

Т. В. Орлова, Т. А. Панкрушева

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ПЛАВЛЕНИЯ И ВРЕМЕНИ ПОЛНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СУППОЗИТОРИЕВ С НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Изучена температура плавления композиционных суппозиторных основ, представляющих собой сплавы кондитерского жира с поверхностно-активными веществами, такими как эмульгатор № 1, Т-2, натрия лаурилсульфат, фосфатидный концентрат. Установлено, что данные поверхностно активные вещества в типичных концентрациях понижают температуру плавления исходного кондитерского жира. Исследовано влияние ряда нестероидных противовоспалительных средств (ортофен, анальгин, парацетамол, напроксен, ацетилсалициловая кислота, натрия салицилат) на температуру плавления вышеуказанных основ. Установлено, что введение данных нестероидных противовоспалительных средств в липофильные основы по типу суспензии изменяло температуру плавления базиса на 0,5 – 3 °С в зависимости от природы лекарственного и вспомогательного вещества. Температура плавления всех исследованных суппозиторий соответствовала фармакопейным требованиям и не превышала 37 °С. Определено время полной деформации (ВПД) суппозиторий, которое составило 2 – 11 мин в зависимости от вида основы и не превысило фармакопейного предела. Сравнительный анализ 2 величин показал, что значение ВПД достаточно широко варьировало, но не имело четкой зависимости от температуры плавления в изученных пределах. Полученные данные могут быть использованы научными лабораториями при выборе оптимальной основы для производства суппозиторий, а также выработке единого подхода к оценке качества суппозиторий.

Ключевые слова: суппозитории с нестероидными противовоспалительными средствами, температура плавления, время полной деформации.

Разработка суппозиторий тесно связана с выбором рациональной основы как носителя лекарственных веществ. Суппозиторные основы обеспечивают определенную массу, размер и консистентные свойства данной лекарственной формы. Кроме того, природа и количество вспомогательных веществ являются существенным фармацевтическим фактором, оказывающим влияние на биодоступность лекарственных средств из суппозиторий [1 – 3].

Целью настоящей работы является поиск оптимальных основ (в том числе отечественных аналогов) для суппозиторий с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), такими как ортофен, анальгин, парацетамол, напроксен, ацетилсалициловая кислота (АСК), натрия салицилат. Необходимо также определение соответствия полученных суппозиторий фармакопейным требованиям по температуре плавления и времени полной деформации.

Согласно ГФ XI изд. температура плавления суппозиторий, изготовленных на липофильной основе, не должна превышать 37 °С [4]. Однако в литературе отсутствуют сведения о данном показателе для липофильных композиций, традиционно используемых в качестве суппозиторных основ — сплавов кондитерского жира с различными поверхностно активными веществами (ПАВ); а также о влиянии на него НПВС. По этой причине представляет интерес определение температуры плавления обозначенных композиций, а также ее зависимость от процентного содержания эмульгаторов.

Как известно, жиры являются смесью различных глицеридов и не имеют четкой температуры плавления [5]. В литературных источниках и нормативной документации обычно указывается интервал температур начала и конца плавления или более узкий температурный интервал только конца плавления, когда жир полностью просветляется, увеличивается в объеме или падает каплями [6]. Величина данного показателя зависит от метода определения.

В настоящей работе использован фармакопейный метод определения температуры плавления жиров (2а) на приборе ПТП с электрическим обогревом [6]. Проводились 3 параллельных опыта, расхождение результатов отдельных определений составляло 1 – 2 °С.

При проведении исследований определяли температуру начала и конца плавления, а также рассчитывали среднюю величину данного показателя и пользовались ею для сравнения объектов.

В эксперименте определяли температуру плавления ряда композиционных основ: сплавов кондитерского жира (КЖ) с эмульгаторами № 1 (эм. № 1), Т-2 (эм. Т-2), натрия лаурилсульфатом (НЛС), фосфатидным концентратом (ФК) в типичных концентрациях. Статистически обработанные результаты представлены в табл. 1.

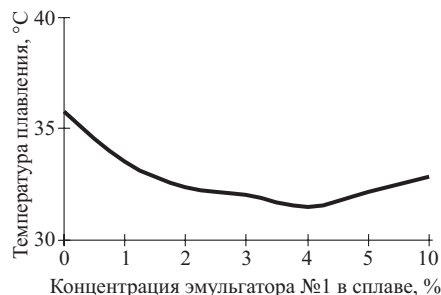
Анализируя полученные данные, следует отметить, что композиционные составы имели более низкую температуру плавления по сравнению с температурой плавления исходного КЖ.

Таблица 1
Температура плавления композиционных основ

Основа	Температура, °С		
	начала плавления	конца плавления	средняя
КЖ + 5 % эм. № 1	30,33 ± 1,43	34,00 ± 0,00	32,17
КЖ + 1 % НЛС	31,67 ± 1,43	35,33 ± 1,43	33,50
КЖ + 5 % эм. Т-2	31,00 ± 2,48	34,67 ± 2,87	32,83
КЖ + 0,5 % ФК	30,67 ± 1,43	34,33 ± 1,43	32,50
КЖ	32,50 ± 1,24	39,00 ± 2,48	35,75

Снижение температуры плавления также установлено в отношении липофильных композиций, не содержащих ПАВ, в частности, для сплавов масла какао с гидрогенизированным жиром марки “Энконд”. Варьируя количественное соотношение компонентов в данной системе от 10 до 90 %, установили, что температура плавления смесей находилась в интервале 28,17 – 29,83 °С, в то время как каждый из исходных компонентов характеризовался средней температурой плавления 32,40 °С.

Известно, что на процесс высвобождения лекарственных веществ из суппозитория влияет не только вид используемого ПАВ, но и его концентрация [1]. Учитывая, что изменение концентрации ПАВ может отразиться на температуре плавления суппозиторной основы, определяли зависимость данного показателя от процентного содержания в сплаве с КЖ эмульгаторов № 1, Т-2, НЛС, ФК. На рисунке приведена искомая зависимость для сплавов КЖ с эмульгатором № 1. Результаты определений свидетельствуют о незначительном колебании температуры плавления смесей в пределах 33,50 – 32,80 °С при увеличении содержания эмульгатора № 1 в сплаве от 1 до 10 %. Подобная картина наблюдалась и при исследовании сплавов с другими поверхностно активными веществами. Так, изменение концентрации натрия лаурилсульфата в сплавах с КЖ от 0,2 до 5 % приводило к незначительным колебаниям исследуемого показателя в пределах 32,67 – 33,50 °С. Варьирование содержания фосфатидного концентрата от 0,1 до 1 % слабо отражалось на температуре плавления композиций, которая колебалась от 32,00 до 33,50 °С. Изменение концентрации



Зависимость температуры плавления смесей кондитерского жира с эмульгатором № 1 в зависимости от его концентрации

эмульгатора Т-2 в пределах от 1 до 5 % незначительно влияло на температуру плавления смесей (32,00 – 33,83 °С); только при увеличении его содержания до 10 % она возросла до 35,17 °С, т.е. возвращалась к исходной температуре плавления самого кондитерского жира.

Так как лекарственные вещества могут изменять исходную температуру плавления суппозиторной основы, актуальным является исследование влияния НПВС на данный показатель.

Нами были изготовлены суппозитории с НПВС на композиционных основах, а также на известных импортных основах: масло какао и Витепсол Н-15. Была определена температура плавления свечей и установлено, что введение по типу суспензии в суппозиторные основы нижеперечисленных НПВС изменяло температуру плавления базиса как к большему, так и к меньшему значению на 0,5 – 3,0 °С (табл. 2).

Анализ табличных данных показывает, что средние температуры плавления изученных суппозиториев широко варьируют от 31,00 до 36,33 °С, но соответствуют требованиям ГФ XI. Изменение температуры плавления основы носит непрогнозируемый индивидуальный характер, зависящий от природы базиса и НПВС.

При стандартизации суппозиториев, изготовленных на липофильных основах, также определяют время полной деформации. Данный интегративный показатель используется для характеристики структурно-механических свойств суппозиториев и прогноза биодоступности лекарственных веществ. Он зависит как от

Таблица 2
Температура плавления суппозиториев НПВС

Основа	Средняя температура плавления суппозиториев, °С					
	ортофена (2,5 %)	анальгина (10 %)	парацетамола (10 %)	напроксена (10 %)	АСК (12,5 %)	натрия салицилата (12,5 %)
Масло какао	32,83	33,00	33,67	34,81	33,50	31,90
КЖ	33,00	36,33	35,17	32,33	32,90	32,40
КЖ + 5 % эм. № 1	34,83	31,00	31,50	33,54	-(*)	34,40
КЖ + 1 % НЛС	33,50	32,33	33,83	33,05	31,90	34,20
КЖ + 5 % эм. Т-2	31,83	34,33	34,33	33,37	32,50	33,40
КЖ + 0,5 % ФК	33,17	35,83	31,50	31,33	31,30	32,20
Витепсол Н-15	34,50	34,70	32,80	32,20	33,50	33,20

* суппозитории не получены в связи с их высокой хрупкостью.

Время полной деформации суппозитория НПВС

Основа	ВПД суппозитория, с					
	ортофена (2,5 %)	анальгина (10 %)	парацетамола (10 %)	напроксена (10 %)	АСК (12,5 %)	натрия салицилата (12,5 %)
Масло какао	206	132	285	167	236	123
КЖ	319	270	328	364	351	219
КЖ + 5 % эм. № 1	206	195	317	182	-	253
КЖ + 1 % НЛС	318	201	225	290	276	256
КЖ + 5 % эм. Т-2	263	230	606	335	315	231
КЖ + 0,5 % ФК	231	195	262	354	183	235
Витепсол Н-15	315	205	239	259	221	168

количества и физико-химических свойств суппозиторной основы, так и природы лекарственных веществ, технологии суппозитория, условий определения и т.д. [1].

Изучение времени полной деформации (ВПД) суппозитория НПВС проводили по методике ГФ XI [4]. Число параллельных определений равнялось 3. Результаты статистически обработаны и представлены в табл. 3. Относительная ошибка определения варьировала от 10 до 20 %.

ВПД всех исследованных суппозитория НПВС находилось в пределах 123 – 606 с (2 – 11 мин), что соответствует требованиям ГФ XI (не более 15 мин).

Сопоставляя оба показателя качества суппозитория НПВС, изготовленных на липофильных основах, можно сделать вывод, что значение ВПД варьируется в достаточно широких пределах, но не имеет четкой зависимости от температуры плавления в изученных пределах.

Использование эвтектических сплавов в качестве суппозиторных основ позволило сделать вывод о том, что только существенное снижение температуры плавления суппозитория (порядка 6 – 8 °С) относительно температуры тела явно отражается на величине времени полной деформации, которая при этом уменьшается и составляет 2 – 3 мин. Так, суппозитории ортофена, изготовленные на основе композиции масло какао — “Энконд” в соотношении 1:1 имели температуру плавления 27,2 °С и ВПД — 149 с. Снижение ВПД приводило к активной дезинтеграции суппозитория и быстрому высвобождению лекарственных веществ из них.

Следует отметить, что нижний температурный предел плавления суппозитория не регламентирован. Однако уменьшение температуры плавления суппозитория до 27 – 30 °С может затруднить их изготовление, хранение и использование.

Таким образом, определена температура плавления ряда композиционных липофильных основ, которая имела более низкие значения по сравнению с температурой плавления исходных компонентов. Установлено, что введение ортофена, анальгина, парацетамола, напроксена, ацетилсалициловой кислоты, натрия салицилата в липофильные основы по типу суспензии изменяло температуру плавления базиса на 0,5 – 3 °С. Изготовленные суппозитории соответствовали требованиям ГФ XI по показателям ВПД и температуры плавления.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Тенцова, А. А. Андерсон, С. П. Гладких и др., *Фармация*, № 4, 5 – 8 (1977).
2. Н. Г. Козлова, Е. Е. Замараева, Л. И. Драник, *Фармация*, № 6, 80 – 83 (1992).
3. В. А. Головкин, А. Т. Андреева, Б. В. Курмаз и др., *Матер. II Всесоюз. съезда фармацевтов*, Рига (1977), сс. 29 – 30.
4. *ГФ СССР*, XI изд., вып. 2, Медицина, Москва (1990), сс. 151 – 153.
5. И. Л. Кнукенц, *Химическая энциклопедия*, Т. 2, Советская энциклопедия, Москва (1990), сс. 304 – 310.
6. *ГФ СССР*, XI изд., вып. 1, Медицина, Москва (1987), сс. 16 – 20.

Поступила 12.11.08

MELTING TEMPERATURE AND SOFTENING TIME OF SUPPOSITORIES CONTAINING NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

T. V. Orlova and T. A. Pankrusheva

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

The melting temperature of lipophilic base mixtures for suppositories comprising hard fats with various surfactant agents including emulsifying cetostearyl alcohol type B (1 – 10%), emulsifier T-2 (1 – 5%), sodium lauryl sulfate (0.2 – 5%), and phospholipid concentrate (0.1 – 1%) has been investigated. It is established that these surfactants added in the indicated concentrations lead to depression of the melting temperature of hard fat. The introduction of suspended nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as diclofenac sodium, metamizole sodium, paracetamol, naproxen, aspirin, and sodium salicylate to the above-mentioned mixtures changed their melting temperatures within 0.5 – 3 °С. The melting temperatures of investigated suppositories fell within 31.0 – 36,3 °С, thus obeying the pharmacopoeial requirements. The softening time of anti-inflammatory suppositories varied within 2 – 11 min, depending on the particular types of components. A comparative analysis of the variation of melting temperature and softening time of NSAID suppositories showed no clear correlation between the two parameters in the indicated limits. Reported data can be used for selecting optimum bases for suppositories and developing common approach to the evaluation of quality and performance characteristics of suppositories.

Key words: Suppositories with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), melting temperature, softening time