

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВИВІЛЬНЕННЯ НІМОДИПІНУ З РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

©І. О. Рогачов, В. В. Гладишев, Г. П. Лисянська, І. Л. Кечін

*Запорізький державний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ:** У результаті проведеного біофармацевтичного вивчення супозиторіїв з німодипіном встановлено, що концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) статистично значимо впливає на його вивільнення із даної ректальної лікарської форми. Виявлено, що 2 % концентрація моногліцеридів дистильованих забезпечує оптимальний рівень вивільнення німодипіну з ректальних супозиторіїв.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** німодипін, поверхнево-активні речовини, вивільнення.

**Вступ.** На сьогодні у світі інсульт – це національна проблема не тільки медичної, але й соціальної значимості. Це пов'язано з тим, що дана патологія посідає друге місце після кардіоваскулярних захворювань і перше як причина стійкої втрати працездатності [1, 2]. Визначають два основні напрямки патогенетичної терапії ішемії головного мозку – реперфузію й нейропротекцію [3].

Особливий інтерес серед нейропротекторів у вчених викликають антагоністи потенціалзалежних кальцієвих каналів і насамперед – німодипін. У цей час він є практично єдиним доведеним ефективним церебральним блокатором  $Ca^{2+}$ . Історія його застосування в нейрохірургії й неврології нараховує більше 10 років. Німодипін (Німотоп) – блокатор кальцієвих каналів, тропний винятково до судин головного мозку. Зв'язуючись із дигідропіридиноними рецепторами, розташованими на мембранах нейронів, нейрогліальних клітинах і на судинах головного мозку, німодипін модулює проникність кальцієвих каналів. Завдяки цьому препарат впливає й на нейрональну активність, і на мозковий кровотік. Модулюючи вступ іонів кальцію головним чином у нейрони кори головного мозку й гіпокампу, він впливає на нейромедіаторний баланс, захищає нейрони, стабілізує їхні функції, усуває вазоспазм і підвищує толерантність до ішемії, нейротоксинів, знижує смертність, пов'язану із субарахноїдальними крововиливами [4–6].

Слід ураховувати, що лікування гострого ішемічного інсульту необхідно починати терміново, протягом 36 годин з моменту розвитку симптомів. Шестигодинний період є потенційним «терапевтичним вікном», протягом якого медичне втручання може обмежити пошкодження головного мозку. Своєчасна терапія не тільки зберігає потенційно оборотну ішемізовану тканину, але й здатна зменшити кількість ускладнень, викликаних реперфузією необоротно ушкоджених тканин [7, 8]. Тому дуже суттєвим для найскорішого настання фармакологічного ефекту є швидкість вивільнення лікувальної речовини з лікарської форми і її усмоктування в системний кровотік. Сучасна фармація

пропонує вітчизняній охороні здоров'я німодипін у формі пероральних таблеток українського й імпортного виробництва й 0,02 % розчину для інфузій (Німеччина, «Bayer») [9].

При пероральному введенні німодипін частково інактивується ферментами кишкового тракту, та й час досягнення клінічного ефекту досить тривалий [10]. Суттєвим недоліком інфузійної форми німодипіну є широкий спектр можливих серйозних побічних явищ, що обмежує його внутрішньовенне введення відділеннями інтенсивної терапії, де є відповідне обладнання й підготовлений персонал [11].

Ці недоліки можна оптимізувати шляхом використання альтернативного трансмукозного шляху введення німодипіну, зокрема ректального з використанням відповідних м'яких лікарських форм. На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету проводяться дослідження з розробки складу й технології ректальної лікарської форми німодипіну – супозиторіїв. У результаті вивчення вивільнення німодипіну з ректальних лікарських форм встановлена комбінація допоміжних речовин – основи-носія (суміш поліетиленоксидів з молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1) і ПАР (моногліцериди дистильовані), що забезпечують максимальний вміст діючої речовини в діалізатах [12].

**Метою роботи** є наукове обґрунтування концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих) у ректальній лікарській формі німодипіну.

**Матеріал та методи дослідження.** Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко-Креспі. Концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) складала 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 % і 5 % від маси лікарського засобу, вміст німодипіну – 0,05 г у кожному супозиторії. Середня маса супозиторіїв складала – 1,6 г.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР в супозиторіях проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [13]. У якості парамет-

ра оптимізації обрали вивільнення німодипіну із супозиторіїв, як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення німодипіну із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Крувчинським [14] при температурі ( $37 \pm 0,5$ ) °C через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» за ДСТ 7730-89. Діалізічним середовищем з урахуванням розчинності німодипіну був обраний спирт етиловий. Концентрацію німодипі-

ну, що вивільнився через 15 хвилин, встановлювали спектрофотометрично [15].

**Результати та їх обговорення.** Матриця планування й результати визначення концентрації німодипіну, що вивільнився із супозиторіїв з різним вмістом ПАР (моногліцериди дистильовані) через 15 хвилин, представлені в таблиці 1.

У таблиці 2 представлений дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 1. Матриця планування й результати визначення вивільнення німодипіну (%) із супозиторіїв ректальних з різним вмістом моногліцеридів дистильованих (інтервал 15 хвилин)

№ п/п	Концентрація МГД в супозиторіях, % (фактор А)	Номер випробувань			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,5	5,72	7,15	7,15	20,02	6,67
2	1	13,74	14,31	14,31	42,36	14,12
3	2	21,47	21,47	21,75	64,69	21,56
4	3	21,47	21,47	21,18	64,12	21,37
5	5	14,31	14,31	13,74	42,36	14,12
Сума					233,55	

Таблиця 2. Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення німодипіну із супозиторіїв ректальних залежно від концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Вид основи-носія	4	458,87	114,71	600,58	3,5
Помилка	10	1,91	0,191		
Загальна сума	14	460,78	-		

Дисперсійний аналіз результатів показав значимий вплив концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих) на вивільнення німодипіну із супозиторних композицій ( $F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$ ). Проведена перевірка розходження середніх значень результатів вивільнення німодипіну за допомогою множинного рангового критерію Дункана [13]. При цьому встановлено, що за впливом концентрації моногліцеридів дистильованих на інтенсивність вивільнення німодипіну із супозиторіїв ректальних їх можна розташувати в наступний ряд переваги: 2 % (3 %) > 5 % (1 %) > 0,5 %

Результати досліджень показують, що збільшення концентрації моногліцеридів дистильованих у супозиторіях ректальних з німодипіном вище 3 % не приводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми. При цьому інтенсивність вивільнення німодипіну з ректальних супозиторіїв, що містять 2 % і 3 % моногліцеридів дистильованих, статистично не відрізняється.

Вищенаведені дані вказують на доцільність уведення до складу ректальних супозиторіїв німодипіну 2 % моногліцеридів дистильованих, унаслідок чого ця концентрація ПАР відібрана для подальшого вивчення.

#### Висновки.

1. У результаті проведеного біофармацевтичного вивчення супозиторіїв з німодипіном встановлено, що концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) статистично значуще впливає на його вивільнення із даної ректальної лікарської форми.

2. Виявлено, що 2 % концентрація моногліцеридів дистильованих забезпечує оптимальний рівень вивільнення німодипіну з ректальних супозиторіїв.

**Перспективи подальших досліджень.** У перспективі передбачається використання отриманих при виконанні даної роботи результатів для подальших реологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень науково-обґрунтованого складу ректальних супозиторіїв німодипіну.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Скворцова В. И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы / В. И. Скворцова // Неврологический журнал. — 2001. — № 3. — С. 18–31.

2. Bracco D. Vasospasm treatment in intensive care / D. Bracco, R. Chioleri // Rev. Med. Suisse Romande. – 2000. – № 120 (4). – P. 355–362.

3. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (методические рекомендации) / З. А. Суслина, Н. Н. Яхно, В. И. Скворцова [и др.] // *Міжнар. неврол. журн.* – 2005. – № 1. – С. 64–66.
4. Патофизиологическое обоснование применения блокаторов кальциевых каналов и нейротрофических средств при остром нарушении кровообращения различного генеза / В. И. Черный, Т. В. Островая, Е. В. Черный [и др.] // *Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва.* – 2005. – Т. 6, № 1(д). – С. 110–113.
5. Hui C. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage / C. Hui, K.P. Lau // *Clin. Radiol.* – 2005 – Vol. 60, № 9. – P. 1030–1036.
6. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage / G. J. Rinkel, V. L. Feigin, A. Algra [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005 – Vol. 25, № 1. – P. 277–290.
7. Интенсивная терапия критических состояний, обусловленных мозговым инсультом : метод. рекомендации / [В. И. Черный, Т. Н. Калмыкова, Е. В. Черный и др.] – К. : Кондор, 2006. – 57 с.
8. Onal M. Z. Acute ischemic stroke therapy. A clinical overview. / M. Z. Onal, M. Fisher // *Europ. Neurol.* – 1997. – № 38. – P. 141–154.
9. Компендиум 2008 – лекарственные препараты : [в 2 т.] / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2008. – 2270 с.
10. Мирный С. П. Показатели гемодинамики и процессов перекисного окисления липидов у больных церебришемической формой артериальной гипертензии и их динамика при терапии буккальными лекарственными формами нипруцела и нимодипина : 14.01.11 / Мирный Сергей Петрович. – Запорожье, 1999. – 267 с.
11. Кечин І. Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. Наук : спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / І. Л. Кечин. – Київ, 2003. – 41 с.
12. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость нимодипина из ректальных суппозиториях / И. О. Рогачев, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака [и др.] // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2011. – Вип. XXIV, № 3. – С. 74–77.
13. 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.
14. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // *Biul. Inform. Inst. Przem. Pharm.* – 1975. – Т. 23, № 3. – S. 284–293.
15. Розробка та валідація методики кількісного визначення німодипіну в субстанції / Ю. В. Бурлака, О. О. Тарханова, С. О. Васюк [та ін.] // *Запорізький медичний журнал.* – 2011. – № 1. – С. 52–54.

## STUDYING THE INFLUENCE OF CONCENTRATION OF SURFACTANTS ON RELEASE OF NIMODIPIN FROM RECTAL SUPPOSITORIES

©I. O. Rohachov, V. V. Hladyshev, H. P. Lysianska I. L. Kechin

*Zaporizhian State Medical University*

SUMMARY. As a result of the conducted biopharmaceutical studying suppositories with nimodipin it was set that concentration concentration of surface-active substances (monoglycerides distilled) statistically significantly influences on the release from the yielded rectal medicinal form. It was revealed that 2 % concentration of monoglycerides distilled provides an optimum level of nimodipin release from rectal suppositories.

KEY WORDS: nimodipin, surfactants, release.