



## Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв

Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин

Запорізький державний медичний університет, Україна

Упродовж останніх років провідне місце серед препаратів із механізмом тромбоцитарної антиагрегації належить клопідогрелю, який разом із потужним полівалентним антиагрегантним ефектом на тромбоцити знижує рівень тригліцеридів та оптимізує інші показники ліпідограми.

На фармацевтичному ринку України клопідогрель наявний у формі пігулок, що покриті оболонкою, вітчизняного та імпортованого походження.

Альтернативою пероральному використанню клопідогрелю є ректальний шлях його введення, що дає змогу шляхом підвищення біодоступності лікарської речовини знизити дозу активного фармацевтичного інгредієнта й мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій із боку організму пацієнта.

На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету здійснюють дослідження з розроблення складу, технології ректальної лікарської форми клопідогрелю для запобігання атеротромботичних подій у пацієнтів з інфарктом міокарда, гострим коронарним синдромом, ішемічним інсультом, оклюзійною хворобою периферичних артерій. У результаті біофармацевтичних досліджень встановили, що оптимальне вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв забезпечує комбінація допоміжних речовин основа-носії (суміш поліетиленоксидів із молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1) + ПАВ (твін-80)

**Мета роботи** – наукове обґрунтування концентрації ПАР (твіну-80) у ректальній лікарській формі клопідогрелю.

**Матеріали та методи.** Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко–Креспі. Концентрація ПАР (твіну-80) – 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 % і 5,0 % від маси лікарського засобу, вміст клопідогрелю – 0,075 г у кожному супозиторії. Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР у супозиторіях виконали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями.

Як параметр оптимізації використали вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв – перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським при температурі  $37,0 \pm 0,5$  °С через целофанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комітками Франца (виробник «PermeGear, Inc.», США). Як діалізне середовище, враховуючи розчинність клопідогрелю, обрали спирт метиловий. Концентрацію клопідогрелю, що вивільнився через 30 хвилин, встановлювали спектрофотометрично на спектрофотометрі UV-2600 (виробник «Shimadzu Corp.», Японія).

**Результати.** Дисперсійний аналіз результатів показав значущий вплив концентрації ПАР (твіну-80) на вивільнення клопідогрелю із супозиторієвих композицій. Перевірка розходження середніх значень результатів вивільнення клопідогрелю за допомогою множинного рангового критерію Дункана показала, що збільшення концентрації твіну-80 у супозиторіях ректальних із клопідогрелем понад 2 % не призводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми.

**Висновки.** У результаті біофармацевтичного вивчення супозиторіїв із клопідогрелем встановили, що концентрація ПАР (твіну-80) статистично значущо впливає на його вивільнення з цієї ректальної лікарської форми. Виявили, що 2 % концентрація твіну-80 забезпечує оптимальний рівень вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв.

### Изучение влияния концентрации поверхностно-активных веществ на высвобождение клопидогреля из ректальных супозиторий

Е. А. Редькина, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. Л. Кечин

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает клопидогрель, который наряду с мощным поливалентным антиагрегантным эффектом на тромбоциты снижает уровень триглицеридов и оптимизирует другие показатели липидограммы. На фармацевтическом рынке Украины клопидогрель представлен в форме таблеток, покрытых оболочкой, отечественного и импортного происхождения. Альтернативой пероральному использованию клопидогреля является ректальный путь его введения, позволяющий за счет повышения биодоступности лекарственного веще-

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133214>

УДК: 543.615.273:615.454.2  
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133214

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 185–189

**Ключові слова:** клопідогрель, супозиторії, поверхнево-активні речовини, вивільнення.

**E-mail:** gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 06.03.2018 // Після доопрацювання: 16.04.2018 // Прийнято до друку: 23.04.2018

ства снизить дозу активного фармацевтического ингредиента и минимизировать риски возникновения нежелательных побочных реакций со стороны организма пациента.

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета проводят исследования по разработке состава и технологии ректальной лекарственной формы клопидогреля для предотвращения атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом, окклюзионной болезнью периферических артерий. В результате биофармацевтических исследований установлено, что оптимальное высвобождение клопидогреля из ректальных суппозиториях обеспечивает комбинация вспомогательных веществ основа-носитель (смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1) + ПАВ (твина-80).

**Цель работы** – научное обоснование концентрации ПАВ (твина-80) в ректальной лекарственной форме клопидогреля.

**Материалы и методы.** Суппозитории готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко–Креспи. Концентрация ПАВ (твина-80) составляла 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 % и 5,0 % от массы лекарственного средства, содержание клопидогреля – 0,075 г в каждом суппозитории. Исследования по научному обоснованию концентрации ПАВ в суппозиториях проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. В качестве параметра оптимизации выбрали высвобождение клопидогреля из суппозитория как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение клопидогреля из суппозитория изучали методом равновесного диализа по Кривчинскому при температуре  $37,0 \pm 0,5$  °C через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» в станции с диффузионными ячейками Франца (производитель «Permegear, Inc», США). Диализной средой с учетом растворимости клопидогреля выбран спирт метиловый. Концентрацию клопидогреля, высвободившегося через 30 минут, устанавливали спектрофотометрически на спектрофотометре UV-2600 (производитель «Shimadzu Corp», Япония).

**Результаты.** Дисперсионный анализ результатов показал значимое влияние концентрации ПАВ (твина-80) на высвобождение клопидогреля из суппозиторных композиций. Проверка различия средних значений результатов высвобождения клопидогреля с помощью множественного рангового критерия Дункана показала, что увеличение концентрации твина-80 в суппозиториях ректальных с клопидогрелем выше 2 % не приводит к увеличению степени его высвобождения из лекарственной формы.

**Выводы.** В результате биофармацевтического изучения суппозиториях с клопидогрелем установлено, что концентрация ПАВ (твина-80) статистически значимо влияет на его высвобождение из данной ректальной лекарственной формы. Отмечено, что 2 % концентрация твина-80 обеспечивает оптимальный уровень высвобождения клопидогреля из ректальных суппозиториях.

**Ключевые слова:** клопидогрель, суппозитории, поверхностно-активные вещества, высвобождение.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 185–189

## Study of influence of surface-active substances concentration on clopidogrel releasing from the rectal suppository

Ye. A. Redkina, V. V. Gladyshev, B. S. Burlaka, I. L. Kechin

During the last years clopidogrel which together with strong polyvalent antiaggregatory action on platelets decreases the level of triglycerides and optimizes other indexes of lipidogram has ranked the leading place from the medications with antiplatelet mechanism. In the Ukrainian pharmaceutical market clopidogrel is presented in form of domestic and imported film-coated tablets. Alternative to oral administration of clopidogrel is rectal route which thanks to increasing of medical substance bioavailability allows to decrease the active ingredient dose and minimize the risks of unwanted side effects in the organism.

At the Medicinal Preparations Technology Department of Zaporizhzhia State Medical University the research of composition development and technology of clopidogrel rectal dosage form for prevention of atherothromboses for the patients with myocardial infarction, acute coronary syndrome, ischemic stroke, occlusive arterial disease. As a result of biopharmaceutical investigations it was established that combination of excipients – the base (mixture of polyethyloxydes with molecular weight 1500 and 400 in ratio 9:1) and surface-active substance (twin-80) provides optimal releasing of clopidogrel from the rectal suppository.

**The aim of this work** is scientific substantiation of surface-active substance (twin-80) concentration in rectal dosage form with clopidogrel.

**Materials and methods.** Suppositories were made by the fusion method using the forms from the Franco–Krespy semi-automatic device. Concentration of surfactant (twin-80) was 0.5 %, 1 %, 2 %, 3 % and 5 % of drug mass, clopidogrel content was 0.075 g in each suppository. As a parameter of optimization a clopidogrel releasing from suppository compositions was chosen as a first stage of bioavailability study. Clopidogrel releasing from the suppository was studied using the equilibrium dialysis method by Krivchinsky at  $37 \pm 0.5$  °C temperature through the semipermeable membrane – cellophane film “Kuprofan” in a station with Franz diffusion cells (producer is “Permegear, Inc”, USA). As a dialysis medium taking into account clopidogrel solubility methyl alcohol was chosen. Concentration of clopidogrel released after 30 min was determined by the spectrophotometric method using the spectrophotometer UV – 2600 (producer is “Shimadzu Corp”, Japan).

**Results.** Analysis of variance showed significant influence of surfactant (twin-80) concentration on the clopidogrel releasing from the suppository compositions. Verification of average results of clopidogrel releasing by the Duncan’s multiple rank test showed that increasing of twin-80 concentration in rectal suppository with clopidogrel more than 2 % doesn’t lead to increasing of its releasing from the dosage form.

**Conclusions.** As a result of carried out biopharmaceutical study of clopidogrel suppository it was determined that surfactant (twin-80) concentration has a statistically significant influence on its releasing from the dosage form. It was found out that 2 % concentration of twin-80 provides with the optimal level of clopidogrel releasing from the rectal suppository.

**Key words:** suppositories, surface-active agents.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 185–189**

Упродовж останніх років провідне місце серед препаратів із механізмом тромбоцитарної агрегації посідає клопідогрель. Він належить до фармакологічної групи антагоністів аденозинових рецепторів, що пригнічують активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування АДФ зі специфічними рецепторами. Клопідогрель має потужний полівалентний антиагрегантний ефект на тромбоцити. Застосування клопідогрелю призводить також до вірогідного зниження рівня тригліцеридів та оптимізації інших показників ліпідограми [1].

На фармацевтичному ринку України нині клопідогрель представлений у формі пігулок, покритих оболонкою, вітчизняного та імпортного походження [2].

Альтернативою пероральному використанню клопідогрелю є ректальний шлях його введення, що дає змогу внаслідок підвищення біодоступності лікарської речовини знизити дозу активного фармацевтичного інгредієнта й мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій із боку організму пацієнта [3].

На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету здійснюють дослідження з розроблення складу та технології ректальної лікарської форми клопідогрелю для запобігання атеротромботичних подій у пацієнтів з інфарктом міокарда, гострим коронарним синдромом, ішемічним інсультом, оклюзійною хворобою периферичних артерій.

У результаті біофармацевтичних досліджень встановили, що оптимальне вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв забезпечує комбінація допоміжних речовин основа-носії (суміш поліетиленоксидів із молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1) + ПАВ (твін-80) [4].

## Мета роботи

Наукове обґрунтування концентрації ПАВ (твін-80) у ректальній лікарській формі клопідогрелю.

## Матеріали і методи дослідження

Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко–Креспі. Концентрація ПАВ (твін-80) становила 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 % і 5,0 % від маси лікарського засобу, вміст клопідогрелю – 0,075 г у кожному супозиторії.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАВ у супозиторіях виконали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [5]. Як параметр оптимізації обрали вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв – перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським [6] при температурі  $37,0 \pm 0,5$  °C через целюфанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комітками Франца (виробник «Permegear, Inc.», США) в умовах фармакотехнологічної лабораторії кафедри технології ліків ЗДМУ. Стабільність температури забезпечували за допомогою циркуляційного занурюваного термостата «Haake SC 100», США. Як діалізне середовище, враховуючи розчинність клопідогрелю, обрали спирт метиловий [7]. Концентрацію клопідогрелю, що вивільнився через 30 хвилин, встановлювали спектрофотометрично на спектрофотометрі UV-2600 (виробник «Shimadzu Corp.», Японія) [8].

## Результати та їх обговорення

Матриця планування й результати визначення концентрації клопідогрелю, що вивільнився з супозиторіїв із різним вмістом ПАВ (твін-80) через 30 хвилин, наведені в таблиці 1.

У таблиці 2 наведений дисперсійний аналіз результатів.

Дисперсійний аналіз результатів показав значущий вплив концентрації ПАВ (твін-80) на вивільнення клопідогрелю.

**Таблиця 1.** Матриця планування та результати визначення вивільнення клопідогрелю (%) із супозиторіїв ректальних

№ з/п	Концентрація твін-80 в супозиторіях, % (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,5	39,1	40,6	39,1	118,8	39,6
2	1	40,6	42,2	40,6	123,4	41,1
3	2	48,4	50,0	50,0	148,4	49,5
4	3	46,9	45,3	45,3	137,5	45,8
5	5	45,3	43,8	43,8	132,9	44,3

**Таблиця 2.** Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв ректальних залежно від концентрації ПАВ (твін-80)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Вид основи-носія	4	182,67	45,67	56,38	3,5
Помилка	10	8,12	0,81	–	–
Загальна сума	14	190,79	–	–	–

лю з супозиторних композицій ( $F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$ ). Перевірили розходження середніх значень результатів вивільнення клопідогрелю за допомогою множинного рангового критерію Дункана [5]. Встановили, що за впливом концентрації твіну-80 на інтенсивність вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних їх можна розташувати в ряд переваги:

$2,0 \% > 3,0 \% > 5,0 \% (1,0 \% > 0,5 \% (1,0 \%))$

Результати досліджень показують, що збільшення концентрації твіну-80 у супозиторіях ректальних із клопідогрелем понад 2 % не призводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми.

Наведені дані вказують на доцільність введення у склад ректальних супозиторіїв клопідогрелю 2 % твіну-80, внаслідок чого цю концентрація ПАР обрали для наступного вивчення.

## Висновки

1. У результаті біофармацевтичного вивчення супозиторіїв із клопідогрелем встановили, що концентрація ПАР (твіну-80) статистично значущо впливає на його вивільнення з цієї ректальної лікарської форми.

2. Виявили, що 2 % концентрація твіну-80 забезпечує оптимальний рівень вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати вказують на необхідність оцінювання структурно-механічних характеристик супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі з додаванням 2 % твіну-80.

## Фінансування:

Дослідження виконали відповідно до ініціативної НДР «Дослідження біофармацевтичних, фармакокінетичних і реологічних властивостей аплікаційних лікарських форм з речовинами різної фармакологічної дії» (№ держреєстрації 0112U005635), 2012 рік.

## Конфлікт інтересів:

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Редькіна Є. А., здобувач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гладішев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кечин І. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Редькіна Е. А., соискатель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кечин И. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Information about authors:

Redkina Ye. A., Aspirant, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Gladyshev V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Burlaka B. S., PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kechin I. L., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Якусевич В.В. Роль дезагрегантов в лечении стабильной стенокардии: устоявшийся взгляд и нерешенные проблемы / В.В. Якусевич, В.Л. Якусевич, Е.М. Позднякова // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №7(123). – С. 120–126.
- [2] Компендиум 2015 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко. –К. : Морион, 2015. – 2573 с.
- [3] Орлова Т.В. Современные ректальные, вагинальные и уретральные лекарственные формы / Т.В. Орлова // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2014. – №1. – С. 126–133.
- [4] Редькіна Е.А. О влиянии вида носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость клопидогреля из суппозитория / Е.А. Редькіна, С.А. Гладышева, Б.С. Бурлака // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Харків, 14–15 листопада 2017 р.). –Х. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 241–242.
- [5] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко, Л.В. Вронська. –Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.
- [6] Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозитория / Л.К. Кучина, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – Вып. 27. – №18(189). – С. 234–237.
- [7] Редькіна Є. Вивчення фармакотехнологічних характеристик клопідогрелю / Є. Редькіна, А. Цурпал // XXI Міжнар. мед. конгрес студ. та молодих вчених (м. Тернопіль, 25–27 квітня 2017 р.). – Тернопіль, 2017. – С. 235.
- [8] Antypenko L. Development and validation of clopidogrel bisulphate determination in bulk by UV spectrophotometric method / L. Antypenko, S. Gladysheva, S. Vasyuk // Scripta Scientifica Pharmaceutica. – 2016. – Vol. 3. – №2. – P. 17–22.

## References

- [1] Yakusevich, V. V., Yakusevich, V. L., & Pozdnyakova, E. M. (2015) Rol' dezagregantov v lechenii stabil'noj stenokardii: ustoyavshijsya vzglyad i nereshennyye problemy [Role of the antiplatelet drugs in treatment of stable angina: common sense and non-resolved issues]. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*, 7(123), 120–126. [in Russian]. doi.org/10.15829/1560-4071-2015-7-120-126.
- [2] Kovalenko, V. N. (Ed.) (2015) *Kompendum 2015 – lekarstvennyye preparaty* [Compendium 2015 are medicinal preparations]. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
- [3] Orlova, T. V. (2014) Sovremennyye rektal'nye, vaginal'nye i uretral'nye lekarstvennyye formy [Modern rectal, vaginal and urethral medicinal forms]. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmaciya*, 1, 126–133. [in Russian].
- [4] Red'kina, Ye. A., Gladysheva, S. A., & Burlaka, B. S. (2017) O vliyaniy vida nosatelya i poverkhnostno-aktivnykh veshhestv na vysvobozhdaemost' klopidogrelya iz suppozitoriev [About influence of type of transmitter and surface-active substances on releasing clopidogrel from suppository]. *Tekhnologichni ta biofarmatsyevtychni aspekty stvorennia likarskykh preparativ riznoi napravlenosti dii* Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Scientific and Practical Internet Conference, (P. 241–242). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [5] Hroshovy, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Vronska, L. P. (2008) *Matematychnye planuvannia eksperymentu pry provedenni*

- naukovykh doslidzhen v farmatsii [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].*
- [6] Kuchina, L. K., Gladyshev, V. V., Kechin, I. L., & Pukhal'skaya, I. A. (2014) Vliyanie vspomogatel'nykh veshchestv na vysvobozhdayemost' diltiazema iz rektal'nykh suppozitoriyev [Influence of excipients on releasing of diltiazem from rectal suppositories]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*, 27, 18(189), 234–237. [in Russian].
- [7] Redkina, Ye. A., & Tsurpal, A. (2017) Vyvchennia farmakotekhnologichnykh kharakterystyk klopidogreliu [Study of pharmacotechnological descriptions of clopidogrel]. *XXI Mizhnarodnyi medychnyi konhres studentiv ta molodykh vchenykh*. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [8] Antypenko, L., Gladysheva, S., & Vasyuk, S. (2016) Development and validation of clopidogrel bisulphate determination in bulk by UV spectrophotometric method. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 3(2), 17–22. doi: 10.14748/ssp.v3i2.170.