

ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ ДИЛТІАЗЕМОМ

Ключові слова: дилтіазем, виробництво супозиторіїв, дериватограма, термогравіметричні дослідження, технологічний процес

Створення нових оригінальних лікарських засобів для фармакотерапії і профілактики захворювань системи кровообігу, зокрема гіпертонічної хвороби разом із ішемічною хворобою серця, є актуальним для сучасної медичної і фармацевтичної науки внаслідок широкої розповсюдженості цих патологій, хронічного характеру їх течії, ризику фатальних наслідків і високої міри інвалідизації [1, 2].

Одним з найвикористовуваних у практичній кардіології лікарських засобів є препарат групи блокаторів кальцієвих каналів дилтіазем, що знижує потребу міокарда в кисні, покращує коронарний кровообіг, оптимізує системний артеріальний тиск [3, 4].

На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень розроблено раціональний склад аплікаційної лікарської форми дилтіазему для ректального шляху введення, що забезпечує підвищення біологічної доступності активно діючої речовини і зниження рівня побічних реакцій порівняно з пероральним і парентеральним способами застосування [5–7].

Однією з основних стадій створення нових лікарських засобів є розроблення технології їх виготовлення. Технологічний процес виробництва супозиторіїв містить довший тривалу термообробку під час приготування супозиторної основи, введення в неї лікарських речовин і гомогенізації супозиторної маси. Це створює небезпеку хімічних і фізичних перетворень діючих і допоміжних речовин, що входять до складу супозиторіїв, аж до їх деструкції і зміни фармакологічних і фізико-хімічних властивостей [8, 9].

Використання термогравіметричного аналізу у фармацевтичній технології дає змогу вивчити можливість хімічної взаємодії компонентів лікарських форм у широкому діапазоні температур [10, 11].

Метою роботи є вивчення наслідків термообробки супозиторної маси з дилтіаземом у межах температур, супроводжуваних технологічний процес виробництва супозиторіїв.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкти термогравіметричних досліджень використовували ректальні супозиторії з дилтіаземом 0,1 г, а також діючі (дилтіазем) і допоміжні (жир кондитерський, парафін, масло какао, моногліцериди дистильовані) речовини цієї лікарської форми.

Термогравіметричний аналіз виконували на дериватографі Shimadzu DTG-60 (Японія) з платино-платинородієвою термopарою за нагрівання зразків в алюмінієвих тиглях від 25 до 250 °С. Як еталонну субстанцію використовували α -Al₂O₃. Швидкість нагрівання становила 10 °С/хв. Маса зразків для досліджень становила 7,11–32,87 міліграм. Одержані дані дериватографічно фіксував у вигляді кривих T, DTA, TGA. Крива T на дериватограмі описує зміну температури, а крива TGA –

зміну маси зразка в період дослідження. Крива DTA відображає диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні й екзотермічні максимуми і використовується для якісної оцінки дериватограми [12, 13].

Результати дослідження та обговорення

Одержані дані термічного аналізу компонентів супозиторної основи – жиру кондитерського, парафіну, масла какао, моногліцеридів дистильованих (МГД), а також субстанції дилтіазему подано на рис. 1–5 відповідно.

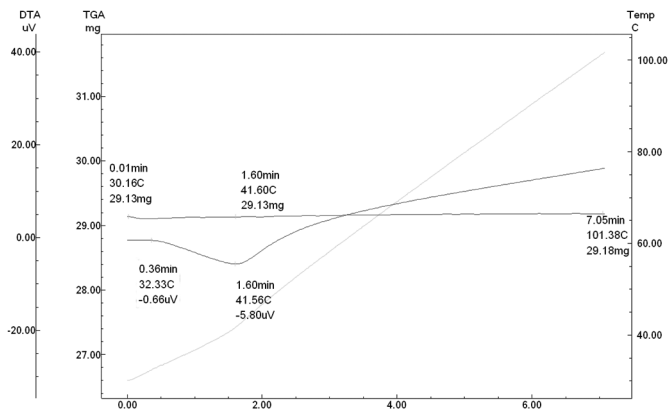


Рис. 1. Дериватограма жиру кондитерського

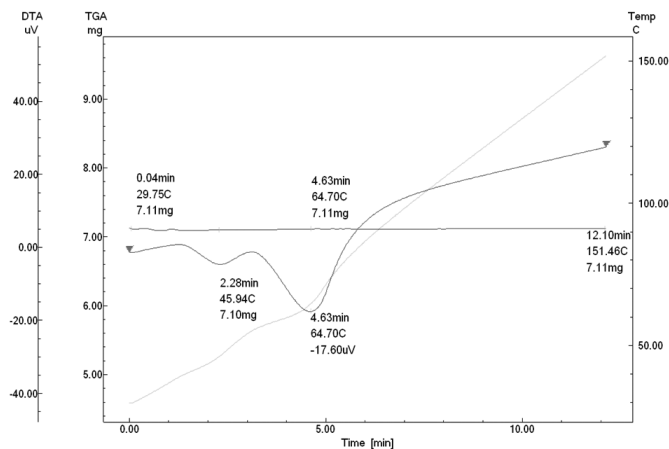


Рис. 2. Дериватограма парафіну

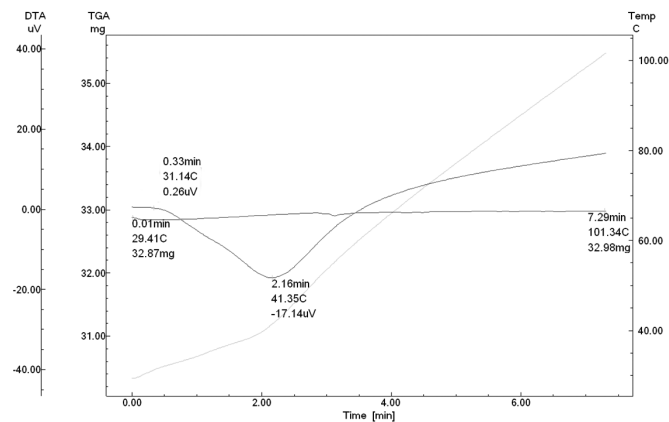


Рис. 3. Дериватограма масла какао

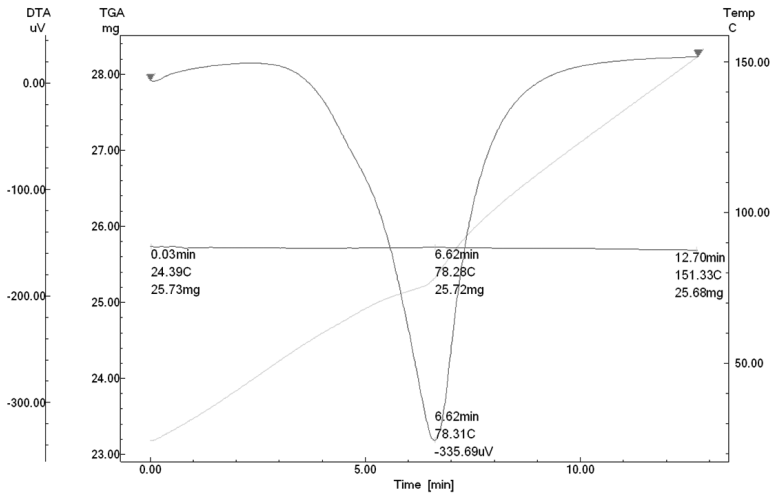


Рис. 4. Дериватограма моногліцеридів дистильованих

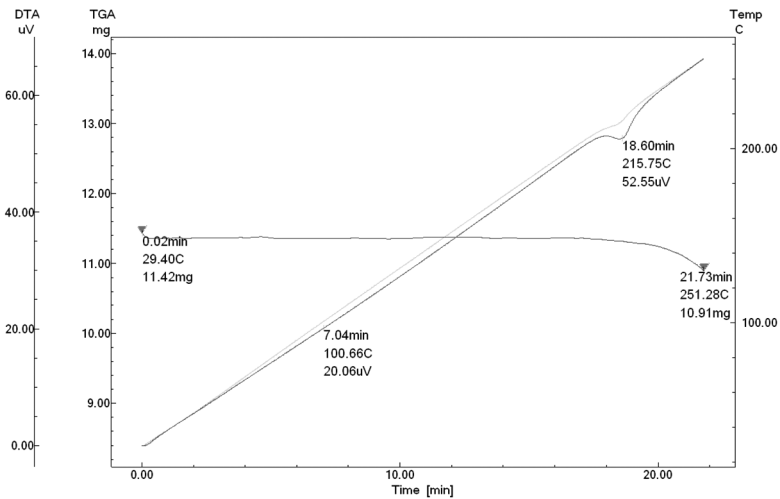


Рис. 5. Дериватограма дилтіазему

Відповідно до даних термогравіметричного аналізу дилтіазем є термічно-стійкою сполукою в діапазоні температур від 29,4 до 251,28 °С. Дериватограми жиру кондитерського та масла какао свідчать про те, що вони є легкоплавкими сполуками з температурою плавлення 41,56 °С та 41,35 °С відповідно. Необхідно відзначити, що процес плавлення в допоміжній речовині масла какао відбувається вже за 30 °С, а жиру кондитерського – тільки після 32 °С. Дериватограми парафіну та МГД характеризують ці сполуки як такі, які мають вищу температуру плавлення порівняно з маслом какао та жиром кондитерським. Так, зразок парафіну повністю розплавився на 4,63 хв експерименту за температури 64,7 °С, а емульгатор МГД – за температури 78,31 °С на 6,62 хв експерименту.

На рис. 6 наведено дериватограму ректальних супозиторіїв з дилтіаземом 0,1 г.

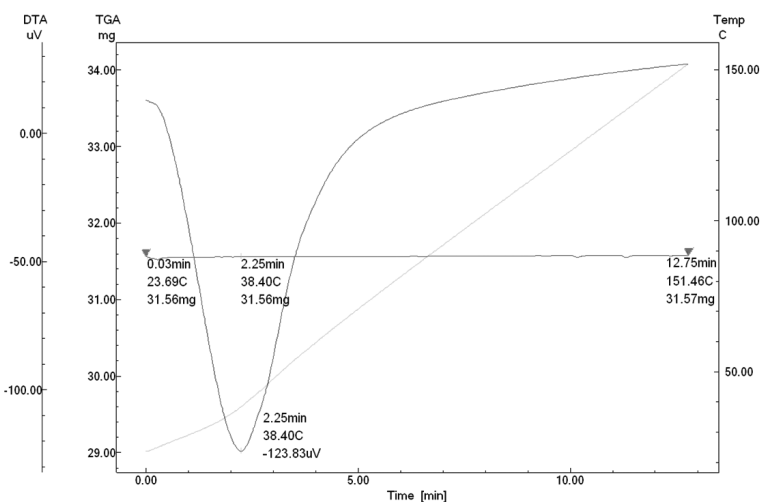


Рис. 6. Дериватограма ректальних супозиторіїв із дилтіаземом 0,1 г

Відповідно до одержаних даних термогравіметричного аналізу виявлено, що супозиторна маса з дилтіаземом не досягає критичної температури в межах 150 °С, на що вказує відсутність втрати в масі.

Наявність теплових ефектів на дериватограмі ректальних супозиторіїв із дилтіаземом співпадає з тепловими ефектами усіх компонентів супозиторної основи-носія, що свідчить про відсутність хімічної взаємодії між біологічно активною речовиною аплікаційної лікарської форми і допоміжними речовинами.

Висновки

1. Виявлено, що розроблена ректальна лікарська форма дилтіазему – супозиторії на ліпофільній заводській жировій основі зі змістом 2% моногліцеридів дистильованих є механічною сумішшю діючих і допоміжних речовин, оскільки її інгредієнти не взаємодіють між собою.

2. Виготовлення супозиторіїв із дилтіаземом за температур, прийнятих у технологічному процесі супозиторних мас (70–80 °С), не призводить до деструкції компонентів цієї лікарської форми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертония: распространённость, осведомлённость, 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. Кириченко А. А., Танкьева З. М. Антигипертензивная и антиангинальная эффективность дилтиазема // Рос. кардиол. журн. – 2007. – № 2. – С. 106–110.
4. 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.
5. Кучина Л. К., Гладышев В. В., Кечин И. Л., Пухальская И. А. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиториях // Научн. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 18 (189), Вып. 27. – С. 234–237.
6. Кучина Л. К., Гладышев В. В., Кечин И. Л., Бірюк І. А. Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення дилтіазему з ректальних супозиторіїв // Фармац. журн. – 2015. – № 1. – С. 15–19.
7. Кучина Л. К., Колычева Н. Л. Изучение микробиологической чистоты ректальных суппозиториях с дилтиаземом // Сучасні аспекти медицини і фармації-2015: Тез. доп. всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених та студентів з міжнарод. участ. – Запоріжжя, 2015. – С. 155.

8. Цагареишвили Г. В., Головкин В. А., Грошовый Т. А. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм (ректальные препараты). – Тбилиси: Мецниереба, 1987. – 263 с.

9. Головкин В. А., Головкин В. В., Ткаченко Ю. П. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии. – Запорожье: Просвіта, 2006. – 140 с.

10. Королев Д. В., Суворов К. А. Определение физико-химических свойств компонентов и смесей дериватографическим методом. – СПб: СПбГТИ (ТУ), 2003. – 33 с.

11. Тиманюк В. А., Животова Е. Н. – Биофизика. – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 704 с.

12. Трунова Т. В., Крутьских Т. В., Кухтенко О. С. Термогравиметричні дослідження супозиторіїв з N, N-добензиламідом малонової кислоти (дибамком) // Фармац. часопис. – 2010. – № 4. – С. 35–38.

13. Стрілець О. П. Термографічне дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією // Укр. журн. клін. лаб. мед. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 29–31.

Надійшла до редакції 24. 05. 2015.

Л. К. Кучина, В. В. Гладышев, И. А. Бирюк

Запорожский государственный медицинский университет

ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С ДИЛТИАЗЕМОМ

Ключевые слова: дилтиазем, производство суппозиториев, дериватограмма, термогравиметрические исследования, технологический процесс

А Н Н О Т А Ц И Я

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 возможно нивелировать путем использования трансмукозного введения дилтиазема, в частности ректального с использованием соответствующих мягких лекарственных форм. Целью настоящей работы является изучение последствий термообработки суппозиторной массы с дилтиаземом в пределах температур, сопровождающих технологический процесс производства суппозиториев. На основании проведенных термогравиметрических исследований на дериватографе Shimadzu DTG-60 (Япония) установлено, что термообработка суппозиторной массы с дилтиаземом на липофильной заводской жировой основе с содержанием 2% моноглицеридов дистиллированных при температурах, принятых в технологическом процессе изготовления суппозиториев (70–80 °С) не приводит к деструкции её компонентов. При этом выявлено, что разработанное лекарственное средство является механической смесью действующих и вспомогательных веществ, поскольку ее ингредиенты не взаимодействуют между собой.

K. R. Kuchina, V. V. Gladyshev, I. A. Biruk

Zaporizhzhia State Medical University

THERMOGRAVIMETRIC INVESTIGATIONS OF SUPPOSITORIES WITH DILTIAZEM

Key words: diltiazem, suppository manufacturing, derivatogramm, thermogravimetric investigations, technological process

A B S T R A C T

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 thermal treatment effects of suppository base with diltiazem over the temperature range of suppository manufacturing. On the base of carried out thermogravimetric investigations on the derivatograph Shimadzu DTG-60 (Japan) it was determined that thermal treatment of the suppository mass on the lipophylic factory fat base with 2% distilled monoglycerides over the temperature range of suppository manufacturing (70–80 °C) doesn't lead to destruction of its components. It was elicited a fact that developed medication is a mechanical mixture of the active substance and excipients because its ingredients don't interact between each other.

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