



УДК 615.324:59

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ КИСЛОТУ ГЛУТАМИНОВУЮ И ЭКСТРАКТ ПРОПОЛИСА

Е.В. СИМОНЯН,¹ Ю.В. ШИКОВА²
В.А. ЛИХОДЕД,² В.А. УШАКОВА¹
Н.Н. НОЖКИНА,¹ М.С. КЛИМАНТОВА¹
А.Т. ЮМАГУЖИНА¹

¹Южно – Уральский государственный медицинский университет

²Башкирский государственный медицинский университет

e-mail: elenasimonian@yandex.ru

В статье отражены результаты проведенных исследований по разработке состава и технологии суппозиториев, содержащих кислоту глутаминовую и экстракт прополиса. Методом *in vitro* установлено, что оптимальное высвобождение наблюдается из липофильной основы.

Ключевые слова: кислота глутаминовая, экстракт прополиса, ноотропное действие.

Одной из актуальных проблем современной медицины является увеличение частоты вегето-сосудистой дисфункции и цереброваскулярных заболеваний, что вызывает потребность в разработке лекарственных препаратов ноотропного действия. Это направление может быть перспективным в ряду аминокислот [1, 2]. В качестве объекта исследования нами была выбрана кислота глутаминовая. Она применяется для профилактики и лечения эпилепсии, шизофрении, психозов, реактивных состояний, протекающих с явлениями истощения, депрессии в педиатрической и общетерапевтической практике. Курс лечения обычно составляет от 1-2 месяцев и до полугода в зависимости от тяжести протекаемого заболевания. При этом в настоящее время кислота глутаминовая выпускается только в виде таблеток, что ограничивает ее применение у больных гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Поэтому актуальным остается вопрос создания новой лекарственной формы с улучшенными биофармацевтическими свойствами. На наш взгляд, более приемлемыми являются ректальные формы кислоты глутаминовой, что позволит избежать побочных эффектов. Для улучшения фармакологических свойств целесообразно использовать сочетание кислоты глутаминовой с природными биологически активными веществами, к числу которых относится прополис. Он содержит комплекс полифенольных соединений, витаминов и микроэлементов и показан для терапии нарушений мозгового и периферического обращения.

Целью настоящей работы явилось проведение комплексных исследований по разработке состава, и технологии суппозиториев, содержащих кислоту глутаминовую и экстракт прополиса.

Материалы и методы. Первым этапом нашего исследования был выбор оптимального состава основы. Для этого были выбраны гидрофильные, липофильные и дифильные основы, в состав которых входили различные по своей природе вспомогательные вещества. Суппозитории готовили массой 3,0 – 3,5 г с содержанием кислоты глутаминовой 1,0 и спиртового экстракта прополиса – 0,4 мл. Выбор оптимального состава проводили в несколько этапов. Качество основ оценивали визуально, по времени полной деформации или растворения, согласно методикам, приведенным в ГФ XI издания, выпуск 2, с. 152 [3]. Изучение фармацевтической доступности проводили методом диффузии в агар и диализа через полупроницаемую мембрану. На основании проведенных предварительных исследований установили, что максимальное высвобождение действующих веществ наблюдается из липофильных основ. Были рассмотрены композиции, состав которых приведен в таблице 1.

Таблица 1

Составы суппозиторных основ из расчета на 10 суппозиториев

№ основы	масло какао	твердый жир	лугрол F- 68	Кремофор RH – 40	Эмульгатор Т2	Твин 80
1	2	3	4	5	6	7
1	20,0				2,0	
2	20,0					2,0
3	20,0		1,0	1,0		
4	20,0			2,0		
5	20,0				1,0	1,0
6		20,0			2,0	



Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
7		20,0				2,0
8		20,0	1,0	1,0		
9		20,0		2,0		
10		20,0			1,0	1,0

Результаты и обсуждение. Было установлено, что суппозитории, приготовленные на твердом жире, неоднородны с заметным разделением фаз, имеют вязкую и зернистую структуру. Лекарственные формы, приготовленные с использованием масла какао, представляют однородную плотную массу, поэтому дальнейшие исследования проводили с составами 1-5. При определении времени полной деформации было установлено, что для всех суппозиторий оно находится в пределах от 8 до 13 минут, что полностью соответствует требованиям общей статьи ГФ XI издания. Для определения фармацевтической доступности методом диффузии в агар предварительно подобрали оптимальный индикатор, который будет введен в агаровый гель. Наиболее яркое изменение окраски наблюдалось при использовании бромтимолового синего, который впоследствии вводили в агар в количестве 5%. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Определение фармацевтической доступности методом диффузии в агаровый гель

Время, мин	Диаметр окрашенной зоны, мм				
	состав 1	состав 2	состав 3	состав 4	состав 5
15	18	16	17	20	15
30	19	18	19	21	17
45	19	19	21	22	18
60	20	21	22	23	19
120	21	22	22	25	21
180	23	23	23	29	21

Кроме того, определяли процесс высвобождения методом диализа через полупроницаемую мембрану. Определение концентрации проводили на спектрофотометре СФ – 5б в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. Расчет проводили с помощью второй производной спектрофотометрии по методу численного дифференцирования. Было установлено, что максимальное высвобождение кислоты глутаминовой наблюдается из суппозиторий, изготовленных по прописи 4 (за 30 минут – 85%), что коррелирует с данными, представленными в таблице 2. Для усиления процесса высвобождения нами было предложено использовать в качестве пенетратора ПЭГ 400. Были составлены композиции, представленные в таблице 3.

Таблица 3

Составы суппозиторных основ с добавлением ПЭГ – 400 из расчета на 10 суппозиторий

№ основы	Кислота глутаминовая, г	Экстракт прополиса, мл	масло какао, г	Кремофор RH – 40, г	ПЭГ 400, г
1	10,0	4,0	20,0	1,0	1,0
2	10,0	4,0	20,0	1,5	1,0
3	10,0	4,0	20,0	2,0	1,0
4	10,0	4,0	20,0	2,5	1,0
5	10,0	4,0	20,0	3,0	1,0
6	10,0	4,0	20,0	3,5	1,0
7	10,0	4,0	20,0	4,0	1,0
8	10,0	4,0	20,0	4,5	1,0
9	10,0	4,0	20,0	5,0	1,0
10	10,0	4,0	20,0	1,0	-
11	10,0	4,0	20,0	-	1,0

Было установлено, что суппозитории, приготовленные по прописям 1 – 11 имеют температуру плавления от 35,9 до 36,8°C, что соответствует требованиям ГФ. При изучении процесса высвобождения получены результаты, представленные в таблице 4.



Таблица 4

Динамика высвобождения кислоты глутаминовой из суппозитория

№ состава	Диаметр окрашенной зоны, мм					Высвобождение кислоты глутаминовой, %				
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	120 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	120 мин
1	16	17	20	22	23	82,5	88,6	90,5	93,5	96,8
2	21	22	24	25	27	89,7	97,1	98,0	98,6	99,2
3	19	20	21	21	22	79,6	85,4	89,6	90,1	92,4
4	20	21	21	22	23	81,4	89,8	92,2	95,4	96,1
5	19	22	22	23	24	81,1	88,2	91,4	92,8	96,7
6	18	19	21	22	23	79,1	81,4	83,5	91,2	96,1
7	18	19	21	21	24	80,2	81,2	83,4	89,7	94,2
8	19	19	20	21	22	80,0	82,4	86,7	90,4	93,5
9	19	20	21	22	22	79,5	80,6	81,4	83,7	92,6
10	19	21	22	23	24	80,2	81,4	83,5	87,2	91,4
11	18	19	20	22	22	81,4	82,7	87,1	88,6	90,5

Таким образом было установлено, что наиболее оптимальными свойствами обладает состав 2. Суппозитории по своим технологическим и биофармацевтическим параметрам полностью соответствовали требованиям, предъявляемым НД к данной лекарственной форме.

Выводы:

1. Экспериментально разработан состав и технология ректальных суппозиториев с кислотой глутаминовой и экстрактом прополиса.
2. Проведены биофармацевтические исследования и установлено, что оптимальной суппозиторной основой является состав, содержащий масло какао и кремофор RH – 40.
3. Установлено, что увеличению скорости и полноты высвобождения кислоты глутаминовой из суппозиториев (99,2%) из суппозиториев способствует введение в основу ПЭГ 400 в количестве 3%.

Литература

1. Саградян Г.В. Разработка состава и фармакотехнологические исследования суппозиториев с аминалоном: – автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пенза, 2008. – 24 с.
2. Карапетян Г.В. Суппозитории с аминалоном: фармакологические исследования /Г.В. Карапетян, И.Н. Тюренков, А.В. Крикова// Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2006. – № 2. – С. 257-259
3. Государственная фармакопея СССР/МЗ СССР. Издание XI. доп. – М.: Медицина, 1990. – вып. 2. – 397 с.

SUBSTANTIATION OF COMPOSITION AND BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF SUPPOZITORIEV, WHICH CONTAIN ACID GLUTAMIC AND EXTRACT OF PROPOLIS

**E.V. SIMONYAN,¹ YU.V. SHIKOVA²
V.A. LIKHODED,² V.A. USHAKOVA¹
N.N. NOZHKINA,¹ M.S. KLIMANTOVA¹
A.T. YUMAGUZHINA¹**

¹*Southern – Ural State Medical University*

²*Bashkir State Medical University*

e-mail: elenasimonian@yandex.ru

In the article are reflected the results of the conducted investigations on the development of composition and technology of suppozitoriev, which contain acid glutamic and extract of propolis. It is in vitro established by the method that the optimum liberation is observed from the lipophilic basis

The keywords: acid is glutamic, the extract of propolis, nootropoe action.