

**РОЗРОБЛЕННЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ – СУПОЗИТОРІЇВ
З ПЕРГОЮ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХНІХ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І
ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ****Ключові слова:** перга, тверді лікарські форми, супозиторії, препарат Вінібіс

Перга – це продукт перероблення бджолами квіткового пилку. Отримують її, збираючи і переробляючи квітковий пилок. Існує три види перги: у стільниках, мелена, перга, витягнута з сот.

За хімічним складом (табл. 1) перга багата на білки, замінні і незамінні амінокислоти, жирні кислоти, вітаміни, мікро- та макроелементи, що і робить її незамінним продуктом для підвищення та захисту імунітету людини.

Т а б л и ц я 1

Хімічний склад перги

Склад	Біологічно активні речовини
Вітаміни	A, B, C, PP, E, D, K, H
Макроелементи	P, S, Cl, K, Ca, Na
Мікроелементи	Mg, Fe, Cu, Zn, Co, Mo, Se, Cr, Ni, Si
Амінокислоти	Глутамінова, аспарагінова, лейцин, аланін, серин, гліцин, треонін, ізолейцин, валін, пролін, фенілаланін, тирозин, лізин, гістидин, аргінін, метіонін
Жирні кислоти	Лауринова, міристинова, міристинолеїнова, пальмітинова, стеаринова, олеїнова, лінолева, ліноленова, гадолеїнова, арахідонова, ерукова, клупінодована
Флавоноїди	Флавори гесперидин, еріодектин; флавоноли рутин, кверцитрин, ізокверцетин, кверцетин, ізорамнетин; метилхалкон; L-епікатехін, оксикумарини ескулін, ескулетин

Завдяки такому хімічному складу перга має імуностимулювальні властивості: впливає на поділ імунокомпетентних клітин, на синтез факторів специфічного (імуноглобулін) і неспецифічного (інтерферон, лізоцим) захисту організму від інфекційних та вірусних захворювань, стимулює мієлопоєз, модулює процеси диференціювання епітеліальних клітин, регулює обмін фосфору і кальцію в організмі, запобігає ушкодженню клітинних і субклітинних мембран продуктами надлишкового вільнорадикального окиснення, перешкоджаючи накопиченню перекисів ліпідів, знижує атерогенез, перешкоджає склерозування судинних стінок, збільшує в крові кількість еритроцитів та гемоглобіну. Всього 15–20 г перги в день повністю задовольняє добову потребу організму людини у білках і вітамінах.

Імуностимулювальні й капіляррозміцнюючі властивості перги зумовлюють флавоноїди, які містять у молекулі реакційно здатні фенольні радикали та карбонільні угруповання. Завдяки цьому вони беруть участь у різноманітних метаболічних процесах, що зумовлює їхню біологічну активність. До важливіших видів фармакологічної дії належать: Р-вітамінна й імуностимулювальна завдяки кверцетину, тобто біофлавоноїди позитивно впливають на стан капілярних судин – підвищується їхня стійкість, збільшується еластичність та пропускна здатність;

кардіотонічна та гіпотензивна активність, спазмолітична (перш за все впливають на гладенькі м'язи кровоносних судин); антиоксидантна та протирадіаційна. Також флавоноїди виявляють противиразковий і ранозагоювальний ефект, в'яжучу та протизапальну дію на слизові оболонки завдяки катехінам, помірну протипухлинну дію завдяки лейкоантоціанідинам. Завдяки кверцетину флавоноїди позитивно впливають на показники метаболічного і імунного гомеостазу організму.

Механізм дії флавоноїдів пояснюється тим, що сполуки з Р-вітамінною активністю знижують рівень гіалуронідази, запобігають окисненню аскорбінової кислоти і адреналіну, який підвищує міцність кровоносних судин і призводить до поліпшення захисних сил організму в цілому.

З такою вражаючою імуностимулювальною дією перги, потрібно створити лікарську форму (ЛФ), що ідеально підходить для досягнення максимально повної терапевтичної активності і передачі всіх корисних властивостей.

Нами доведено, що оптимальною ЛФ для створення лікарського засобу є супозиторії. У більшості випадків лікарські речовини, які введено у форму супозиторіїв, надходять у кров швидше, ніж за підшкірного введення, та виявляють терапевтичний ефект в менших дозах. Перспективність цієї ЛФ стає ще більш очевидною, якщо врахувати, що деякі лікарські речовини, прийняті внутрішньо, інактивуються шлунковими соками та травмують шлунково-кишковий тракт [1, 2]. Застосування ректальних ЛФ також дає змогу знизити рівень алергійних реакцій, пролонгувати лікувальний ефект, особливо в ділянці запалення, збільшити швидкість всмоктування лікарської речовини.

Тому, **метою** нашої роботи є розроблення складу та технології супозиторіїв з пергою.

Основним завданням фармацевтичної технології на сучасному етапі є пошук нових субстанцій та нових раціональних технологічних заходів, що забезпечують високу якість одержаних ліків з оптимальною терапевтичною ефективністю за мінімальної побічної дії [3, 4]. Відомо, що однакові дози препаратів у ЛФ, виготовлених на різних заводах, не завжди забезпечують еквівалентну лікувальну дію. Причиною цього є не різниця у хімічному складі діючих речовин, а використання різноманітних допоміжних речовин, технологічних заходів та обладнання у їх виробництві [5, 6].

У супозиторіях, як і у всіх інших ЛФ, на терапевтичну активність впливає розчинність діючих субстанцій, розмір їхніх молекул, пов'язаний зі здатністю проникнення через мембрану, величина частинок і взаємодія лікарських речовин з основою та допоміжними речовинами. Зазначені обставини стимулюють пошук оптимальних складів і методів приготування препаратів з метою підвищення їхньої ефективності.

Матеріали та методи дослідження

Дозу перги бджолоїної в супозиторіях визначено відповідно до результатів попередніх досліджень препарату Вінібіс С (Виробництво «В МІН+») – свідоцтво про державну реєстрацію № 77.99.23.3.У. 7738.9.08 від 10. 09. 2008 р. Середня добова доза таблетованої форми (0,5 г) становить 4 г. Враховуючи те, що лікарські речовини, які введено у форму супозиторіїв, надходять у кров швидше, ніж за підшкірного введення, та проявляють терапевтичний ефект в менших дозах, дозу перги було зменшено на 1/3, оскільки діюча субстанція не проходить печінковий бар'єр та становить на один супозиторій (3 г) – 0,670 г. Виявлена кількість субстанцій має чіткий терапевтичний ефект без побічної дії, що доведено вивченням гострої та хронічної токсичності [7, 8, 9].

Вивчення реологічних властивостей супозиторних основ здійснювали за допомогою ротаційного «Rhelab C-LTD80/QC» за температурного режиму 35–65 °С. Дослідження виконували на підібраному коаксіальному циліндрі СС27.

Здатності супозиторної основи вивільняти пергу визначали у дослідах *in vitro* методом дифузії в агаровий гель, заснованим на утворенні забарвленої зони, що з'являється в результаті взаємодії діючої речовини (флаваноїдів) з реактивом – 1%-м розчином заліза (III) хлориду.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз одержаних результатів реологічних властивостей досліджуваних носіїв виявив, що в'язкість супозиторних основ характеризується залежністю від швидкості зсуву і температури.

Результати вивчення розчинності субстанції наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Розчинність перги

№ з/п	Назва розчинника	Кількість розчинника, необхідна для розчинення 1 г перги, мл	
		20 °С	50 °С
1	Вода очищена	1:15 000	1:12 000
2	Гліцерин	1:8	1:5
3	Диметилсульфоксид	1:8	1:4
4	Пропіленгліколь	1:18	1:10
5	Поліетиленоксидна основа-400	1:27	1:15
6	96%-й етанол	1:20	1:13

За раніше проведеними дослідженнями перга є гігроскопічною речовиною і відноситься до гідрофобних речовин.

Відомо, що супозиторні ЛФ являють собою композиції, які складаються з лікарських речовин, рівномірно розподілених в основі, яка є їх носієм. Аналіз джерел літератури щодо фармацевтичної практики свідить, що застосовують понад 100 основ для супозиторіїв. Носії ЛФ мають відповідати низці обґрунтованих вимог. Тому у разі виготовлення ЛФ для ректального введення необхідно здійснювати індивідуальний підбір основи, яка забезпечуватиме не тільки зручність застосування, але й біодоступність субстанцій [12].

Саме тому для приготування супозиторіїв нами були використані супозиторні основи двох типів: ті, що розплавляються у прямій кишці (гідрофобні) – вітепсол Н₃₂, саломас, твердий жир тощо, і розчинні у слизі (гідрофільні) – поліетиленоксидна основа (ПЕО-400 і ПЕО-1 500), взята у співвідношенні 5:95.

Враховуючи результати розчинності цієї субстанції, пергу бджолину вводили в ЛФ у вигляді порошку та по типу суспензії з диметилсульфоксидом (ДМСО). Таким чином, метою дослідження стало вивчення структурно-механічних властивостей ліпофільних та гідрофільних основ, виготовлених класичними методами для подальшого обґрунтування оптимального складу носія [13].

Як головні компоненти супозиторіїв на ліпофільних основах застосовували саломас (ТУ 18-17/22-77) і твердий кондитерський жир на основі пластифікованого саломасу (ВФС 42-1117-86). Для виготовлення гідрофільних основ застосовували суміш із ПЕО-1 500 та ПЕО-400. Всі носії одержували методами виливання. Час повної деформації та розчинення (для гідрофільних супозиторіїв) відповідає вимогам ДФУ.

В експерименті встановлено, що ПЕО, використаний в зразках № 3, 4, не поєднується з діючою субстанцією супозиторіїв та спричинює седиментацію останньої. До того ж відомо, що поліетиленоксид має високу гігроскопічність і може спричинювати обезводнення та подразнення слизових оболонок [14].

Склад композиції носіїв подано у табл. 3

Т а б л и ц я 3

Склад супозиторних основ

Компоненти	Кількість компонентів у основі, %											
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12
Саломас		95						90	95	90	95	90
Парафін							5	5		5		
Віск емульсійний						5				5		
Моногліцерид дистильований						5		5	5			
Віск бджолоїної		5	5								5	5
ПЕО-1500				95	90							
ПЕО-400				5	10							
Твердий кондитерський жир	5		95			90	95					
Вітепсол H ₃₂	95											5

Зразки № 1, 2 та 5–10 не пройшли випробування на однорідність, в зв’язку з наявністю видимих механічних включень, нерівномірність кольору та відсутність твердої консистенції за кімнатної температури, що веде до порушення рівномірності дозування та розподілення діючих речовин у лікарській формі.

Таким чином, з використаних композицій супозиторних основ, отриманих методом виливання, для подальшого реологічного вивчення відібрані зразки № 11 та 12 як основу яких використано саломас, вітепсол H₃₂ та бджолиний віск.

Для № 11 за низьких швидкостей зсуву спостерігається суттєве зниження ефективної в’язкості супозиторних основ, що може свідчити про легкість деформації відображених композицій. За збільшення температури до 37 °С, яка є початком плавлення цієї ЛФ, а також є позитивним показником у разі введення лікарського засобу в організм людини, характер реологічних кривих має псевдопластичний тип плинності, дисперсна система також має тиксотропні властивості, що відображають петлі гістерезису, з яких видно, що структурна в’язкість зменшується. Це сприяє відновленню структури, що має велике значення в виготовленні таких лікарських засобів, а також свідчить про можливість витримувати механічний вплив у процесі гомогенізації та дає змогу прогнозувати стабільність при довготривалому зберіганні. Подальше підвищення температури призводить до зменшення структурної в’язкості, що пов’язано зі зміною типу плинності [14–17].

Остаточний вибір раціонального складу носія супозиторної маси пов’язано з введенням діючих та допоміжних речовин.

Враховуючи одержані дані, для остаточного вибору раціонального складу носія у супозиторіях з пергою необхідно було здійснити біофармацевтичні дослідження, тому що процеси вивільнення і розподілу діючих речовин можуть суттєво залежати від фармацевтичних факторів, серед яких важливе значення має вплив основи-носія та поверхнево-активних речовин [17].

Для вивчення здатності супозиторної основи вивільняти пергу було виконано дослід *in vitro* методом дифузії в агаровий гель, заснованим на утворенні забарвленої зони, що з'являється внаслідок взаємодії діючої речовини (флаваноїдів) з реактивом – 1%-м розчином заліза (III) хлориду. Ступінь дифузії перги із дослідних зразків визначали за діаметром забарвленої зони, який вимірювали щогодини протягом 8 год і через 24 год.

Вивільнення фенольних сполук із модельних супозиторних композицій з пергою на відмінних носіях подано на рис. 1.

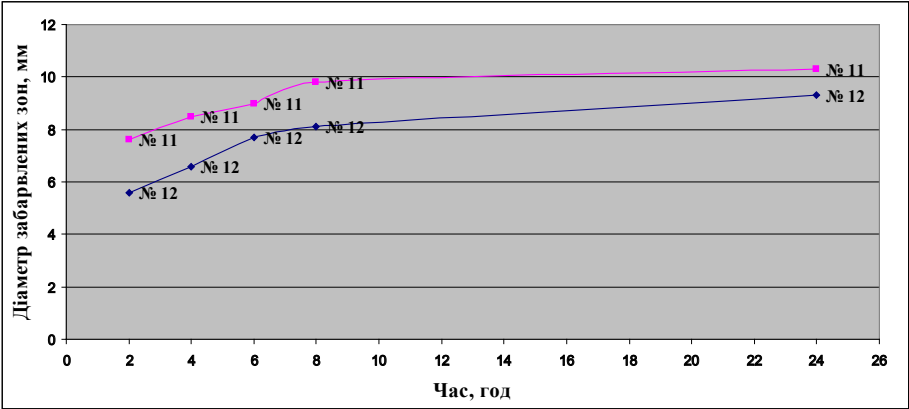


Рис. 1. Залежність діаметра забарвлених зон агарового гелю від часу у разі вивільнення перги з модельних супозиторних композицій

Аналізуючи отримані результати, які наведено на рис. 2 та 3, можна зробити висновок про перевагу композиції № 11 – саломас: віск бджолиний (95:5) – про це свідчить найбільший діаметр забарвленої зони за вивільнення фенольних сполук. Таким чином, як основу для розроблюваних супозиторіїв було використано композицію № 11.

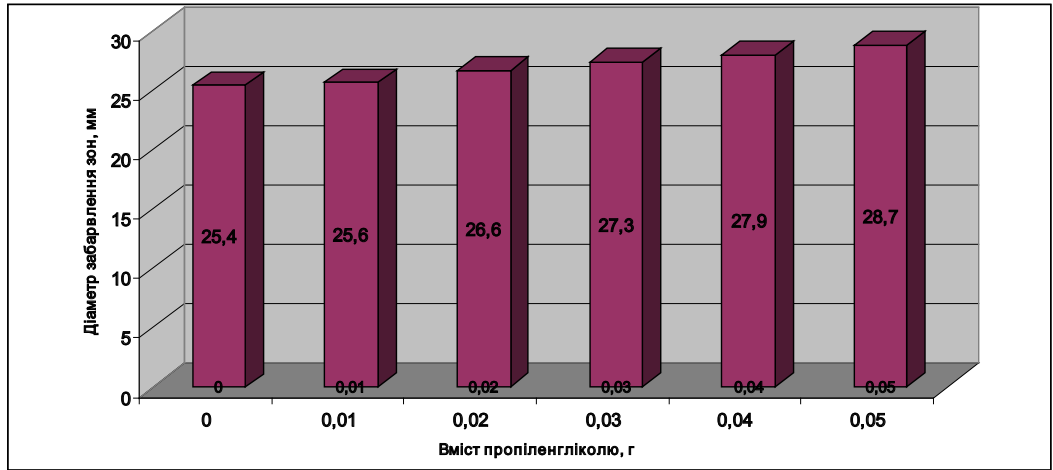


Рис. 2. Вивільнення фенольних сполук перги з супозиторіїв в залежності від вмісту пропіленгліколю

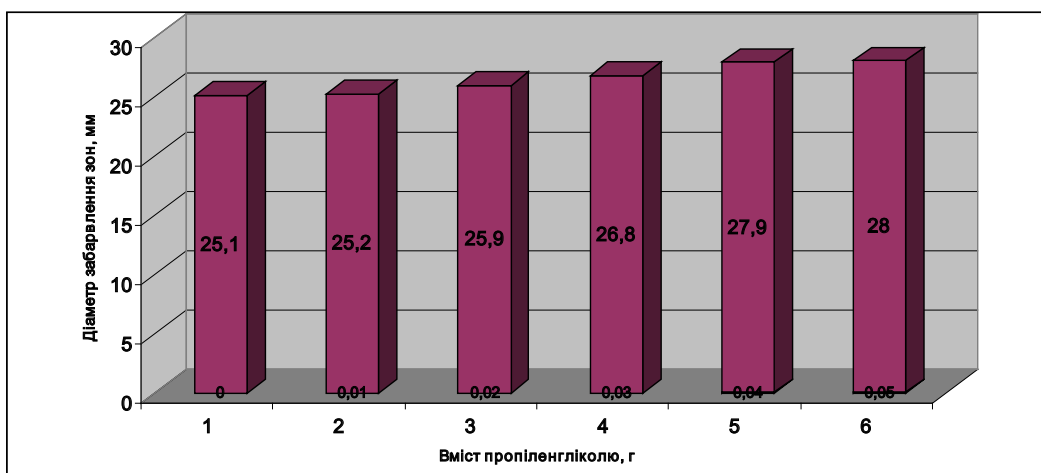


Рис. 3. Вивільнення фенольних сполук перги з супозиторіїв в залежності від вмісту диметилсульфоксиду

В аспекті зазначеного, ми враховували фізико-хімічні показники біологічно активних складових супозиторіїв з метою попередження їх руйнування та негативного взаємозв'язку з допоміжними речовинами, що раніше призводило до змін у зовнішніх властивостях та фармакологічній активності препарату. Тому, забезпечення біологічної дії неможливе без раціонального вибору допоміжних речовин.

У зв'язку з цим для цього пропису необхідно більш ретельно науково удосконалити раціональну основу. Оскільки вона знаходиться у тісному контакті як зі слизовою оболонкою прямої кишки, так само і з введеними лікарськими речовинами, тому може прискорювати або уповільнювати процеси вивільнення, всмоктування їх крізь біологічні мембрани, сприяти цілеспрямованому характеру їх біотрансформації та впливати на процеси транспортування в організмі [15, 16, 17].

Відомо, що такі речовини як диметилсульфоксид (ДМСО) активізують транспорт через слизові оболонки, здатні проникати, депонувати і пролонгувати дію лікарських речовин в організмі, проявляють виражену місцево анестезуючу дію при больових синдромах різної етіології, має протизапальну, проти набрякову і бактерицидну дію [17].

Враховуючи той факт, що перга розчиняється також і в ДМСО, було здійснено дослідження з визначення впливу на рівновагу розподілу в основах діючих речовин. Супозиторії на ліпофільній основі, виготовлені з додаванням пропіленгліколю і ДМСО, за зовнішнім видом були однорідні. Крім того, введення ДМСО до складу супозиторної маси сприяло значному збільшенню ступеня вивільнення фенольних сполук перги. Зона дифузії через 24 год майже досягла 29 мм (рис. 2, 3).

Концентрацію ДМСО встановлено експериментальним шляхом. При додаванні ДМСО у кількості 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 г встановлено, що найбільш рівномірний розподіл перги бджолоїної відбувається в супозиторіях на ліпофільних основах із вмістом ДМСО 0,04 г. Підвищення призводило до того, що супозиторна маса швидко розшаровувалась і супозиторії були неоднорідні (діюча субстанція осідала).

Таким чином, отримані результати свідчать про перевагу введення перги до складу супозиторіїв суспензійним шляхом з композиційною основою № 11 та доцільність додавання до складу супозиторіїв ДМСО (0,04 г на один супозиторій).

В и с н о в к и

1. Описано хімічний склад, імуностимулювальні властивості та розчинність перги бджолоїної. Визначена доза перги бджолоїної в супозиторіях, яка вибрана відповідно до результатів попередніх досліджень препарату Вінібіс С («В МІН+», держ. реєстр. № 77.99.23.3.У. 7738.9.08 від 10. 09. 2008 р.).

2. Підтверджено вибір твердої лікарської форми – супозиторіїв, як раціональну лікарську форму, яка буде забезпечувати оптимальну фармакологічну дію лікарських речовин і визначати їхні властивості.

3. Проведено дослідження щодо вибору основи супозиторіїв з пергою бджолоїною для оптимальної рівномірності дозування та розподілення діючих речовин у лікарській формі.

4. Вивчені структурно-механічні властивості супозиторної маси на основі саломасу та бджолоїного воску в інтервалі температур 37–65 °С.

5. За допомогою біофармацевтичних досліджень експериментально доведено вибір допоміжних речовин (диметилсульфоксиду у кількості 0,04 г на один супозиторій), що входять до складу цієї лікарської форми.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 556.

2. Доле Г. Р., Кона З., Юнгвирф А., Харгрив Т. Б. // Європейська урол. – 2004. – № 46 (5). – С. 555–558.

3. Жило Ф., Возняк В., Попович В., Богдан Я. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм. Довідковий посібник. – Львів, 1996. – С. 20–51.

4. Зенкевич И. Г., Пименов А. И., Макаров В. Г. Количественное определение содержания флаваноидов в комплексных жидких спиртосодержащих препаратах / Мат. VII Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2000. – С. 6–10.

5. Кривоус Д. А. Добування та зберігання перги // Укр. пасічник. – 2001. – № 11. – С. 39–40.

6. Кривоус Д. А. Добування перги // Там само. – 2003. – № 11. – С. 39–40.

7. Степанов Ю. М., Кононов І. М., Журбина О. І., Філіпова О. Ю. // Журн. НАМН України. – 2004. – Т. 10, №1. – С. 340–352.

8. Соломка В. О. Пилок квітковий (обніжжя бджолоїної), перга: технології, властивості, використання. – К: Медицина України, 2010. – 112 с.

9. Пиеславський А. В. Пилок і перга – хімічний склад і біологічна значущість для бджіл // Пасіка. – 2010. – № 10. – С. 22–24.

10. Чуєшов В. І., Хохлова Л. М., Ляпунова О. О. та ін. Технологія ліків промислового виробництва: Підручник для студ. вищ. фарм. навч. закл. і фарм. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / За ред. В. І. Чуєшова. – Харків: Вид-во НФаУ Золоті сторінки, 2003. – 720 с.

11. Чадаєв В. Є., Козуб М. І., Мироненко М. В. // Міжнар. мед. журн. – 2006. – С. 80–83.

12. Agarwal A., Nandipati K. C., Sharma R. K. et al. // Angioliga. – 2006. – V. 27, N 3. – P. 335–347.

13. De Yung L., Yu D., Mateman R. M. et al. // Ibid. – 2004. – V. 25, N 5. – P. 830–836.

14. Doshi H., Oza Heena, Takani Hemali et al. // Obstet Gynecol. India. – 2008. – V. 58, N 2. – P. 152–155.

Надійшла до редакції 11. 03. 2014.

РАЗРАБОТКА ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ – СУППОЗИТОРИЕВ С ПЕРГОЙ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Ключевые слова: перга, твердые лекарственные формы, суппозитории, препарат Винибис

А Н Н О Т А Ц И Я

Проведено изучение технологических свойств суппозиториев с пергой.

Выяснено влияние растворимости действующих субстанций и размер их молекул на терапевтическую активность. Изучены структурно-механические свойства липофильных и гидрофильных основ, изготовленных классическими методами, для дальнейшего обоснования оптимального состава носителя. Проанализированы и отобраны оптимальные составы суппозиторных основ.

Описаны химический состав, иммуностимулирующие свойства и растворимость перги пчелиной. Определена также доза перги пчелиной в суппозиториях, которая выбрана в соответствии с результатами предыдущих исследований препарата Винибис С (Производство «В МИН +», гос. рег. № 77.99.23.3.У. 7738.9.08 от 10.09.2008 г.).

Подтвержден выбор твердой лекарственной формы – суппозиториев, как рациональной лекарственной формы, которая будет обеспечивать оптимальное фармакологическое действие лекарственных веществ и определять их свойства.

Проведено исследование по выбору основы суппозиториев с пергой пчелиной для оптимальной равномерности дозирования и распределения действующих веществ в лекарственной форме.

B. T. Kudryk, O. I. Tikhonov

National Pharmaceutical University, Kharkiv

DEVELOPMENT SOLID DOSAGE FORMS – SUPPOSITORIES WITH AMBROSIA AND STUDY THEIR PHYSICO-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES

Key words: ambrosia, solid dosage forms, suppositories, drug Vinibis

A B S T R A C T

The study of technological properties of suppositories with ambrosia.

It is shown how to affect the solubility of active substances and the size of their molecules for therapeutic activity. The structural and mechanical properties of lipophilic and hydrophilic bases produced by classical methods to further study the optimal composition of the media. Analyzed and selected the optimal composition of suppository bases.

We describe the chemical composition and solubility properties immunostimulating ceragee bee. Also dose ceragee bee in suppositories, which is selected according to the results of previous studies of the drug Vinibis C (Production «per minute +» state. registry. № 77.99.23.3.U. 7738.9.08 from 10.09.2008 year).

Confirmed choice of solid dosage forms – suppositories as rational dosage form that will provide optimal pharmacological effect of drugs and determine their properties.

The research on choosing bases of suppositories with ambrosia bee for optimum uniformity of dosage and distribution of active ingredients in the dosage form.

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