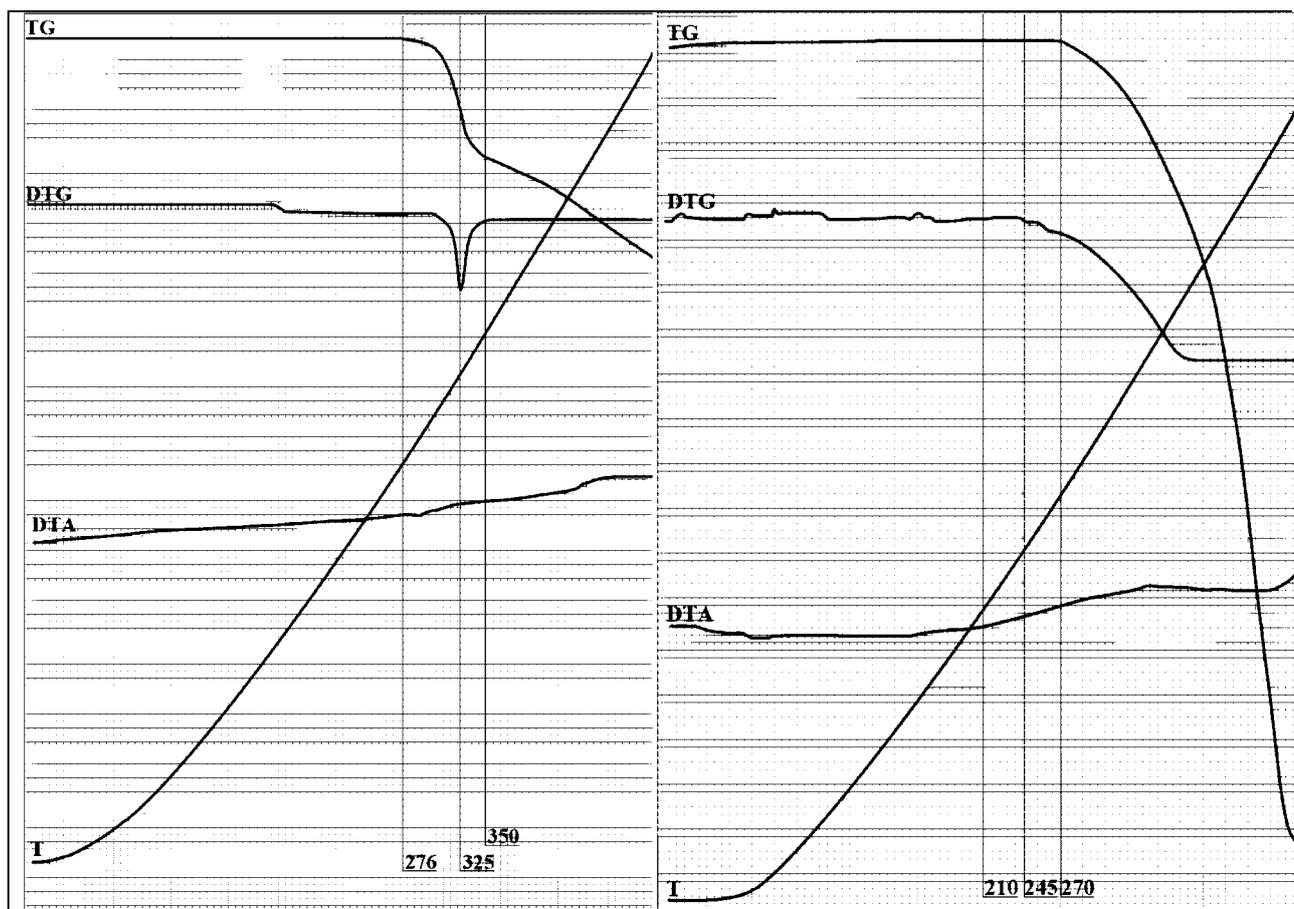


Рис. 2. Дериватограмма тамсулозина гидрохлорида

Рис. 3. Дериватограмма суппозитория

Терапевтическая эффективность, качество и стабильность препарата находятся в прямой зависимости от технологии его производства. Поэтому при создании новых лекарственных препаратов особое внимание уделяется разработке технологического процесса.

К основным стадиям производства суппозитория согласно правилам GMP относятся санитарная подготовка производства (подготовка персонала, оборудования, рабочей зоны и воздуха), приготовление суппозиторной массы, введение в ее состав действующих веществ, гомогенизация, розлив суппозиторной массы в формы, маркировка, упаковка, отгрузка. Технологическая схема производства приведена на рис. 4.

Стадия 1. Приготовление суппозиторной основы

Необходимое количество твердого жира загружают в реактор. В рубашку реактора подают горячую воду и при перемешивании подогревают жир до 35°C. Процесс ведут до полного расплавления твердого жира. 80% полученной массы передают в реактор-гомогенизатор. Оставшуюся суппозиторную основу используют для приготовления концентрата действующего вещества.

Параллельно в другом реакторе расплавляют необходимое количество эмульгатора при температуре 50°C. Расплавленный эмульгатор передают в реактор-гомогенизатор и добавляют к основной части расплавленного твердого жира.

Стадия 2. Приготовление концентрата действующего вещества

В реактор в часть расплавленной основы вводят тамсулозина гидрохлорид по типу суспензии. Полученную смесь перемешивают. Концентрат действующего вещества передают в реактор-гомогенизатор.

Стадия 3. Введение концентрата в основу

В суппозиторную основу (смесь расплавленного твердого жира и эмульгатора) при температуре 35°C вводят концентрат действующего вещества. Перемешивают до получения однородной массы.

Стадия 4. Гомогенизация суппозиторной массы

Суппозиторную массу гомогенизируют в реакторе в течение 10 минут при температуре 35°C под вакуумом. После получения однородной массы с равномерным содержанием действующего

вещества во всех слоях массы по системе трубопроводов при помощи насоса суппозиторную массу передают на стадию формирования суппозитория.

Стадия 5. Формование суппозитория

Перед выливанием суппозитория устанавливают температуру нагревания дозирующего насоса 35°C и дозу розлива суппозиторной массы.

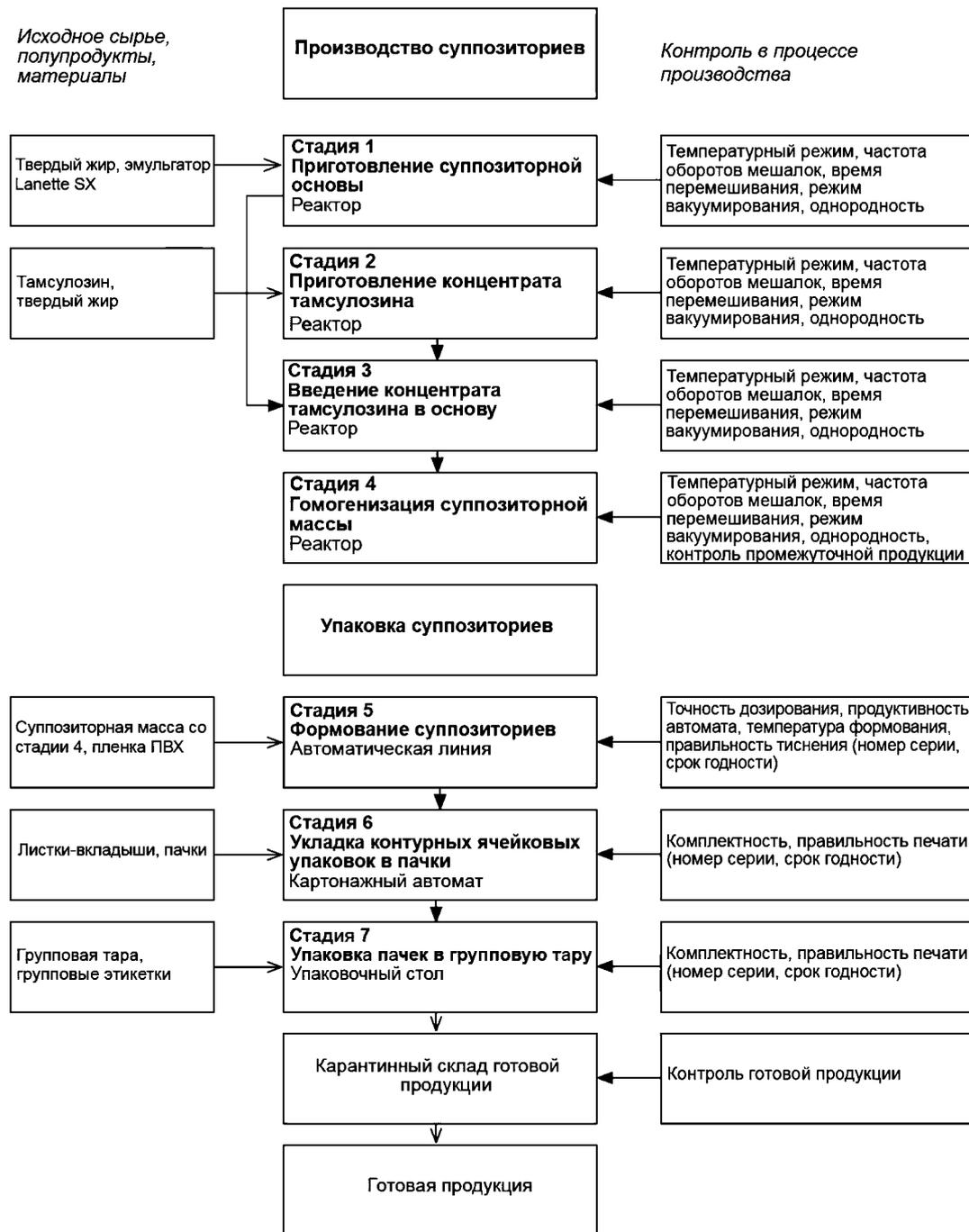


Рис. 4. Технологическая схема производства суппозитория с тамсулозина гидрохлоридом

Из бункера автомата через дозирующий насос рассчитанная доза суппозиторной массы автоматически поступает в сформированные ячейки из поливинилхлоридной пленки. При этом уровень массы не должен превышать ограничительную риску.

Во время работы автоматической линии периодически (3 раза на протяжении смены) контролируют массу суппозитория. Масса одного суппозитория – $1,6 \pm 5\%$.

Контурная лента с заполненными суппозиторной массой ячейками охлаждается в холодильной камере автомата при температуре 10-16°C 10-15 минут.



Далее последовательно выполняют такие операции как термосваривание верхнего края контурной упаковки, нанесение номера серии продукции и разрезание контурной ленты с суппозиториями №5. После прохождения процесса отбраковки суппозитории передают на следующую стадию.

Стадия 6. Укладка суппозитория в пачки

Суппозитории укладывают в промаркированные пачки по 10 штук. В каждую пачку кладут листок-вкладыш. Проверяют комплектность и правильность печати на пачках.

Стадия 7. Упаковка пачек в групповую тару

Пачки пакуют в групповую упаковку. В каждую коробку вкладывают листок-вкладыш. Проверяют маркировку на групповой этикетке.

Готовая продукция

Из серии готовой продукции отбирают среднюю пробу для анализа. После подтверждения соответствия серии препарата аналитической нормативной документации готовый лекарственный препарат с сертификатом качества передают на склад готовой продукции, где он должен храниться в сухом, защищенном от света месте при температуре 8,0-15,0°C до отгрузки потребителю.

Выводы

1. Проведены исследования реологических свойств суппозиторной массы, по результатам которых обоснован оптимальный температурный режим технологического процесса производства суппозитория.
2. Проведен термогравиметрический анализ активной субстанции и суппозитория с тамсулозином гидрохлоридом. Анализ полученных данных свидетельствует, что действующее вещество и разработанные суппозитории являются термостабильными.
3. Разработана технология и составлена технологическая схема производства суппозитория с тамсулозином гидрохлоридом для лечения гиперплазии предстательной железы.

Литература

1. Аляев, Ю.Г. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы : монография / Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, К.Л. Локшин, Л.Г. Спивак. – Кострома : Кострома, 2005. – С. 142-158.
2. Компендиум 2007 – лекарственные препараты в двух томах / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К. : Морион, 2007. – Т. II. – С. 1047-1048.
3. Пименова, Л.Н. Термография: метод. указания по дисциплине «Физико-химические методы исследования» / Л.Н. Пименова. – Томск : Томск. архит.-строит. ун-т, 2005. – 19 с.
4. Тиктинский, О.Л. Андрология / О.Л. Тиктинский, С.Н. Калинина, В.В. Михайличенко. – М. : Мед. информ. агентство, 2010. – С. 504-520.
5. AUA Guideline on Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Diagnosis and treatment recommendations // J. Urol. – 2003. – Vol. 170. – P. 530-547.
6. Barry, S.J. The development of human benign prostatic hyperplasia with age / S.J. Barry, D.S. Coffey, P.C. Walsh, L.L. Ewin // J. Urol. – 2004. – Vol. 132. – P. 474-479.
7. Madersbacher, S. EAU guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines) / S. Madersbacher, G. Alivizatos, J. Nordling et al. // Eur. Urol. – 2004. – Vol. 46. – № 5. – P. 547-554.
8. McConnell, J.D. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (M-TOPS) Research Group. The long-term effects of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia / J.D. McConnell, C.G. Roehrborn, O.M. Bautista et al. // N. Engl J. Med. – 2003. – Vol. 349, № 25. – P. 2387-2398.
9. Naber, K.G. Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections / K.G. Naber et al. // European Association of Urology Guidelines. – 2007. – P. 89-98.
10. Rivenk, R. / R. Rivenk, M.R. Schilling // J. of Thermal Analysis and Calorimetry: An International Forum for Thermal Studies. – 2008. – Vol. 93, № 1. – P. 239-245.

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY AND THERMOGRAVIMETRIC ANALYSIS OF SUPPOSITORIES WITH TAMSULOSIN FOR PROSTATE GLAND HYPERPLASIA TREATMENT

V.I. GRITSENKO

*National university
of Pharmacy, Kharkiv*

e-mail: vita.gritsenko@mail.ru

The studies of the rheological properties of the suppository mass were made. According to the results optimal temperature of technological process of new suppositories with tamsulosin hydrochloride for the treatment of prostate gland hyperplasia it has been found.

The results of thermogravimetric analysis of tamsulosin hydrochloride and suppositories prove their thermal stability.

Keywords: technology of medicinal substances, suppositories, prostate gland.