

Фади Ал Зедан, С.А. Гладышева, Б.С. Бурлака

ИССЛЕДОВАНИЕ ГРАНУЛОМЕТРИЧЕСКОГО СОСТАВА АМЛОДИПИНА И ЕГО ВЛИЯНИЯ НА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: амлодипін, гранулометричний склад, супозиторії ректальні, вивільнення.

Ключевые слова: амлодипин, гранулометрический состав, суппозитории ректальные, высвобождаемость.

Key words: amlodipine, granulemetric structure, rectal suppositories, release.

Виявлено, що порошок амлодипіну є однорідною грубодисперсною системою з домінуванням фракції 700 мкм. Зменшення ступеня дисперсності порошку амлодипіну менше 125 мкм неефективне через його значну електростатичність. У результаті біофармацевтичного вивчення супозиторіїв, що містять амлодипін з різним ступенем дисперсності, науково обґрунтовано, що вона значно впливає на вивільнення діючої речовини з супозиторіїв. Встановлено, що фракція амлодипіну 125 мкм забезпечує оптимальний рівень його вивільнення з ректальної лікарської форми.

Выявлено, что порошок амлодипина является однородной грубодисперсной системой с доминированием фракции 700 мкм. Уменьшение степени дисперсности порошка амлодипина менее 125 мкм неэффективно ввиду его значительной электростатичности. В результате биофармацевтического изучения суппозиториев, содержащих амлодипин с различной степенью дисперсности, научно обосновано, что она значительно влияет на высвобождаемость действующего вещества из суппозиториев. Установлено, что фракция амлодипина 125 мкм обеспечивает оптимальный уровень его высвобождения из ректальной лекарственной формы.

It is revealed that the powder of amlodipine is homogeneous rough disperse system with domination of 700 microns fraction. Reduction of dispersion degree of amlodipine powder less than 125 mcm is inefficient in view of its considerable electrostatic character. As a result of biopharmaceutical studying of suppositories, containing amlodipine with various degree of dispersion it is scientifically proved that it significantly influences on release of active substance from suppositories. It is established that the fraction of amlodipine 125 microns provides an optimum level of its release from rectal medicinal form.

Артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее распространенным заболеваниям и является наиболее частой хронической патологией, с которой приходится иметь дело докторам общей практики. В соответствии с результатами исследований, распространенность АГ в Украине составляет порядка одной трети от общей численности населения [1].

Сосудистая система и головной мозг, наряду с сердцем, почками и сетчаткой глаза, являются основными «органами-мишенями» АГ, а функциональные и органические изменения головного мозга и связанная с ними симптоматика часто занимают основное место в ее клинической картине [2,3]. Ранняя манифестация АГ связана с высокой вероятностью развития цереброваскулярных осложнений в дальнейшем [4,5].

В связи с широкой распространенностью заболевания и серьезными негативными прогнозами для жизни и здоровья пациента в случае отсутствия или ненадлежащей терапии, проблема фармакотерапии АГ является одной из основных задач, стоящих перед современной фармацевтической наукой.

В Украине медико-социальное значение этой проблемы нашло отображение в разработке Национальной программы профилактики и терапии артериальной гипертензии и государственной программе «Запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань на 2006–2010 рр.», декларирующей одним из приоритетных направлений развития кардиологии «створення стандартів діагностики і лікування на основі наукових даних, забезпечення ефективної діагностичної, лікувальної, реабілітаційної допомоги хворим із артеріальною гіпертензією, а також забезпечення населення ефективними антигіпертензивними

препаратами за доступними цінами за рахунок розширення вітчизняною промисловістю виробництва сучасних антигіпертензивних лікарських засобів» [6,7].

Использование трансмукозных путей введения антигипертензивных лекарственных веществ (ректальный, буккальный, назальный) в значительной степени увеличивает степень их биологической доступности, снижает уровень и частоту побочных реакций, возникающих при их использовании, и дает возможность пациентам индивидуально контролировать скорость гипотензивной реакции по уровню артериального давления и субъективным симптомам [8].

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета проводятся исследования по разработке состава и рецептуры ректальной лекарственной формы антигипертензивного средства из группы блокаторов кальциевых каналов амлодипина, который на протяжении почти 30-летнего клинического использования хорошо зарекомендовал себя в практической кардиологии [9]. В результате биофармацевтических исследований установлено, что оптимальную высвобождаемость амлодипина из ректальных суппозиториев 0,01 г обеспечивает композиция твердого жира кондитерского на пальмоядровой основе без содержания поверхностно-активных веществ.

Введение амлодипина в основу осуществлялось по типу суспензии ввиду нерастворимости лекарственного вещества в твердом жире кондитерском. Степень измельчения лекарственных веществ часто оказывает значимое влияние на их высвобождение из ректальных лекарственных форм и степень их биологической доступности [10].



ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение гранулометрического состава амлодипина и оценка его влияния на биофармацевтические свойства ректальных суппозиториев амлодипина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение гранулометрического состава амлодипина проводили методом ситового анализа (ДФУ, 2.9.12) с использованием отсева лабораторного с вибровстряхивателем.

Изучение влияния степени дисперсности амлодипина на биофармацевтические свойства ректальных суппозиториев амлодипина 0,01 г проводили методом равновесного диализа по Кривчиньскому [11] при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофановую полупроницаемую мембрану – пленку «Купрофан» по ГОСТ 7730-89. Диализной средой с учетом растворимости амлодипина выбран спирт этиловый. Концентрацию высвободившегося через 15 минут амлодипина устанавливали спектрофотометрически [12]. Исследования проводили в соответствии с математической моделью однофакторного эксперимента с равным числом повторных наблюдений [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения гранулометрического состава амлодипина, проведенные методом ситового анализа, приведены в *табл. 1*.

Порошок амлодипина однородный, в соответствии с дисперсологической классификацией ГФУ 1 изд. относится к грубодисперсным системам.

Попытки получить более мелкие фракции амлодипина путем измельчения его субстанции на электромельнице порошковой с дальнейшим фракционированием на ситовой установке с вибровстряхивателем не принесли результата, поскольку порошок амлодипина оказался чрезвычайно электростатичным.

Матрица планирования и результаты эксперимента по изучению влияния степени дисперсности амлодипина на биофармацевтические свойства ректальных суппозиториев приведены в *табл. 2*.

В *табл. 3* представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, фактор А (степень дисперсности) статистически значимо влияют на высвобождаемость амлодипина из суппозиториев ($F_{\text{экс.}} > F_{\text{табл.}}$).

Ранговый ряд влияния степени дисперсности порошка амлодипина на интенсивность высвобождения лекарственного вещества из суппозиториев имеет место следующий вид:

1 (фракция 0,125 мм) > 2 (фракция 0,5 мм) > 3 (нативный порошок).

Таким образом, высвобождаемость амлодипина из ректальных суппозиториев прямо пропорционально зависит от его степени дисперсности, что подтверждает необходимость измельчения данного лекарственного вещества перед введением в суппозиторный носитель.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что порошок амлодипина является однородной грубодисперсной системой с доминированием фракции 700 мкм. Уменьшение степени дисперсности порошка амлодипина менее 125 мкм неэффективно ввиду его значительной электростатичности.

2. В результате биофармацевтического изучения суппозиториев, содержащих амлодипин с различной степенью дисперсности, научно обосновано, что она значимо влияет на высвобождаемость действующего вещества из суппозиториев.

3. Установлено, что фракция амлодипина 125 мкм обеспечивает оптимальный уровень его высвобождения из ректальной лекарственной формы.

Таблица 1

Гранулометрический состав амлодипина

| Фракционный состав, % | | | | | | | |
|-----------------------|-----------|----------|------------|-------------|------------|-------|-----------|
| +1 | -1+0,7 | -0,7+0,5 | -0,5+0,125 | -0,125+0,01 | -0,01+0,05 | -0,05 | Потери |
| 0 | 90,12±1,3 | 6,94±0,2 | 1,2±0,03 | 0 | 0 | 0 | 1,74±0,05 |

Таблица 2

Матрица планирования и результаты определения высвобождения амлодипина (%) различной степени дисперсности из суппозиториев ректальных 0,01 г (интервал 15 минут)

| Степень дисперсности амлодипина, мм (фактор А) | Номера испытания | | | Сумма | Среднее |
|--|------------------|-------|-------|--------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | | |
| Нативный порошок (менее 1 мм) | 24,01 | 23,04 | 26,18 | 73,23 | 24,41 |
| Фракция 0,5 мм | 39,79 | 40,85 | 41,89 | 122,53 | 40,84 |
| Фракция 0,125 мм | 51,32 | 50,27 | 50,27 | 151,86 | 50,62 |
| Сумма | | | | 347,62 | |

Таблица 3

Дисперсионный анализ результатов экспериментальных данных по определению высвобождения амлодипина различной степени дисперсности из суппозиторных основ (интервал 15 минут)

| Источник изменчивости | Число степеней свободы | Сумма квадратов | Средний квадрат | $F_{\text{экс.}}$ | $F_{\text{табл.}}$ |
|-----------------------|------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Вид основы-носителя | 2 | 1052,6 | 526,3 | 389,85 | 5,1 |
| Ошибка | 6 | 8,09 | 1,35 | | |
| Общая сумма | 8 | 1060,69 | | | |



ЛИТЕРАТУРА

1. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – №6. – С. 30–31.
2. Поливода С.Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни / Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черепок А.А. – К.: Четверта хвиля, 2005. – 800 с.
3. Mayor S. Targeting cardiovascular complications / S. Mayor // Lancet Oncol. – 2006. – Vol. 7, №2. – P. 282–285.
4. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику / Ю.М. Сіренко // Практична ангіологія. – 2005. – №1. – С. 62–67.
5. Relationship of cardiac hypertrophy and diastolic dysfunction assessed by echocardiography with atherosclerosis in retinal arteries in hypertensive patients / H. Masugata, S. Senda, J. Hoshikawa [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2008. – Vol. 30 (7). – P. 520–529.
6. Коваленко В.М. Сердечно-сосудистые и сосудисто-мозговые заболевания: медико-социальные и методологические направления формирования национальной стратегии профилактики и лечения осложнений / В.М. Коваленко // Тези доп. III Міжнар. конгр. «Ліки та життя». – К., 2006. – С. 26.
7. Сіренко Ю.М. Стратегія лікування хворих на ускладнену артеріальну гіпертензію. Стратифікація ризику та упередження основних серцево-судинних захворювань / Ю.М. Сіренко. – К., 2004. – С. 22–33.
8. Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / І.Л. Кечин. – К., 2003. – 41 с.
9. Тимошик Ю.В. Маркетингові дослідження ринку серцево-судинних засобів на прикладі блокаторів кальцієвих каналів / Ю.В. Тимошик, В.В. Петренко // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №1. – С. 15–19.
10. Цагареишвили Г.В. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм (ректальные препараты) / Г.В. Цагареишвили, В.А. Головкин, Т.А. Грошовый. – Тбилиси: Мецниереба, 1987. – 263 с.
11. Krowczyński L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczyński, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst. przem. pharm. – 1975. – Т. 23, №3. – S. 284–293.
12. Спектрофотометричне визначення амлодипіну бесилату в субстанції / Ю.В. Бурлака, О.О. Тарханова, С.О. Васюк [та ін.] // Запорозький медичинський журнал. – 2011. – Т. 13, №2. – С. 50–52.
13. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин, С.М. Махкамов. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.

Сведения об авторах:

Фади Ал Зедан, аспирант каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Гладышева С.А., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Бурлака Б.С., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Гладышева Светлана Анатольевна. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. технологии лекарств.

Тел.: (097) 353 91 31.

E-mail: gladishevuv@gmail.com