

УДК 615.014

РАЗРАБОТКА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИИ

В.В. Грих^{1*}, И.И. Краснюк (мл.)¹, О.И. Степанова¹, А.В. Беляцкая¹,
И.И. Краснюк¹, В.В. Тарасов¹, Д.А. Козин¹, Е. Нестеренко²

Резюме. Разработана технология получения образцов мазей нифедипина на эмульсионной и гидрофильной основах с применением метода твердых дисперсий. Проведена оценка качества полученных мягких лекарственных форм. Доказана эффективность предложенной технологии получения мазей нифедипина, позволяющей повысить фармацевтическую доступность малорастворимого в воде исследуемого вещества, обеспечивая лучшее высвобождение за счет повышения его растворимости и скорости растворения.

Ключевые слова: нифедипин, твердые дисперсии, мазь, биодоступность.

DEVELOPMENT OF PRODUCING SOFT MEDICINAL FORMS CONTAINING SOLID DISPERSION

V.V. Grih^{1*}, I.I. Krasnyuk (jr.)¹, O.I. Stepanova¹, A.V. Belyatskaya¹, I.I. Krasnyuk¹, V.V. Tarasov¹, D.A. Kozin¹, E. Nesterenko²

Abstract. The technology of obtaining samples of ointments of nifedipine on the emulsion and hydrophilic bases using the method of solid dispersions is developed. The quality of the obtained soft medicinal forms was evaluated. The effectiveness of the proposed technology for the preparation of nifedipine ointments has been proved, which makes it possible to increase the pharmaceutical availability of the water-soluble test substance, providing better release by increasing its solubility and dissolution rate.

Keywords: nifedipine, solid dispersions, ointment, bioavailability.

1 – ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

2 – Национальный центр исследований чувствительных элементов, Ирландия, Дублин 9, Гласневин, Университетский городок Дублина

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

2 – National Centre for Sensor Research, Dublin City University, Glasnevin, Dublin 9, Ireland

* адресат для переписки:
E-mail: lee.toriya@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Для создания лекарственных препаратов (ЛП) с оптимизированными биофармацевтическими характеристиками перспективным является метод получения твердых дисперсий (ТД). ТД – би- или многокомпонентные нано- или коллоидно-дисперсные системы, состоящие из действующего вещества (ДВ) и носителя, представляющие собой твердые растворы с образованием структурных комплексов переменного состава. Использование ТД актуально для повышения высвобождения ДВ из лекарственной формы (ЛФ), улучшения фармакологической активности и биодоступности за счет увеличения его растворимости и скорости высвобождения [1].

Мази широко используются в дерматологии, проктологии, сосудистой терапии благодаря возможности введения в состав взаимореагирующих веществ, относительной простоте и безопасности применения по сравнению с другими ЛФ (инъекционными, пероральными), а также удобству транспортировки и хранению.

Нифедипин является синтетическим производным 1,4-дигидропиридина. По своим физическим свойствам нифедипин – желтый кристаллический порошок, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде. Температура плавления – 171–175 °С [2, 3]. Являясь блокатором кальциевых каналов, нифедипин непосредственно оказывает сосудорасширяющее, гипотензивное, антиангинальное действие. Известно, что патогенез анальной трещины обусловлен спазмированием внутреннего анального сфинктера. Нифедипин предотвращает транспорт ионов кальция внутрь клеток и тем самым уменьшает тонус анального сфинктера [4, 5]. Существенный фактор, ограничивающий применение нифедипина – его крайне низкая растворимость в воде. Разработка технологии и состава мягких ЛФ, содержащих ТД нифедипина с усовершенствованными биофармацевтическими свойствами, является актуальной проблемой современной фармации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования в работе использовали нифедипин [субстанция-порошок, содержание нифедипина 99%, серия PNFD150052, «Юник Кемикалс», Индия (годен до 11/2020)]. В качестве носителей ТД использовали ПЭГ с молекулярными массами 400 и 1500 (Merck, Германия) и ПВП с молекулярной массой 10000 (Sigma-Aldrich, США).

Одним из нежелательных факторов, влияющих на технологию, является малая растворимость нифедипина в воде. В связи с этим нифедипин в состав мазей вводили в виде ТД с полимерами. Наиболее перспективным в отношении ТД является введение в гидрофильные основы. Особенность разработанной технологии мазей заключается в отсутствии отдельного технологического этапа получения самой ТД, требующего стандартизации и оценки качества промежуточного продукта. В предложенной технологической схеме ТД получают непосредственно в момент введения компонентов в основу. При изготовлении мазей-растворов на гидрофильной основе (основа для изготовления ректальных мазей) компоненты ТД вводили в расплавленную мазь при 40 ± 2 °C – смесь ПЭГ-1500 : ПЭГ-400 (1,0:2,3 по массе). Полученные мази тщательно перемешивали, фасовали в герметичные упаковки.

Таким образом, изготовлены мази, составы которых представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Составы разработанных мазей (на 100 г)

Ингредиент		состав № 1	состав № 2
нифедипин		0,200	0,200
ПВП		–	0,200
гидрофильная основа	ПЭГ-1500	29,940	29,740
	ПЭГ-400	69,860	69,860

Оценка качества полученных мазей проводилась по следующим показателям: описание, подлинность, количественное определение содержания ДВ, значение pH, высвобождение. Подлинность нифедипина устанавливали с помощью УФ-спектров и качественных реакций. Растворы отфильтрованной водной вытяжки, полученной из мягких ЛФ, имеют типичный для нифедипина максимум поглощения при 340 ± 2 нм.

Качественная реакция на нифедипин основана на ЛФ, оранжево-красном окрашивании при взаимодействии с раствором натрия гидроксида. Для этого исследуемый образец – навеску (2,0 г) разработанных мяг-

ких ЛФ – взбалтывают в 50 мл воды, фильтруют через бумажный фильтр. Из полученного раствора отбирают 10 мл и смешивают с 5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. Наблюдение оранжево-красного окрашивания доказывает наличие нифедипина в исследуемом образце.

Для изучения скорости и полноты высвобождения ДВ из разработанных мягких ЛФ использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Навеску модельной смеси (2,0 г) наносили равномерным слоем на мембрану (нелакированный целлофан толщиной 40 мкм), неподвижно закрепленную обхваткой на конце полой диализной трубки. Площадь диализной поверхности – $5,90 \pm 0,19$ см². Трубку с навеской опускали на 2–3 мм в диализную среду (вода очищенная). Объем диализной среды – 30 мл. Температура инкубации – $32 \pm 0,5$ °C (температура кожного покрова). Через 1, 2, 3, 4, 5, 6 ч осуществляли забор проб диализата в объеме 1 мл. Отобранные порции диализата восполняли водой очищенной до первоначального объема – 30 мл. Количественное содержание ДВ в диализате определяли спектрофотометрически. Получали необходимые разведения пробы и измеряли оптическую плотность раствора при соответствующей для данного ДВ длине волны – 340 ± 2 нм. Опыт проводили в 3-кратном повторении на трех навесках модельной смеси одного образца. В качестве мази сравнения использовали мазь нифедипина на гидрофобной основе, используемую в экстемпоральном производстве, изготовленную по стандартной для малорастворимых лекарственных веществ технологии – растиранием рассчитанного количества нифедипина с вазелином. Готовят данную мазь по следующей технологии: 0,2 г нифедипина смешивают в ступке с вазелином в количестве 99,8 г до получения однородной смеси. Данная мазь является суспензионной.

Для изучения стабильности при хранении и сроков годности полученные образцы мазей были заложены на хранение. Исследование осуществляли в соответствии со статьей ГФ XIII «Сроки годности лекарственных средств». Образцы ЛФ хранили в алюминиевых тубах с навинчивающимся колпачком из полипропилена. Исследуемые образцы были разделены на две группы. Одну группу хранили в сухом, защищенном от света месте при температуре не более 15–25 °C, а другую – в термостате при 40 ± 1 °C. В день изготовления и при хранении (через каждые 6 мес хранения в естественных условиях и через каждые 48 суток – срок, эквивалентный 6 мес при хранении способом «ускоренного старения») образцы ЛФ анализировали по следующим показателям: описание, подлинность, количественное содержание ДВ, pH.

Таблица 2.

Показатели качества разработанных мягких лекарственных форм

Показатели	Методы	Результаты
Описание, органолептические свойства	Визуальный	Мази – однородные, светло-желтые вязкие массы, без запаха
Подлинность	УФ-спектрофотометрия, качественные реакции	УФ-спектры водных вытяжек мази от 190 до 500 нм должны соответствовать по характеристическим пикам стандарту нифедипина. Получение оранжево-красного окрашивания при взаимодействии с раствором натрия гидроксида
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	100,000±3,000%
рН водного извлечения	ГФ XIII	5,5±0,5
Упаковка	В алюминиевых тубах с навинчивающимся колпачком из полипропилена, 20 г. 1 туба вместе с аппликатором в картонной пачке	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	1 год	

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенной оценки качества полученных мазей отражены в таблице 2.

В результате проведенных исследований установлено, что введение нифедипина в виде ТД в мази повышает его высвобождение из мягких ЛФ.

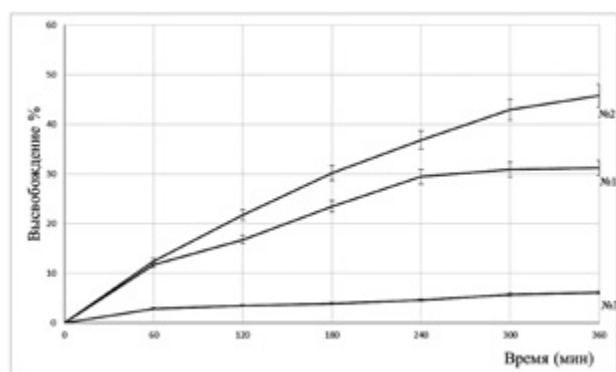


Рисунок 1. Высвобождение нифедипина из разработанных мазей.

№ 1 и № 2 – образцы мазей с ТД нифедипин на гидрофильной основе, № 3 – мазь нифедипина на гидрофобной основе

По результатам анализа выявлено, что мази, изготовленные на гидрофильной основе с применением метода ТД, имеют наибольшую степень высвобождения по сравнению с мазью сравнения. Так, в сравнении с гидрофобной основой, содержащей ДВ, высвобождение ДВ из образца № 1 увеличилось в 5,3 раза, из образца № 2 – в 7,5 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная схема технологии получения мазей с ТД малорастворимого в воде нифедипина позволяет повысить его фармацевтическую доступность, обеспечивая лучшее высвобождение за счет повышения растворимости и скорости растворения нифедипина. Следствием этого является снижение дозы и побочного действия на организм.

ЛИТЕРАТУРА

1. И.И. Краснюк (мл.). Разработка и совершенствование технологии мягких лекарственных форм с применением твердых дисперсий и 100 физических смесей с ПЭГ: дис. ... к.фарм.н. – М. 2003. 199 с.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3. – М. 2015.
3. Y. Fujimoto, N. Hirai, T. Takatani-Nakase, K. Takahashi. Preparation and Evaluation of Solid Dispersion Tablets by a Simple and Manufacturable Wet Granulation Method Using Porous Calcium Silicate // ChemPharmBull. 2016. V. 64(4). P. 15–19.
4. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2014. 1216 с.
5. В.К. Шорманов, Л.Л. Квачахия, М.Ю. Маркелов, Е.Г. Конарева. Определение нифедипина в биологическом материале // Судебно-медицинская экспертиза. 2011. № 4. С. 31–34.