

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВИВІЛЬНЕННЯ ДИЛТІАЗЕМУ З РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЙ

Ключові слова: дилтіазем, поверхнево-активні речовини, вивільнення

Багато десятиліть захворювання серцево-судинної системи домінують у структурі захворюваності й смертності, яка досягла в Україні 63%. Провідне місце серед хвороб системи кровообігу, поряд з ішемічною хворобою серця (ІХС), займає гіпертонічна хвороба (ГХ), якою в нашій країні страждає за різними даними від 30 до 60% населення [1, 2]. Про масштаби й значимості цієї «епідемії» свідчить і тенденція до збільшення числа ускладнень ГХ: гострого й минушого порушення мозкового кровообігу, дисциркуляторної енцефалопатії, ретинопатії, гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ), ІХС, серцевої недостатності, ураження нирок з переходом у хронічну ниркову недостатність. Численні клінічні дослідження свідчать, що частота серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань суттєво збільшується з ростом артеріального тиску (АТ). Але при цьому значення має не тільки й не стільки висота підйомів АТ, скільки тривалість артеріальної гіпертензії (АГ) [3, 4].

Значну популярність серед лікарів мають блокатори кальцієвих каналів (БКК), що характеризуються високою ефективністю, гарною переносимістю, можливістю використання як монотерапія й у різних комбінаціях.

Антагоністи кальцію – група препаратів, основною властивістю яких є здатність гальмувати надходження кальцію усередину гладком'язових клітин через спеціальні канали, називані «повільними кальцієвими каналами», у силу чого ці препарати називають також блокаторами кальцієвого входу (calcium entry blockers). Антагоністи кальцію дуже широко використовують у кардіології під час лікування всіляких захворювань, створення цих препаратів – одне зі значних досягнень фармакології кінця ХХ ст. [5].

Дилтіазем є одним із найширше використовуваних у клініці антагоністів кальцію. Результатом його дії є зниження потреби міокарда в кисні, поліпшення коронарного кровотоку і зниження системного артеріального тиску [6]. Призначення дилтіазему помітно поліпшує прогноз захворювання за гострого інфаркту міокарда у тому разі, якщо він призначається хворим без ознак застійної серцевої недостатності [7].

Сучасна фармація пропонує вітчизняній охороні здоров'я дилтіазем у формі пероральних таблеток та ретард-таблеток українського й імпорного виробництва 60–180 мг. У закордонній кардіології для невідкладної терапії використовують також й ін'єкційну форму дилтіазему для внутрішньовенного введення – препарат Дільцем, ліофілізований порошок для ін'єкцій у флаконах 25 мг (Паренню-Дейвіс Гмбх/Гедеке АГ, Німеччина).

У разі перорального шляху введення дилтіазем частково інактивується ферментами кишкового тракту та і час досягнення клінічного ефекту досить тривалий [8]. Ін'єкційне введення дилтіазему потребує наявності спеціально навченого персоналу та у зв'язку з можливістю розвитку позаштатних ситуацій після його введення робить неможливим амбулаторне застосування препарату.

Ці недоліки можна оптимізувати шляхом використання альтернативного трансмукозного шляху введення дилтіазему, зокрема ректального з використанням відповідних м'яких лікарських форм. На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету здійснюють дослідження з розроблення складу і технології ректальної лікарської форми дилтіазему – супозиторіїв.

У результаті вивчення вивільнення дилтіазему з ректальних лікарських форм визначено комбінацію допоміжних речовин – основи-носія (заводська жирова основа, яка містить 60% рослинного жиру, 10% парафіну, 30% олії какао) і ПАР (поверхнево активні речовини – моногліцериди дистильовані), що забезпечують максимальний вміст діючої речовини в діалізатах [9].

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

Матеріали та методи дослідження

Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко–Креспі. Концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) становила 0,5%, 1%, 2%, 3% і 5% від маси лікарського засобу, вміст дилтіазему – 0,1 г у кожному супозиторії.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР в супозиторіях здійснювали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [10]. Як параметр оптимізації обрали вивільнення дилтіазему із супозиторіїв, як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення дилтіазему із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу по Кривчинському [11] за температури $37 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комірками Франца (Permegear, Inc., США). Діалізімом середовищем з урахуванням розчинності дилтіазему було обрано воду очищену [12]. Концентрацію дилтіазему, що вивільнився через 30 хв, встановлювали спектрофотометрично [13].

Результати дослідження та обговорення

Матрицю планування і результати визначення концентрації дилтіазему, що вивільнився із супозиторіїв з різним вмістом ПАР через 30 хв, подано в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Матриця планування і результати визначення вивільнення дилтіазему (%) із супозиторіїв ректальних

№ з/п	Концентрація моногліцеридів дистильованих в супозиторіях, % (фактор А)	№ випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,5	18,8	23,5	23,5	65,8	21,93
2	1	23,5	23,5	28,2	75,2	25,07
3	2	37,7	37,7	42,4	117,8	39,27
4	3	37,7	42,4	37,7	117,8	39,27
5	5	28,2	28,2	23,5	79,9	26,63
Сума					456,5	

У табл. 2 наведено дисперсійний аналіз одержаних результатів.

**Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення
дилтіазему із супозиторіїв ректальних залежно від концентрації ПАР**

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сумма квадратів	Середній квадрат	$F_{\text{експ}}$	$F_{\text{табл}}$
Вид основи-носія	4	814,64	203,66	27,67	3,5
Помилка	10	73,63	7,36	–	–
Загальна сума	14	888,27	–	–	–

Дисперсійний аналіз результатів засвідчив значимий вплив концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих) на вивільнення дилтіазему із супозиторних композицій ($F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$). Виконано перевірку розходження середніх значень результатів вивільнення дилтіазему за допомогою множинного рангового критерію Дункана [10]. При цьому встановлено, що по впливу концентрації моногліцеридів дистильованих на інтенсивність вивільнення дилтіазему із супозиторіїв ректальних їх можна розташувати в такий ряд переваги:

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

Результати досліджень свідчать, що збільшення концентрації моногліцеридів дистильованих у супозиторіях ректальних з дилтіаземом більше 3% не призводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми. При цьому інтенсивність вивільнення дилтіазему з ректальних супозиторіїв, що містять 2% і 3% моногліцеридів дистильованих, статистично не відрізняється.

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

В и с н о в к и

1. У результаті біофармацевтичного вивчення супозиторіїв з дилтіаземом визначено, що концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) статистично значуще впливає на його вивільнення із цієї ректальної лікарської форми.

2. Встановлено, що 2%-ва концентрація моногліцеридів дистильованих забезпечує оптимальний рівень вивільнення дилтіазему з ректальних супозиторіїв.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 4. – С. 45–50.
2. Горбась І. М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України // Здоров'я України. – 2008. – № 6. – С. 30–31.
3. Дзяк Г. В., Ханюков А. А., Люлька Ю. П., Писаревская О. В. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты // Укр. кардиол. журн. – 2009. – № 1. – С. 34–39.
4. Дядык А. И., Багрий А. Э. Артериальные гипертензии в современной клинической практике. – Донецк: Норд-Пресс, 2006 – 322 с.
5. Косарев В. В., Бабанов С. А. Антагонисты кальция: клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной гипертензии // Рус. мед. журн. – 2010. – № 10. – С. 652–657.
6. Кириченко А. А., Танкиева З. М. Антигипертензивная и антиангинальная эффективность дилтиазема // Рос. кардиол. журн. – 2007. – № 2. – С. 106–110.
7. Демешева И. В. Эффективность пролонгированного антагониста кальция, ингибитора 3-кетоацил-коэнзим-а-тиолазы и их комбинации у больных со стабильной стенокардией в сочетании с хронической артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.06 «Кардиология»; 14.00.05 «Внутренние болезни». – Томск, 2007. – 22 с.

8. Гилман А. Г. Клиническая фармакология. – М.: Практика, 2006. – 434 с.

9. Кучина Л. К., Гладышева С. А. Биофармацевтические исследования мягкой ректальной лекарственной формы дилтиазема / Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: Мат. IV міжнарод. наук.-практ. конф. – Харків, 2014. – С. 184.

10. Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І., Вронська Л. В. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.

11. Krowczynski L., Krasowaka H. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych // Biul. Inform. Inst. Przem. Pharm. – 1975. – Т. 23, N 3. – S. 284–293.

12. Кучина Л. К., Гладышева С. А. Исследование растворимости дилтиазема в некоторых вспомогательных веществах для мягких лекарственных форм / Сучасні аспекти медицини і фармації 2013: Тези доп. 73 Всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених та студ. з міжнарод. участ. – Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 12, Додаток. – С. 211.

13. Монайкіна Ю. В., Тарханова О. О., Васюк С. О. та ін. Кількісне визначення ділтіазему в субстанції спектрофотометричним методом // Акт. питання фарм. мед. науки та практики. – 2012. – № 2 (9). – С. 56–58.

Надійшла до редакції 27. 11. 2014.

*Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, И. Л. Кечин, И. А. Бирюк
Запорожский государственный медицинский университет*

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПОВЕРХНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ДИЛТИАЗЕМА ИЗ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Ключевые слова: дилтиазем, поверхностно-активные вещества, высвобождаемость

А Н Н О Т А Ц И Я

В настоящее время фармакотерапия является основной составляющей успешного лечения артериальной гипертензии и ее последствий. При этом арсенал эффективных лекарственных средств доказательной медицины в этой области достаточно ограничен. Значительный интерес специалистов в этой области вызывают препараты – блокаторы кальциевых каналов, что связано с их высокой эффективностью, хорошей переносимостью, возможностью использования как в комбинированной, так и в монотерапии. Дилтиазем является одним из наиболее широко используемых в клинической практике антагонистом кальция. Результатом его действия является снижение потребности миокарда в кислороде, улучшение коронарного кровотока и снижение артериального давления. Недостатки его перорального и инъекционного введения можно нивелировать путем использования трансмукозного введения дилтиазема, в частности ректального с использованием соответствующих мягких лекарственных форм.

Целью работы было изучение влияния концентрации поверхностно-активных веществ (моноглицеридов дистиллированных) на высвобождение дилтиазема из суппозиториев ректальных на заводской жировой основе, которое осуществляли методом равновесного диализа по Кривчиньскому.

Концентрацию дилтиазема в диализатах устанавливали спектрофотометрически.

В результате проведенного биофармацевтического изучения установлено, что концентрация моноглицеридов дистиллированных в количестве 2% от массы суппозиториев обеспечивает оптимальный уровень высвобождения дилтиазема из ректальной лекарственной формы.

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

Key words: diltiazem, surface-active substances, releasing

ABSTRACT

Diltiazem is one of the most widely used calcium antagonist in clinical practice. The results of its action are the lowering of myocardium oxygen need, improvement of the coronary blood flow and reducing of arterial pressure. Side effects of its oral and injection administration can be smoothed over by the transmucosal administration of diltiazem, in particular rectal with using of suitable dosage forms.

The aim of this work is study of influence of surface-active substances (distilled monoglycerides) concentration on diltiazem releasing from rectal suppositories on factory fatty base which was carried out by the Kruchinsky's equilibrium dialysis method.

Concentration of diltiazem in dialysates was determined by the spectrophotometric method.

As a result of carried out biopharmaceutical investigation it was determined that concentration of the distilled monoglycerides in amount of 2% from suppository mass provided with optimal level of diltiazem releasing from a rectal dosage form.

Електронна адреса для листування з авторами: gladishevyy@gmail.com