



УДК 615.454.2:615.212.3:615.276:616-053.2

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13562>

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СУПОЗИТОРНОЇ ОСНОВИ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ДІЄЮ

Ю. В. Левачкова, В. В. Ковальов, Т. Г. Ярних, С. В. Олійник

Національний фармацевтичний університет, Харків

lejuva15@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
03.01.2023

Після доопрацювання / Revised:
07.02.2023

Прийнято до друку / Accepted:
15.02.2023

Ключові слова:

ректальні супозиторії;
вивільнення;
ібупрофен;
масло какао;
цетостеариловий спирт;
вітепсол.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Теоретичне та експериментальне обґрунтування вибору супозиторної основи ректальних супозиторіїв протизапальної дії з ібупрофеном.

Матеріали і методи. Проведено дослідження з метою підбору гідрофобної основи для виготовлення ректальних супозиторіїв з ібупрофеном методом виливання. З метою вивчення швидкості вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із зразків супозиторіїв було використано мембранно-дифузійний метод через напівпроникну мембрану. Кількісне визначення вивільненого активного фармацевтичного інгредієнта (ібупрофену) проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області спектра. Зразки супозиторіїв з ібупрофеном готували на основі Вітепсолу й на основі масла какао з цетостеариловим спиртом. Отримані супозиторії досліджували за показниками якості відповідно до методик ДФУ.

Результати й обговорення. За результатами досліджень розроблено компонентні склади супозиторіїв на гідрофобних основах методом виливання. Згідно з отриманими даними експериментальних досліджень, обидві основи як масло какао : цетостеариловий спирт, так і Вітепсол мали майже однакові показники вивільнення ібупрофену. Окрім того, обидві основи не впливають на швидкість і повноту вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. Однак при розробці супозиторіїв ми як раціональну основу обрали саме масло какао : цетостеариловий спирт, яке має природне походження, що сприятиме меншій кількості побічних проявів та алергічних реакцій препарату.

Висновки. На підставі проведених експериментальних досліджень вивчено та обґрунтовано вибір супозиторної основи екстемпоральних ректальних супозиторіїв; вивчено показники якості ректальних супозиторіїв з ібупрофеном відповідно до методик, що наведені в ДФУ 2.0.

Вступ. Група лікарських засобів на основі нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) широко використовується практично всіма категоріями пацієнтів та їх використання не залежить від пори року, природних умов, в яких проживає пацієнт, та інших супутніх чинників. Частота застосування НПЗП у популяції визначається клінічними ситуаціями, при яких

ці лікарські засоби ефективні, і поширенням захворювань у різних категорій пацієнтів [1, 2].

З огляду на вищезазначене, стає очевидним, що НПЗП були і залишаються одними з найбільш затребуваних і застосовуваних лікарських препаратів.

За даними опитування лікарів загальної практики Західної Європи, у 80 % випадків вони використовую-

ють НПЗП у призначеннях своїм пацієнтам. За прогнозами ВООЗ, впродовж наступних 50 років тенденція до збільшення числа хворих із хронічним болем буде збільшуватися [3].

Для створення ректальних супозиторіїв необхідно провести вибір супозиторної основи. Всі основи, які використовують для отримання ректальних лікарських форм, повинні мати такі властивості:

➤ бути достатньо твердими при кімнатній температурі й плавитись (або розчиняються) при температурі не вище 37 °С, тобто повинні мати здатність різко переходити від твердого стану до рідкого, оминаючи стадію розм'якшення;

➤ володіти достатньою в'язкістю, відсутністю запаху, забезпечувати максимальний контакт між лікарськими речовинами і слизовою оболонкою;

➤ бути хімічно- та фармакологічно індиферентними;

➤ не мати подразнювальної дії;

➤ не змінюватись під дією зовнішніх факторів (світла, тепла, вологи, кисню, мікроорганізмів тощо);

➤ легко приймати відповідну форму, змішуватись з можливо більшою кількістю лікарських речовин, які не взаємодіють з ними [4, 5].

За дисперсологічною класифікацією ректальні супозиторії з ібупрофеном – однодозові тверді лікарські засоби (ТЛЗ), які є дисперсною системою, що складається з дисперсійного середовища (основи) і дисперсійної фази (ібупрофену) в твердому стані, рівномірно розподіленої в дисперсійному середовищі.

Порядок введення ібупрофену до супозиторної основи залежить від:

– характеру основи;

– кількості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та їх фізико-хімічних властивостей [6, 7].

При розробці ректальних супозиторіїв слід враховувати анатомічний стан слизової оболонки і біохімічний склад рідини прямої кишки. Знання даних фізіологічних параметрів допоможуть спрогнозувати вибір допоміжних речовин в аспекті їх вивільнення, і можливих механізмів прояву терапевтичної дії [8].

Мета роботи – обґрунтування вибору супозиторної основи ректальних супозиторіїв протизапальної дії з ібупрофеном.

Матеріали і методи. Для проведення досліджень зразки супозиторіїв на основі Вітепсолу та масла какао готували методом виливання. Масло какао є достатньо м'якою основою і потребує стабілізації більш твердою речовиною. З метою підвищення твердості масла какао ми використовуємо цетостеариловий спирт (ЦСС).

Для вивчення швидкості та ступеня вивільнення АФІ із зразків супозиторіїв на основі Вітепсолу та масла какао було використано мембранно-дифузійний метод через напівпроникну мембрану.

Як діалізне середовища використовували 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої, в який поміщали

зразки супозиторіїв на основах Вітепсолу і масла какао. Відбір проб проводили через 1, 2, 3, 4, 5 та 6 год. Кількісне визначення вивільненого АФІ в діалізаті проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області спектра.

Наступним етапом проведення експериментальних досліджень стало вивчення показників якості супозиторіїв відповідно до методик ДФУ, зокрема, температури плавлення супозиторіїв та час їх повної деформації [4, 5].

Визначення коефіцієнта заміщення проводили на одній з гідрофобних основ – на Вітепсолі. Основу Вітепсол (без ібупрофену) розплавляли на водяній бані і методом виливання отримували 30 супозиторіїв (ємність гнізда 3 см³). Зважували супозиторії з точністю до 0,0005 г. Потім готували 30 супозиторіїв на Вітепсолі з ібупрофеном. Для цього в ступку поміщали розраховану кількість ібупрофену, ретельно розтирали і змішували при розтиранні приблизно з 80 % розрахованої розплавленої основи і рівномірно розливали в ті ж форми. Після цього гнізда форми заповнювали розплавленою основою, що залишилась (20 %), надлишки основи акуратно знімали шпателем, форму із супозиторіями поміщали в морозильну камеру холодильника на 15–25 хвилин. Застиглі супозиторії у кількості 30 штук зважували на тих же вагах.

Фактор заміщення F розраховують за формулою:

$$F = \frac{P - Q}{A} + 1;$$

де P – маса 30 супозиторіїв без лікарських речовин, г;

Q – маса 30 супозиторіїв з лікарськими речовинами, г;

A – загальна маса лікарських речовин, які містяться в 30 супозиторіях, г.

Результати й обговорення. Першим етапом наших досліджень стала підготовка основи для отримання ректальних супозиторіїв. Цей процес безпосередньо залежить від типу основи. Як супозиторну основу використовували Вітепсол як одну з найбільш відомих основ за кордоном. На даній основі готували супозиторії методом виливання.

Також ми як основу для отримання супозиторіїв з ібупрофеном вперше використали масло какао. Дана основа при кімнатній температурі – біла тверда, ламка, без смаку та запаху, легкоплавка при температурі тіла маса, температура плавлення складає 32–34 °С, використовується для приготування супозиторіїв методом викачування [4, 5]. Ми пропонуємо використовувати цю основу для отримання супозиторіїв методом виливання. Враховуючи такі властивості основи, для збільшення щільності до масла какао було додано емульгатор ЦСС, який має значно вищу температуру плавлення.

Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія
Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy

Кількість даного емульгатора вивчали в подальших дослідженнях.

Підготовка основи з маслом какао і цетостеариловим спиртом

У сухі простерилізовані мірні стакани на вагах відважували масло какао і ЦСС. ЦСС поміщали у порцелянову чашку і розплавляли на водяній бані, потім додавали масло какао і змішували, не допускаючи перегрівання. Для змішування можливо використовувати магнітну мішалку або спеціальний прилад малої механізації. Було виготовлено 3 зразки супозиторних основ із різним вмістом ЦСС (табл. 1).

За результатами оцінки зовнішнього вигляду всіх отриманих зразків визначено, що основа, яка містить 0,1 г ЦСС (зразок I), була м'яка і легко роздавлювалась. Тому подальші дослідження з даною основою не проводили. Таким чином, наступним етапом нашої роботи було дослідження показників якості (температури плавлення супозиторіїв, часу повної деформації) зразків II та III супозиторних основ (табл. 2).

Проведені експериментальні дослідження показали, що супозиторні основи, одержані за зразками II та III, відповідають вимогам ДФУ 2.0 [4, 5]. Для подальших досліджень за візуальними характеристиками ми в даному випадку обрали супозиторну основу зразка III.

Ібупрофен є не розчинною у воді субстанцією, тому в його основу вводять суспензійним методом. Субстанцію попередньо розтирали в ступці впродовж 3-х хвилин, далі за правилом Дерягіна розтирали з частиною попередньо розплавленої основи, а потім з усією основою.

Оскільки кількість діючої речовини (ібупрофену) в супозиторіях для дітей складає більше 5 % (60 мг або 125 мг) [9] і для виготовлення супозиторіїв на гідрофобній основі використовують метод виливання, тому необхідно провести визначення коефіцієнта заміщення для ібупрофену в супозиторіях за наявною основою (табл. 3).

Враховуючи значення фактора заміщення, можна розраховувати кількість ібупрофену та відповідної основи при отриманні супозиторіїв методом виливання.

Оптимальною основою в супозиторіях вважається основа, з якої вивільнюється максимальна кількість діючих речовин [10].

Кількісний вміст ібупрофену в діалізаті визначали методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області спектра, використовуючи 0.1 М розчин кис-

Таблиця 1

Компонентний склад супозиторних основ

Компоненти	Зразки супозиторних основ		
	I	II	III
ЦСС, г	0,10	0,15	0,20
Масло какао, г	до 1,150	до 1,150	до 1,150

Таблиця 2

Показники якості зразків супозиторних основ із масла какао, сформованих у вигляді супозиторіїв

Показники якості супозиторіїв		Вимоги ДФУ	Висновок
<i>Температура плавлення супозиторіїв (ДФУ 2.0 (капілярний метод), °C</i>			
II зразок	36,5	Не більше 37,0	Відповідає вимогам ДФУ
III зразок	36,9		Відповідає вимогам ДФУ
<i>Час повної деформації (ДФУ 2.0. Визначення часу розм'якшення супозиторної основи), хв</i>			
II зразок	10 хв 21 с	Не більше 15 хв	Відповідає вимогам ДФУ
III зразок	14 хв 34 с		Відповідає вимогам ДФУ

Таблиця 3

Визначення фактора заміщення в супозиторіях з ібупрофеном

Назва основи	Маса основи із розрахунку на 30 супозиторіїв, г	Маса 30 супозиторіїв з ібупрофеном, г	Маса ібупрофену з розрахунку на 30 супозиторіїв, г	Фактор заміщення
Вітепсол	61,8	68,4	9	0,73

лоти хлористоводневої Р як компенсаційний розчин. Як розчин порівняння використовували розчин стандартного зразку (СЗ) ібупрофену. Оптичну густину досліджуваного розчину та стандартного робочого розчину визначали за довжини хвилі (272 ± 2) нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Результати визначення ступенів вивільнення ібупрофену із розроблених супозиторіїв представлено на рисунку 1.

На підставі проведених випробувань визначено, що через 3 год проведення експерименту концентрація ібупрофену, вивільненого із супозиторіїв на основі масла какао та Вітепсолу, сягає концентрації близько 35 % та 38 %, відповідно, через 6 годин 48 % та 52 % відповідно.

Експериментальні дані показали, що природа досліджуваних гідрофобних основ (масло какао та Вітепсол) практично не впливає на швидкість і повноту вивільнення ібупрофену із супозиторіїв.

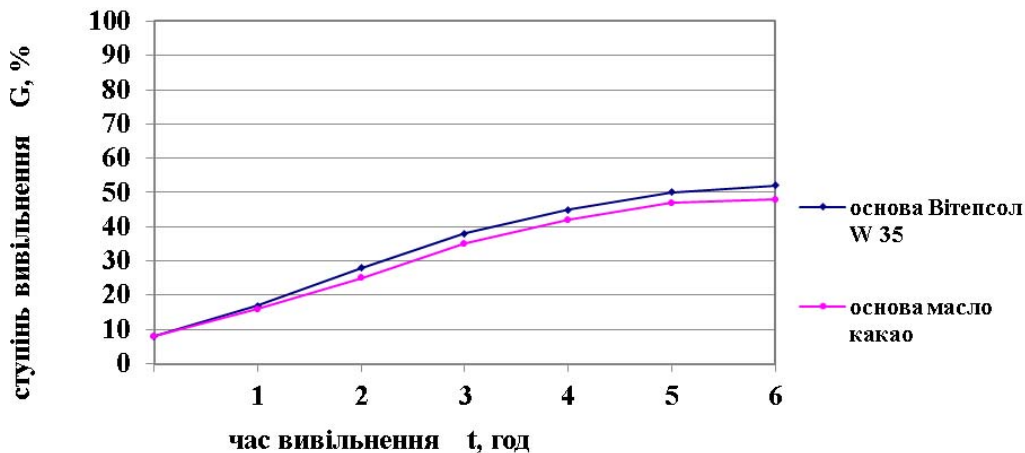


Рис. 1. Вивільнення ібупрофену із супозиторіїв на основі Вітепсолу та масла какао : ЦСС.

Висновки. Проведені дослідження показали, що ступінь вивільнення ібупрофену практично однаковий як в супозиторіях на основі Вітепсол, так і на основі масла какао : ЦСС. Отже, ми обрали масло какао як оптимальну супозиторну основу для виготовлення супозиторіїв з ібупрофеном, оскільки дана основа має природне походження, а отже, є менший ризик розвитку побічної дії препарату. За

результатами експериментальних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію ректальних супозиторіїв «ex tempore» з ібупрофеном на основі масла какао методом виливання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

SUBSTANTIATION FOR THE CHOICE OF SUPPOSITORY BASE OF THE RECTAL SUPPOSITORIES WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

J. V. Levachkova, V. V. Kovalev, T. G. Yarnykh, S. V. Oliinyk

National University of Pharmacy, Kharkiv
lejuva15@gmail.com

The aim of the work. Theoretical and experimental substantiation for the choice of suppository base of the rectal anti-inflammatory suppositories with ibuprofen.

Materials and Methods. A study was conducted to select a hydrophobic base for the production of rectal suppositories with ibuprofen by pouring method. In order to study the rate of active pharmaceutical ingredient release from suppository samples, the membrane diffusion method through a semipermeable membrane was used. Samples of suppositories with ibuprofen based on Vitepsol and based on cocoa butter with cetostearyl alcohol were prepared.

A 0.1 M solution of hydrochloric acid was used as a dialysis medium, in which samples of suppositories based on Vitepsol and cocoa butter were placed. Sampling was carried out after 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours. Absorption spectrophotometry in the UV-region of the spectrum was used to study the amount of active pharmaceutical ingredient released.

Results and Discussion. According to the obtained data of experimental research, both bases, cocoa butter: cetostearyl alcohol, and Vitepsol, had almost the same indicators of ibuprofen release, but we chose the cocoa butter base, which is of natural origin, as rational.

Conclusions. On the basis of the conducted experimental research, the choice of the suppository base of extemporaneous rectal suppositories was studied and substantiated; the quality indicators of rectal suppositories with ibuprofen were studied in accordance with the methods given in SPH 2.0.

Key words: rectal suppositories; release; ibuprofen; cocoa butter; cetostearyl alcohol; Vitepsol.

Перелік бібліографічних посилань

1. Oral versus rectal ibuprofen in healthy volunteers. R. Vilenchik, M. Berkovitch, A. Jossifoff et al. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2012. Vol. 19, No. 2. P. e179-e186.
2. Зайченко Г. В., Файзуллін О. В., Коваленко Є. М. Фармакогенетичні аспекти ефективності та безпечності НПЗЗ-терапії. *Фармаком*. 2015. № 1. С. 1–4.
3. Яковлева Л. В., Тітова А. А. Порівняльний аналіз НПЗЗ на фармацевтичному ринку та у нормативних документах, що регламентують фармакотерапію. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 15 листоп. 2019 р.). Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 43-47.
4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
6. Геппе Н. А. Эффективность и безопасность ибупрофена при лихорадке у детей. *Український медичний часопис*. 2013. № 3 (95) – V/VI. [Електронний ресурс]. – URL : <https://www.umj.com.ua/article/59111/effektivnost-i-bezopasnost-ibuprofena-pri-lixoradke-u-detej#list> (дата звернення 14.02.2023).
7. Antipyretic efficacy of acetaminophen and ibuprofen in critically ill pediatric patients. B. S. Moffett, K. Gutierrez, K. Davis et al. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019. Vol. 20, No. 8. P. e386–e393.
8. Клінічна фармація : підручник. І. А. Зупанець, В. П. Черних, І. Г. Купновицька та ін. ; за ред. В. П. Черних, І. А. Зупанця, І. Г. Купновицької. Харків : Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2013. 912 с.
9. Rectal administration of ibuprofen: Comparison of enema and suppository form. B. Prasaja, Y. Harahap, M. Sandra et al. *Drug Research*. 2022. Vol. 72, No. 1. P. 18–22.
10. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Герасимова І. В. Експериментальне обґрунтування вибору супозиторної основи екстемпоральних пєсаріїв для підготовки до пологів. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 2. С. 70-81.

References

1. Vilenchik R., Berkovitch M., Jossifoff A., Ben-Zvi Z., & Kozer E. Oral versus rectal ibuprofen in healthy volunteers. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2012;19(2): e179-86.
2. Zaichenko HV, Faizullin OV, Kovalenko YeM. [Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of NSAIDs therapy]. *Farmakom*. 2015;(1): 1-4. Ukrainian.
3. Yakovlieva LV, Titova AA. [Comparative analysis of NSAIDs on the pharmaceutical market and in regulatory documents regulating pharmacotherapy]. *Aktualni problemy rozvytku haluzevoi ekonomiky ta lohistyky : materialy VII nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu*; 2019; Kharkiv. Kharkiv: Vyd-vo NFaU; 2019. Ukrainian.
4. State Pharmacopoeia of Ukraine [Державна фармакопея України : в 3 т.]. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv»; 2014. (2). Ukrainian.
5. State Pharmacopoeia of Ukraine [Державна фармакопея України : в 3 т.]. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv»; 2015;(1): 1128. Ukrainian.
6. Heppe NA. [Efficacy and safety of ibuprofen for fever in children]. 2013;3(95). [Internet]. Available at: <https://www.umj.com.ua/article/59111/effektivnost-i-bezopasnost-ibuprofena-pri-lixoradke-u-detej#list> (Date of access: 14.02.2023).
7. Moffett BS, Gutierrez K, Davis K, Sigdel B, Strobel N. Antipyretic efficacy of acetaminophen and ibuprofen in critically ill pediatric patients. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019;20(8):e386-e393.
8. Chernykh VP, Zupanets IA, Kupnovytska IH, editors. *Clinical pharmacy: textbook*. [Клінічна фармація : підручник]. Kh.: Vyd-vo NFAU: Zoloti storinky; 2013. Ukrainian.
9. Prasaja B, Harahap Y, Sandra M, Iskandar I, Lusthom W, Cahyaningsih P. Rectal administration of ibuprofen: Comparison of enema and suppository form. *Drug Research*. 2022;72(1): 18-22.

10. Melnyk HM, Yarnykh TH, Herasymova IV. [Experimental justification of the choice of the suppository base for extemporaneous pessaries for childbirth preparation].

Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny. 2021;2(2): 70-81. Ukrainian.

Відомості про авторів

Левачкова Ю. В. – д. фармацевт. наук, професор кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. E-mail: lejuva15@gmail.com. ORCID 0000-0002-8540-4041.

Ковальов В. В. – канд. фармацевт. наук, доцент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. E-mail: volodyakw@gmail.com. ORCID 0000-0003-1603-2771.

Ярних Т. Г. – д. фармацевт. наук, професор, завідувачка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. E-mail: tyarnykh@ukr.net. ORCID 0000-0001-8496-1578.

Олійник С. В. – канд. фармацевт. наук, асистент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. E-mail: sveta_oleinik@ukr.net. ORCID 0000-0002-6638-3564.

Information about the authors

Levachkova J. V. – DSc (Pharmacy), Professor at the Department of Drugs Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: lejuva15@gmail.com. ORCID 0000-0002-8540-4041.

Kovalev V. V. – PhD (Pharmacy), Associate Professor at the Department of Drugs Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: volodyakw@gmail.com. ORCID 0000-0003-1603-2771.

Yarnykh T. G. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Drugs Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: tyarnykh@ukr.net. ORCID 0000-0001-8496-1578.

Oliinik S. V. – PhD (Pharmacy), Assistant at the Department of Drugs Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: sveta_oleinik@ukr.net. ORCID 0000-0002-6638-3564.