УДК 615.454.2:615.322:615.014.2

[1]Т.В. КРУТСКИХ, [2]У.М. ДАТХАЕВ
[1]Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина,
[2]КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ АЛЬТАБОР

Проведены исследования по выбору температурного режима и режима работы мешалок при производстве суппозиториев Альтабор. По результатам проведенных исследований нами были установлены параметры ведения технологического процесса приготовления суппозиториев: температура приготовления основы - 45-50°С; температура введения действующих веществ в основу, гомогенизация - 45 °С; продолжительность перемешивания при введении действующего вещества в основу - 20 мин.
***Ключевые слова**: альтабор, суппозиторная основа, суппозиторная масса, суппозитории.*

Главным направлением фармацевтической технологии и биофармации в современных условиях является выбор оптимального вида и состава лекарственной формы, поиск новых субстанций и новых рациональных технологических методов, которые обеспечивают высокое качество полученных лекарств с оптимальной терапевтической эффективностью при минимальной побочном действии лекарственного препарата.

Основной задачей исследований, выполняемых в секторе разработки суппозиторных лекарственных форм, является экспериментальное и научное обоснование выбора основных фармацевтических факторов (количество, физико-химические и технологические свойства субстанции, природа и количество вспомогательных веществ, порядок осуществления технологических приемов, процессов и оптимальных режимов получения лекарственной формы), что существенно влияет на конечный результат создаваемой лекарственной формы.

Технология изготовления суппозиториев может осуществляться по общей схеме. Лекарственные вещества при необходимости измельчают, просеивают, смешивают с основой непосредственно или после растворения или растирания с небольшим количеством соответствующего растворителя. Термолабильные вещества вводят в основу, когда она немного остыла, непосредственно перед формированием суппозиториев. В промышленных условиях суппозитории готовят методом выливанием расплавленной массы в формы.

Одной из главных задач создания нового лекарственного средства является разработка технологии его изготовления. Разработка технологии изготовления суппозиториев должна включать в себя вопросы температурного режима производства, последовательности введения действующих и вспомогательных веществ, подбора скорости перемешивающих и гомогенизирующих средств производства.

Цель.

Целью работы было определение температуры необходимой для расплавления суппозиторной основы и введения в нее активной субстанции. Также необходимо было исследовать влияние параметров работы мешалки на однородность распределения альтабора в суппозиторной массе.

Материалы и методы.

Упруго-пластично-вязкие свойства суппозиторной массы существенно влияют на технологический процесс изготовления суппозиториев, в частности на температурный режим производства и режим работы мешалок, поэтому изучение этих свойств является важным этапом разработки технологии [2].

Структурно-механические (реологические) свойства суппозиторной основы и образцов суппозиториев изучали с помощью ротационного вискозиметра «Реотест-2» (Германия) с коаксиальными цилиндрами. Измерения проводили в широком диапазоне температур, что фиксировались лабораторным термометром с ценой деления 0,2°С. Термостатирование образцов осуществляли с помощью ультратермостата ТС-16А [1,3].

Режим работы мешалок (скорость и продолжительность вращения) значительно влияет на однородность суппозиторной массы, поэтому определение оптимального режима работы мешалок также является важным этапом разработки технологии приготовления суппозиториев [4,6,7].

Исследование влияния параметров работы мешалки на однородность суппозиторной массы проводили с помощью рамной мешалки при температурах от 40 до 50°С [5]. Суппозиторная масса, нагретая до определенной температуры, перемешивалась в реакторе при скорости вращения мешалки 50 об/мин. Каждые 10 минут отбиралась проба для анализа однородности содержания альтабора в количестве 1,5 г из верхнего и нижнего слоя. После этого в емкость добавляли суппозиторную массу в количестве, равном массе, отобранной для анализа.

Результаты и обсуждение.

Для определения типа течения суппозиторной массы нами были построены реограммы при температурах от 40 до 70°С. Реограммы суппозиторной массы представлены на рисунке 1 (n = 5).

Анализ приведенных реограмм свидетельствует о том, что суппозиторная масса с содержанием альтабора имеет псевдопластичный тип течения в диапазоне температур 40-70°С, а наличие петель гестерезиса указывает на то, что суппозиторная масса имеет тиксотропные свойства.

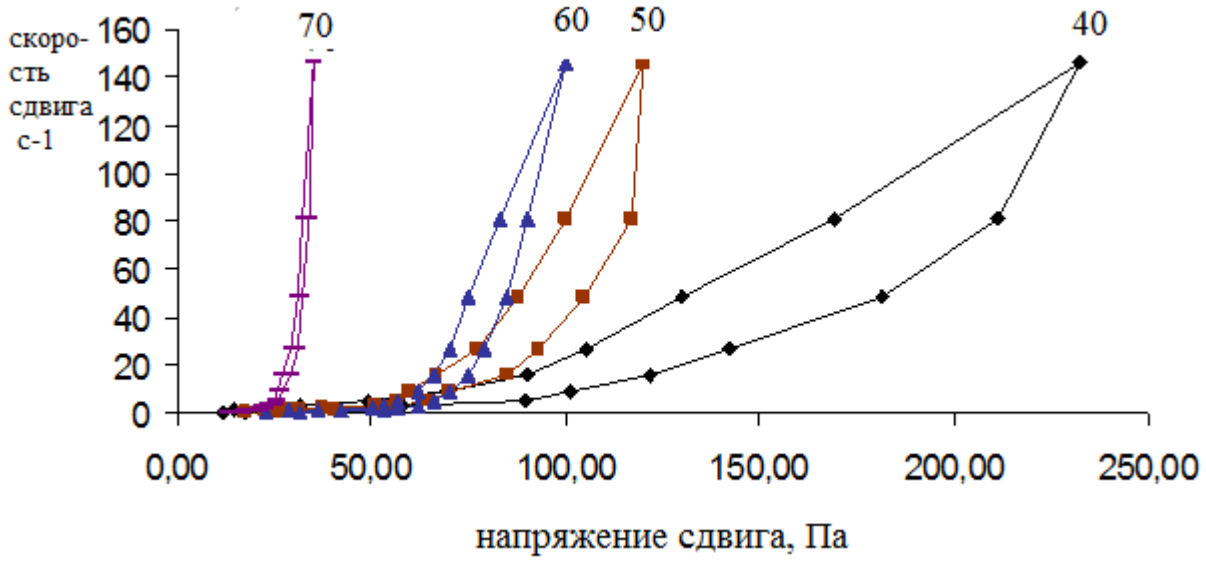

Рисунок 1 - Реограммы суппозиторной массы в интервале температур 40-70°С

С целью определения оптимальной температуры приготовления суппозиторной основы и суппозиторной массы нами была исследована зависимость структурной вязкости суппозиторной массы и основы суппозиториев от температуры при градиенте скорости сдвига 27 $с^{-1}$. Результаты исследования в виде графика представлены на рисунке 2 (n = 5).

Данные исследований, которые приведены на графике, показывают, что при повышении температуры от 40°С до 50°С структурная вязкость суппозиторной основы значительно уменьшается. При дальнейшем повышении температуры структурная вязкость основы уменьшается несущественно. Исходя из этого нами был сделан вывод, что оптимальная температура приготовления суппозиторной основы - 45-50°С, так как дальнейшее нагревание практически не будет влиять на вязкость системы, а энергозатраты в этом случае значительно возрастут.

Аналогично нами была определена оптимальная температура приготовления суппозиторной массы. Структурная вязкость массы значительно уменьшается при температуре от 40°С до 45°С, и незначительно от 45°С до 50°С. Оптимальной температурой для суппозиторной массы можно считать также температуру 45-50°С. Но учитывая, что в состав суппозиториев входит димексид, нужно применять как можно более низкую температуру. К тому же при изучении субстанции альтабора нами было проведено определение его термического поведения. Было установлено, что альтабор начинает терять массу при 44°С. Поэтому оптимальной температурой для ввода раствора альтабора в димексиде в суппозиторную основу и гомогенизации суппозиторной массы следует считать 45°С.

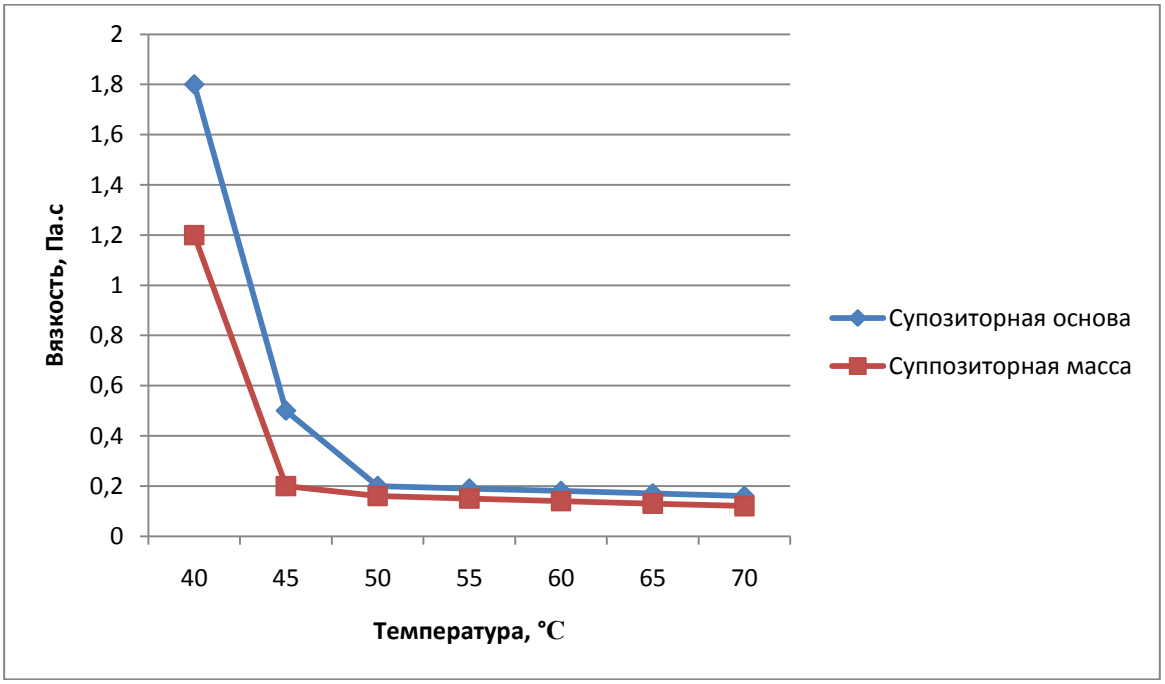

Рисунок 2 - Зависимость структурной вязкости суппозиторной массы и основы суппозиториев от температуры при градиенте скорости сдвига 27 $с^{-1}$

Результаты изучения влияния температуры и продолжительности перемешивания на однородность суппозиторной массы представлены в таблице.

Таблица 1 - Влияния температуры и продолжительности перемешивания на однородность суппозиторной массы

Температура, °С	Время перемешивания, хв	Количественное содержание альтабора в перерасчете на 1 суппозиторий	
		верхний слой	нижний слой
40	10	0,022	0,017
	20	0,031	0,028
	30	0,040	0,037
	40	0,048	0,046
	50	0,048	0,047
	60	0,046	0,049
45	10	0,038	0,035
	20	0,049	0,049
	30	0,050	0,048
	40	0,049	0,048
	50	0,047	0,048
	60	0,047	0,049
50	10	0,048	0,047
	20	0,049	0,049
	30	0,047	0,048
	40	0,041	0,046
	50	0,039	0,047
	60	0,037	0,049

Исследование влияния времени перемешивания на однородность суппозиторной массы показало, что при температуре 40°С однородность достигается через 40 минут перемешивания и сохраняется в течение часа; при 45°С - через 20 минут и сохраняется в течение часа; при 50°С - через 10 минут, но при дальнейшем перемешивании распределение субстанции ухудшается, что связано, видимо, с испарением димексида и кристаллизацией альтабора.

Учитывая физико-химические свойства веществ, входящих в состав суппозиториев, целесообразно использовать не очень высокую температуру и непродолжительное перемешивание суппозиторной массы.

Таким образом, исходя из полученных данных, представленных в таблице, можно сделать вывод, что при температуре 45°С и скорости вращения мешалки 50 об/мин. альтабор достаточно равномерно распределяется в супозиторной массе, а оптимальное время перемешивания составляет 20 минут.

Выводы.

По результатам проведенных исследований нами были установлены параметры ведения технологического процесса приготовления суппозиториев:

– Температура приготовления основы - 45-50 °С;

– Температура введения действующих веществ в основу, гомогенизация - 45 °С;

– Продолжительность перемешивания при введении действующего вещества в основу - 20 мин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Безуглая Е. П. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиториев / Е. П. Безуглая, А. Г. Фадейкина, А. А. Лысокобылка // Фармаком. – 1999. – № 1. – С. 26–29.

2 Вивчення впливу фармацевтичних факторів на вивільнення фенольного гідрофобного препарату прополісу із супозиторіїв / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, В. К. Яковенко, Л. І. Вишневська // Вісник фармації. – 2004. – № 2 (38). – С. 33 – 36.

3 Вивчення реологічних властивостей супозиторіїв з амінокапроновою кислотою / І. М. Довга, Н. Г. Козлова, О. Е. Замараєва, Я. Ю. Романова // Фармаком. – 2004. – № 2. – С. 53–58.

4 Головкин В. А. Лекарственные средства для ректального введения: Обзор литературы / В. А. Головкин, Л. Л. Пешехонова, Е. П. Лукаш // Врачебное дело. – 1983. – № 11. – С. 50–51.

5 Державна Фармакопея України /Державне підприємство “Науково – експертний фармакопейний центр”.– 1–е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001.– 556 с.

6 Дослідження в галузі супозиторних основ і нової номенклатури супозиторіїв різної спрямованості дії / Н. Г. Козлова, І. М. Довга, О. Є. Замараєва та ін. // Фармац. журн. – 1995. – № 5. – С. 60–63.

7 Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм в секторе суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС / Н. Г. Козлова, Я. Ю. Романова, Е. Е. Замараева, И. Н. Долгая // Фармаком. – 2005. – № 2 – 3. – С. 25–30.

T.V. KRUTSKIKH, U.M. DATHAEV

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF SUPPOSITORIES ALTABOR

Resume: Studies choice of the temperature and agitators in the production of suppositories Altabor. The results of the research we have established the parameters of the process of conducting the preparation of suppositories temperature cooking basics - 45-50°C; temperature in the administration of active substances basis homogenization - 45°C; the mixing of the active substance when administered in basis - for 20 minutes.

Keywords: altabor, suppository bases, suppository mass, suppositories.