

УДК 615.014.22 + 615.454.2.03:618.3./5

РАЗРАБОТКА РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кашапова К.И., Камаева С.С., Меркурьева Г.Ю.

*Казанский государственный медицинский университет им. С.В. Курашова,
г. Казань, Россия*

В настоящее время невынашивание беременности представляет серьезную проблему [5]. При угрозе прерывания беременности часто возникает необходимость медикаментозной регуляции сократительной функции матки с помощью токолитических средств [3,4]. Считается, что наиболее безопасными препаратами из группы миотропных спазмолитиков являются такие производные изохинолина, как папаверин и дротаверин [7]. Актуальным представляется разработка новой лекарственной формы дротаверина гидрохлорида – ректальных суппозиторий.

Целью исследования является научное обоснование состава и экспериментальная разработка технологии производства ректальных суппозиторий дротаверина гидрохлорида для применения в акушерской практике у пациенток с угрозой прерывания беременности.

Для изготовления суппозиторий использовалась фармацевтическая субстанция – дротаверина гидрохлорид, отвечающая требованиям Государственной Фармакопеи РФ XII издания (ФС 42-0235-07) [1].

Суппозитории изготавливались методом выливания в соответствии с правилами фармацевтической технологии.

У суппозиторий на липофильных и дифильных основах проводили измерение температуры плавления по методу 2а (Государственная Фармакопея XI издания, выпуск 1, страница 18). Для суппозиторий, изготовленных с использованием гидрофильных основ, измеряли время растворения.

Для выявления отсутствия деструкции дротаверина гидрохлорида при длительном нагревании в ПЭГ-400 использовалось спектрофотометрическое исследование. Биофармацевтическую доступность изучали в опытах *in vitro* методом равновесного диализа в воду через полупроницаемую мембрану.

В ходе проведенных экспериментов были разработаны более двадцати видов суппозиторных основ, из которых для дальнейших исследований были отобраны пять наиболее перспективных:

I. Гидрофобные суппозиторные основы:

Состав 1. Двухкомпонентная основа, содержащая масло какао и кондитерский жир в соотношении 29,5:70,5;

Состав 2. Трехкомпонентная основа, состоящая из масла какао, кондитерского жира и парафина в соотношении 36,0:10,0:54,0;

II. Дифильные суппозиторные основы:

Состав 3. Сплав ПЭГ-1500, кондитерского жира и эмульгатора Т-2 в соотношении 71,0:23,0:6,0;

III. Гидрофильные суппозиторные основы:

Состав 4. Желатино-глицериновая основа, содержащая желатин, глицерин и воду в соотношении (в частях) 1:5:2;

Состав 5. Полиэтиленгликолевая основа, представляющая собой сплав ПЭГ-1500 и ПЭГ-400 в соотношении 80,0:20,0.

Все представленные основы соответствуют фармакопейным требованиям [1, 2].

Дротаверина гидрохлорид вводился в гидрофобные и дифильные основы (состав 1-3) по типу суспензии. В состав 4 и состав 5 дротаверина гидрохлорид вводился как путем растворения, так и в виде суспензии для дальнейшего выбора наилучших технологических условий, способствующих повышению биофармацевтической доступности.

Для введения дротаверина гидрохлорида в состав 4 и 5 путем растворения, потребовалось определить его растворимость в глицерине и ПЭГ-400 [1]. Было установлено, что соотношение дротаверина и глицерина, при котором вещество переходит в раствор, составляет 1:6. Для растворения лекарственного вещества в ПЭГ-400 потребовалось продолжительное нагревание. Возникла необходимость в доказательстве того, что при нагревании дротаверин не взаимодействует с растворителем ПЭГ-400. В нормативной документации указано, что дротаверина гидрохлорид должен иметь три максимума поглощения, находящиеся в области 210-440 нм. На спектре, снятом при исследовании раствора, полученного при растворении дротаверина в воде, максимумы наблюдались при 233 нм, 301 нм и 351 нм. На спектре раствора дротаверина в ПЭГ-400 максимумы также находятся в области 210-440 нм, но смещены в коротковолновую область спектра – 214 нм, 280 нм, 318, что связано с влиянием растворителя.

Определение высвобождения действующего вещества из исследуемых суппозиторий показало, что наилучшее высвобождение происходит из гидрофильных основ. Однако хранение суппозиторий на желатино-глицериновой основе ограничено, вследствие высокой вероятности микробной контаминации. В связи с этим наиболее перспективной из представленных гидрофильных основ можно считать состав 5 – сплав ПЭГ-1500 и ПЭГ-400 в соотношении 80,0:20,0.

Опыты *in vitro* показали, что наилучшее высвобождение дротаверина гидрохлорида из данной суппозиторной основы происходит при его введении путем растворения в ПЭГ-400.

Таким образом, из изученных нами составов суппозиторных основ наиболее перспективным для дальнейших исследований является состав 5, представляющий сплав ПЭГ-1500 и ПЭГ-400. Наилучшее высвобождение дротаверина гидрохлорида из данной основы наблюдается при растворении его в ПЭГ-400.

Литература:

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации XII издание / Часть 1 // Изд-во: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». – 2008. – С. 704.
2. ГФ СССР XI издания / Выпуск 2 Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. // М. – Изд-во: Медицина. – 1990. – С. 385.
3. Михайлова, О.И. Факторы риска и основные принципы терапии угрожающих преждевременных родов / О.И. Михайлова, З.С. Зайдиева, Е.В. Лукьянова ; Русский медицинский журнал, N16, 2009. – С. 1013-1017.
4. Серов, В. Н. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 1252-1255.
5. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / Сидельникова В.М. ; Российский вестник акушера-гинеколога, 2, 2007. – С. 62-64.
6. Ушкалова, Е.А. Лекарственные средства и беременность / Е.А. Ушкалова; Фарматека, N 2, 2003. – С.76-87.
7. Ушкалова, Е.А. Место дротаверина в медицинской практике / Е.А. Ушкалова // Новая аптека. — N6. – 2008. – С. 72-74.

THE DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES FOR APPLICATION IN OBSTETRIC PRACTICE

Kashapova K.I., Kamaeva S.S., Merkur'eva G.Yu.

The development of new drug form of droitaverine hydrochloride rectal suppositories is proposed. High bioavailability of drug substance from suppository base, consisted of PEG-1500 and PEG-400 in proportion 80,0:20,0, has been established.