



УДК 615.225.454.2.074:543.3951 : 616.831-005

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ВИНПОЦЕТИНА ИЗ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Н.А. НАГОРНАЯ
В.В. ГЛАДЫШЕВ
И.Л. КЕЧИН
В.В. НАГОРНЫЙ

*Запорожский государственный
медицинский университет*

e-mail: gladishevuv@gmail.com

В результате проведенного биофармацевтического изучения суппозиторий с винпоцетином на липофильной основе масла какао установлено, что концентрация ПАВ (твина 80) статистически значимо влияет на его высвобождаемость из данной ректальной лекарственной формы. Выявлено, что 0,5%-ная концентрация твина-80 обеспечивает оптимальный уровень высвобождения винпоцетина из ректальных суппозиторий.

Ключевые слова: винпоцетин, поверхностно-активные вещества, высвобождение.

Значимость сосудистой патологии мозга как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, что связывают с постарением населения, а также с увеличением в популяции числа людей с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Острые и хронические цереброваскулярные заболевания в России зарегистрированы у 45 млн человек (распространенность – 31,7%), из них гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – у 4,3 млн. (распространенность – 3%) [3]. В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга предотвращение прогрессирования этих заболеваний и улучшение качества жизни таких больных являются одними из важнейших задач неврологии. Хроническое сосудистое заболевание головного мозга – дисциркуляторная энцефалопатия развивается после перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (в том числе «немых» инфарктов), а также вследствие медленного прогрессирующего ухудшения кровоснабжения ткани мозга [4].

Помимо патогенетически обоснованных препаратов вторичной профилактики инсульта пациентам с ДЭ назначают широкий спектр препаратов, направленных на улучшение качества жизни данной категории больных. Традиционно в схему лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга включают препараты, улучшающие мозговое кровообращение, – так называемые вазоактивные препараты. Наиболее изученным и широко используемым в ангионеврологии препаратом данной группы является винпоцетин. Основным механизмом действия винпоцетина на мозговой кровоток является его антивазоконстрикторное влияние. Данный эффект реализуется в основном благодаря блокированию сосудистых норадренергических реакций. В ряде многочисленных наблюдений отмечается, что препарат способен перераспределять и усиливать кровообращение в ишемизированных участках головного мозга без эффекта «обкрадывания» интактных областей. Винпоцетин также увеличивает утилизацию глюкозы, кислорода и темпы синтеза АТФ в ткани мозга [5-7].

На современном фармакотерапевтическом рынке Украины винпоцетин представлен в форме таблеток по 5 мг и 10 мг импортного («Кавинтон» – Венгрия, «GedeonRichter», «Винпоцетин» 5 мг – Румыния, «Biofarma»; Испания, «Covex»; Индия, «SheryaLifeSciences»; РФ – Щелковский витаминный завод; и отечественного происхождения («Винпоцетин» – Борщаговский ХФЗ, «Лубныфарм», «Опытный завод ГНЦЛС», «Дарница», «Лекхим», «Фармак»), а также 0,5%-ного инъекционного раствора («Кавинтон» – Венгрия, «GedeonRichter») [8]. Современная схема терапии винпоцетином предусматривает внутривенные инфузии в течение первой недели по 20-25, 30, 40, 50, 50, 50 и 50 мг на 500 мл физиологического раствора. Рекомендуется медленное введение до 80 капель в минуту. Затем рекомендуется переход на пероральный прием винпоцетина форте по 10 мг 3 раза в день в течение 11 нед с повтором курса терапии 2-3 раза в год. При хорошей переносимости дозу раствора винпоцетина можно повышать до 1 мг/кг/сут. Запрещается внутривенное струйное и внутримышечное введение препарата [9].

При пероральном пути введения винпоцетин частично инактивируется ферментами желудочно-кишечного тракта, и к тому же время достижения клинического эффекта достаточно длительное [10, 11]. Существенным недостатком инъекционной формы препарата является большая вероятность развития возможных побочных эффектов после ее применения, что ограничивает парентеральный способ введения винпоцетина амбулаторными условиями, где есть соответствующее оборудование и квалифицированный персонал [9, 12].



Эти недостатки возможно минимизировать путем использования альтернативного трансмукозного пути введения винпоцетина, в частности ректального с использованием соответствующих мягких лекарственных форм [13, 14].

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета проводятся исследования по разработке состава и технологии ректальной лекарственной формы винпоцетина – суппозиториев. В результате изучения высвобождаемости винпоцетина из ректальных лекарственных форм установлена комбинация вспомогательных веществ – основы-носителя (масло какао) и поверхностно-активных веществ (твин-80), обеспечивающих максимальное содержание действующего вещества в диализатах [15].

Целью настоящей работы является научное обоснование концентрации поверхностно активных веществ (ПАВ) – твина-80 в ректальной лекарственной форме винпоцетина.

Материалы методы исследования. Суппозитории готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко-Креспи. Концентрация твина-80 составляла 0,5%, 1%, 2%, 3% и 5% от массы лекарственного средства, содержание винпоцетина – 0,01 г в каждом суппозитории. Исследования по научному обоснованию концентрации ПАВ в суппозиториях проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [16]. В качестве параметра оптимизации избрали высвобождаемость нимодипина из суппозиториев, как первый этап определения биологической доступности [17]. Высвобождение винпоцетина из суппозиториев изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому при температуре $37 \pm 0,5$ °С через целлофановую полупроницаемую мембрану – пленку «Купрофан» на девятипозиционной станции с диффузионными ячейками FranzCells (производитель PermeGear Inc., США) [8]. В качестве диализной среды с учетом растворимости винпоцетина использовали 0,05 М раствор соляной кислоты [9]. Концентрацию высвободившегося через 30 минут винпоцетина устанавливали спектрофотометрически [20].

Результаты их обсуждение. Матрица планирования и результаты определения концентрации высвободившегося винпоцетина из суппозиториев с различным содержанием ПАВ (твин-80) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Матрица планирования и результаты определения концентрации (%) высвободившегося винпоцетина из суппозиториев (интервал 30 минут) с различным содержанием твина-80

№	Концентрация Твина-80 % (Фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
		1	2	3		
1	0,5	72,2	75,8	75,8	223,8	74,6
2	1	68,6	68,6	70,4	207,6	69,2
3	2	46,9	43,3	46,9	137,1	45,7
4	3	21,7	18,1	21,7	61,5	20,5
5	5	18,1	18,1	21,7	57,9	19,3
Сумма					687,9	

В табл. 2 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Таблица 2

Дисперсионный анализ результатов определения высвобождения нимодипина из суппозиториев ректальных в зависимости от концентрации ПАВ (моноглицеридов дистиллированных)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	$F_{\text{эсп.}}$	$F_{\text{табл.}}$
Концентрация ПАВ (твина 80) в суппозиториях винпоцетина	4	8158	2039,5	555,72	3,5
Ошибка	10	36,72	3,67		
Общая сумма	14	8194,72			

Дисперсионный анализ результатов показал значимое влияние концентрации ПАВ (твина-80) на высвобождаемость винпоцетина из суппозиторных композиций ($F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$). Проведена проверка различия средних значений результатов высвобождения винпоцетина с помощью множественного рангового критерия Дункана [16]. При этом установлено, что по влиянию концентрации твина-80 на интенсивность высвобождения винпоцетина из суппозит



ториев ректальных на основе масла какао их можно расположить в следующий ряд предпочтительности: 0,5% > 1% > 2% > 3%(5%).

Результаты исследований показывают, что увеличение концентрации твина-80в суппозиториях ректальных с винпоцетином выше 0,5% приводит к снижению степени его высвобождения из лекарственной формы.

Вышеприведенные данные указывают на целесообразность введения в состав ректальных суппозиториев винпоцетина 0,5%-ов твина-80, в виду чего эта концентрация ПАВ отобрана для дальнейшего изучения.

Выводы.

1. В результате проведенного биофармацевтического изучения суппозиториев с винпоцетином на липофильной основе установлено, что концентрация ПАВ (твина 80) статистически значимо влияет на его высвобождаемость из данной ректальной лекарственной формы.

2. Выявлено, что 0,5%-я концентрация твина-80 обеспечивает оптимальный уровень высвобождения винпоцетина из ректальных суппозиториев.

Литература

1. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. – Изд. 3-е. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.
2. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). – М., 2007. – 357 с.
3. Современные подходы к лечению больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга / М.М. Танащян, О.В. Лагода, П.А. Федин [и др.] // Атмосфера. Нервные болезни. – 2010. – № 4. – С. 19-22.
4. Кадыков, А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. (Дисциркуляторная энцефалопатия) / А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 224 с.
5. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (патофизиология, терминология, характеристика препаратов): Метод. рекомендации / В.И. Черный, А.Н. Колесников, Г.А. Горюнич и др. – Киев: Здоровья, 2007. – 72 с.
6. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесников и др. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
7. Рациональная фармакокоррекция поражений мозга при острой и хронической ишемии / С.А. Румянцева, В.В. Афанасьев, Ю.В. Кузьмина, Е.В. Силина // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 9. – Р. 23-31.
8. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2012. – 2385 с.
9. Афанасьев, В.В. Механизмы действия и особенности клинического применения Кавинтона / В.В. Афанасьев, С.А. Румянцева // Атмосфера. Нервные болезни. – 2010. – № 2. – С. 13-16.
10. Effects of Vinpocetine on mitochondrial function and neuroprotection in primary cortical neurons / K. Tafnok, E. Kiss, P.G. Luiten [et al.] // Neurochemistry Int. – 2008. – Vol. 53. – P. 289-295.
11. Cervenka, E. Plant metabolites as nootropics and cognitive / E. Cervenka, L. Jahoddr // Ceska Slov. Farm. – 2006. – Vol. 55 (5). – P. 219-229.
12. Касаткин, Д.С. Полиmodalность эффектов препарата кавинтон: экспериментальные и клинические доказательства / Д.С. Касаткин // Ліки України. – 2010. – № 9(145). – С. 70-73.
13. Гилман, А.Г. Клиническая фармакология / А.Г. Гилман. – М.: Практика, 2006. – 434 с.
14. Харенко, Е.А. Мукоадгезиные лекарственные формы (обзор) / Е.А. Харенко, Н.И. Ларионова, Н.Б. Демина // Хим.-фармац. журн. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 21-29.
15. Нагорная, Н.А., Гладышева С.А. О перспективности разработки трансмукозных мягких лекарственных форм винпоцетина // «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики». – 2011. – Вип. XXIV, № 2. – С. 189-190.
16. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин [и др.]. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
17. Головкин, В.А. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии / В.А. Головкин, В.В. Головкин, Ю.П. Ткаченко. – Запорожье: Просвіта, 2006. – 140 с.
18. Krowczynski, L. Metody analizy czestotliwosci w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst. przem. pharm. – 1975. – Т. 23, № 3. – С. 284-293.
19. Нагорная, Н.О. Вивчення фармакотехнологічних характеристик вінпоцетину / Н.О. Нагорна, В.В. Гладышев // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Мат. наук.-практ. конф. з міжн. участ. – Тернопіль, 2013. – С. 205-206.
20. Застосування, УФ-спектрофотометрії для розробки та валідації методики кількісного визначення вінпоцетину в субстанції / Ю.В. Монайкіна, О.О. Тарханова, С.О. Васюк, В.В. Гладышев // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 2. – С. 102-104.



STUDY OF INFLUENCE OF SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES CONCENTRATION ON VINPOCETINE RELEASING FROM RECTAL SUPPOSITORIES

**N.A. NAGORNAYA
V.V. GLADYSHEV
I.L. KECHIN
V.V. NAGORNY**

*Zaporozhye State Medical
University*

e-mail: gladishev@gmail.com

As a result of biopharmaceutical investigation of vinpocetine suppositories on lipophilic base of cacao oil it was ascertained that surface-active substances (twin 80) concentration statistically significant influence on its releasing from rectal dosage form. 0,5% concentration of twin 80 provides with the optimal releasing of vinpocetine from rectal suppositories.

Key words: vinpocetine, surface-active substances, releasing.