



Д. М. Романина, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская, И. Л. Кечин

Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозиторий с празиквантелом

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова:
празиквантел, суппозитории,
демодекоз, поверхностно-активные
вещества, высвобождаемость.

Акнеподобные дерматозы (розацеа, периоральный дерматит, себорейный дерматит и другие) остаются одной из актуальнейших проблем дерматологии. Празиквантел – вещество, проявляющее антипаразитарный эффект в отношении трематод, цестод. Исследования отечественных учёных выявили наличие у празиквантела антидемодекозного эффекта. Использование мягких лекарственных форм для ректального применения с празиквантелом позволит повысить его эффективность и минимизировать риски возникновения нежелательных побочных реакций со стороны организма пациента.

Цель работы – изучение влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозиторий (основ-носителей и поверхностно-активных веществ), на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы празиквантела.

Материалы и методы. В качестве носителей для ректальной лекарственной формы празиквантела исследовали суппозиторные основы и поверхностно-активные вещества, широко применяющиеся в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в научной литературе. Суппозитории готовили методом выливания, концентрация ПАВ во всех опытах составляла 2% от массы суппозиторий, содержание празиквантела – 0,6 г в каждом суппозитории. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями.

При изготовлении суппозиторий празиквантел вводили в их состав по типу суспензии, тщательно измельчая лекарственное вещество с частью основы и дальнейшим добавлением полученной смеси ко всей расплавленной основе.

В качестве параметра оптимизации избрали высвобождение празиквантела как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение празиквантела из суппозиторий изучали методом равновесного диализа по Кривчинскому. Диализной средой с учётом растворимости празиквантела был выбран спирт этиловый. Концентрацию высвободившегося через 30 минут празиквантела устанавливали спектрофотометрически.

Результаты. Вид основы-носителя и вид ПАВ статистически значимо влияют на высвобождаемость празиквантела из суппозиторий.

Наиболее быстрое высвобождение празиквантела из суппозиторий ректальных обеспечивает носитель на заводской жировой основе в композиции с моноглицеридами дистиллированными.

Выводы. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение празиквантела из ректальных суппозиторий. Выявлено, что наибольшее влияние на высвобождение празиквантела из суппозиторий ректальных оказывает вид основы-носителя. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение празиквантела из суппозиторий ректальных обеспечивает композиция заводской жировой основы и моноглицеридов дистиллированных.

Вивчення впливу виду носія та поверхнево-активних речовин на біофармацевтичні властивості супозиторіїв із празиквантелом

Д. М. Романина, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская, И. Л. Кечин

Акнеподібні дерматози (розацеа, періоральний дерматит, себорейний дерматит тощо) залишаються однією з актуальних проблем дерматології. Празиквантел – речовина, що проявляє антипаразитарний ефект стосовно трематод, цестод. Дослідження вітчизняних учених виявили наявність у празиквантелі антидемодекозного ефекту. Використання м'яких лікарських форм для ректального застосування з празиквантелом дасть можливість підвищити його ефективність і мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій з боку організму пацієнта.

Мета роботи – вивчення впливу допоміжних речовин, що використовуються в технології виготовлення супозиторіїв (основ-носіїв і поверхнево-активних речовин) на біофармацевтичні властивості ректальної лікарської форми празиквантелу.

Матеріали та методи. Як носії для ректальної лікарської форми празиквантелу досліджували супозиторні основи та поверхнево-активні речовини, що широко застосовуються у промисловому та аптечному виробництві м'яких лікарських форм

й описані в науковій літературі. Супозиторії готували методом виливання, концентрація ПАР в усіх дослідах становила 2% від маси супозиторіїв, зміст празіквантелу – 0,6 г у кожному супозиторії. Дослідження здійснили за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями.

Під час виготовлення супозиторіїв празіквантел вводили до їхнього складу за типом суспензії, ретельно подрібнюючи лікарську речовину з частиною основи та наступним додаванням суміші, що одержали, до всієї розплавленої основи.

Параметром оптимізації обрали вивільнення празіквантелу як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення празіквантелу з супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу по Крувчинському. Діалізічним середовищем з урахуванням розчинності празіквантелу обраний спирт етиловий. Концентрацію празіквантелу, що вивільнився через 30 хвилин, встановлювали спектрофотометрично.

Результати. Вид основи-носія та вид ПАР статистично значущо впливають на вивільнення празіквантелу із супозиторіїв. Найшвидше вивільнення празіквантелу з супозиторіїв ректальних забезпечує носій на заводській жировій основі в композиції з моногліцеридами дистильованими.

Висновки. Встановили, що вид основи-носія та вид поверхнево-активних речовин чинять значущий вплив на вивільнення празіквантелу з ректальних супозиторіїв. Виявили, що найбільший вплив на вивільнення празіквантелу з супозиторіїв ректальних чинить вид основи-носія. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення празіквантелу із супозиторіїв ректальних забезпечує композиція заводської жирової основи та моногліцеридів дистильованих.

Ключові слова: празіквантел, супозиторії, демодекоз, поверхнево-активні речовини, вивільнення.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №3 (22). – С. 23–27

The study of base and surface-active substances influence on biopharmaceutical characteristics of suppository with praziquantel

D. M. Romanina, V. V. Gladyshev, G. P. Lisyanska, I. L. Kechin

Acne dermatoses (rosacea, perioral dermatitis, seborrheic dermatitis etc.) are one of the most actual problems in dermatology. Praziquantel is an antiparasitic medication effective towards trematodes, cestodes. Investigations developed by domestic scientists revealed antedemodosis activity of praziquantel. Use of semisolid dosage forms for rectal administration will allow to increase its efficacy and minimize the risks of adverse reactions.

The aim of this work is the study of influence of excipients (bases and surfactants) use in suppository manufacturing on the biopharmaceutical characteristics of praziquantel rectal dosage form.

Methods and results. As excipients for praziquantel rectal dosage form we have investigated suppository bases and surfactants, which are widely used in manufacturing and compounding of semisolid dosage forms and are described in literature. Suppositories were made by the fusion method. Concentration of surfactants in all compositions was 2%, praziquantel – 0,6 g on one suppository. Investigation was carried out by the 2-factors dispersive analysis with repeated observations.

Suppository compounding was carried out by the suspension type. After thorough pulverization of praziquantel, it was mixed with some part of the base and then obtained mixture was added to the all melted base.

As optimization parameter the praziquantel releasing was chosen as the first step of bioavailability investigation. Praziquantel releasing from suppository was studied by the equilibrium dialysis by Kruvchinsky. Ethyl alcohol was chosen as a dialysis medium considering the solubility of praziquantel. Concentration of released praziquantel after 30 minutes of the dialysis was determined by spectrophotometric analysis.

Conclusion. It has been established that the sort of the base and surfactant have significant influence on praziquantel releasing from rectal suppository. It has been revealed that sort of base has the greatest influence on praziquantel releasing from rectal suppository. Variance analysis has shown optimal praziquantel releasing from rectal suppository with composition of factory fatty base and distilled monoglycerides.

Key words: Praziquantel, Suppositories, Demodicosis, Surface-Active Agents, Releasing.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; №3 (22): 23–27

Акнеподобные дерматозы (розацеа, периоральный дерматит, себорейный дерматит и другие) остаются одной из актуальнейших проблем дерматологии. Одним из факторов, усугубляющих течение данной патологии и способствующих формированию её торпидных форм, является клещевая инвазия, вызываемая *Demodex folliculorum*. У таких пациентов наблюдается изменение микробного пейзажа кожи, а также достоверное увеличение у микроорганизмов количественных показателей генетических детерминант вирулентности [1].

Среди системных лекарственных средств, используемых при терапии акнеподобных дерматозов, осложнённых демодекозом, наиболее часто практической дерматологией используются препараты патогенетической терапии – производные имидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол и другие) [2].

Празиквантел – вещество, проявляющее антипаразитарный эффект в отношении трематод, цестод. Повышает проницаемость мембран клеток гельминтов для ионов кальция, что вызывает генерализованное сокращение мускулатуры паразитов, а также тормозит поступление глюкозы в клетки гельминтов. В результате этого в них снижается уровень гликогена и стимулируется высвобождение соединений молочной кислоты, что приводит к гибели паразита. Исследования, проведённые отечественными исследователями, выявили наличие у празиквантела антидемодекозного эффекта [3].

Терапия пациентов с демодекозной инвазией является длительным процессом, требующим приёма этиотропных лекарственных средств на протяжении шести и более месяцев. Рекомендованный курс перорального приёма празиквантела составляет до 3 дней, что свя-

зано с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта при более длительном назначении препарата [4].

Альтернативой пероральному использованию празиквантела является ректальный путь его введения, позволяющий за счёт повышения биодоступности лекарственной субстанции снизить дозу биологически активного вещества и минимизировать риски возникновения нежелательных побочных реакций со стороны организма пациента [5].

Свойства, стабильность, биологическая доступность и фармакотерапевтическая эффективность суппозиториев зависят от вида основы, природы других вспомогательных веществ, использованной технологии [6].

Цель работы

Изучение влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозиториев (основ-носителей и поверхностно-активных веществ) на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы празиквантела.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для ректальной лекарственной формы празиквантела исследовали суппозиторные основы и поверхностно-активные вещества, широко применяющиеся в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в научной литературе [7]. Суппозитории готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко-Креспи. Средняя масса суппозиториев на липофильных основах составила 1,45 г, а на полиэтиленоксидной – 1,65 г. Концентрация ПАВ во всех опытах – 2% от массы суппозиториев, содержание празиквантела – 0,6 г в каждом суппозитории. Исследование проводили

по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [8].

При изготовлении суппозиториев празиквантел вводили в их состав по типу суспензии, тщательно измельчая лекарственное вещество с частью основы и дальнейшим добавлением полученной смеси ко всей расплавленной основе.

В качестве параметра оптимизации выбрали высвобождение празиквантела как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение празиквантела из суппозиториев изучали методом равновесного диализа по Крувчиньскому [9] при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофановую полупроницаемую мембрану – плёнку «Купрофан» по ГОСТ 7730. Диализной средой с учётом растворимости празиквантела был выбран спирт этиловый. Концентрацию высвободившегося через 30 минут празиквантела устанавливали спектрофотометрически [10].

Результаты и их обсуждение

Матрица планирования эксперимента и результаты определения концентрации празиквантела в диализатах, высвободившегося из суппозиториев ректальных через 30 минут, представлены в *таблице 1*.

Обозначения изучаемых факторов:

A – суппозиторные основы: a_1 – твёрдый жир; a_2 – масло какао; a_3 – заводская жировая основа ЗЖО (сало растительное (жир гидрогенизированный) – 60%; парафин – 10%; масло какао – 30%); a_4 – смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1.

B – поверхностно-активные вещества: v_1 – эмульгатор № 1; v_2 – моноглицериды дистиллированные; v_3 – твин-80; v_4 – без эмульгатора.

В *таблице 2* представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Таблица 1

Матрица планирования и результаты определения концентрации (%) высвободившегося празиквантела из суппозиторных композиций (интервал 30 минут)

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАВ)				Сумма
	v_1	v_2	v_3	v_4	
a_1	1) 24,9	2) 14,5	3) 8,3	4) 35,3	259,4
	24,9	18,7	10,4	35,3	
	22,8	18,7	8,3	37,3	
	72,6	51,9	27,0	107,9	
a_2	5) 10,4	6) 37,3	7) 16,6	8) 16,6	269,8
	10,4	45,6	18,7	20,7	
	12,5	43,6	18,7	18,7	
	33,3	126,5	54,0	56,0	
a_3	9) 20,7	10) 68,5	11) 18,7	12) 24,9	412,8
	29,0	72,6	16,6	20,7	
	27,0	72,6	18,7	22,8	
	76,7	213,7	54,0	68,4	
a_4	13) 14,5	14) 12,5	15) 14,5	16) 18,7	189,0
	12,5	18,7	18,7	16,6	
	12,5	14,5	16,6	18,7	
	39,5	45,7	49,8	54,0	
Сумма	222,1	437,8	184,8	286,3	1131,0

Дисперсионный анализ результатов экспериментальных данных по определению высвобождения празиквантела из суппозиторных основ (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Сумма квадратов SS	Число степеней свободы f	Средний квадрат MS	F _{эсп.}	F _{табл.}
Фактор А	2201,25	3	733,75	139,48	2,9
Фактор В	3110,47	3	1036,82	196,82	2,9
АВ-взаимодействие	5268,7	9	585,41	111,13	2,23
Ошибка	167,07	32	5,22	-	
Общая сумма	37396,68	47	-	-	

Как следует из представленных данных, фактор А (вид основы) и фактор В (вид ПАВ) статистически значимо влияют на высвобождаемость празиквантела из суппозиториев ($F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$). При этом влияние вида поверхностно-активных веществ более значительно, чем вида основы-носителя. Также статистически значимо взаимодействие между этими фармацевтическими факторами. На основании полученных данных составлен ряд влияния изученных факторов на интенсивность высвобождения празиквантела из суппозиторных композиций: $V > A > A_x$.

Проверка различия средних результатов значимых факторов при помощи множественного рангового критерия Дункана [8] позволила построить следующие ряды предпочтительности:

По фактору А (вид основы-носителя)
 a_3 ЗЖО > a_2 масло какао > a_1 твердый жир > a_4 ПЭО основа.
 По фактору В (вид ПАВ)
 v_2 МГД > v_4 без ПАВ > v_1 эмульгатор № 1 > v_3 твин-80.

Таким образом, наиболее быстрое высвобождение празиквантела из суппозиториев ректальных обеспечивает носитель на заводской жировой основе в композиции с моноглицеридами дистиллированными.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение празиквантела из ректальных суппозиториев.

2. Выявлено, что наибольшее влияние на высвобождение празиквантела из суппозиториев ректальных оказывает вид основы-носителя.

3. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение празиквантела из суппозиториев ректальных обеспечивает композиция заводской жировой основы и моноглицеридов дистиллированных.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

1. Демодекоз как дерматологическая проблема / Н.Д. Хилькевич, М.В. Качук, А.П. Музыченко и др. // Военная медицина. – 2012. – №3. – С. 151–153.
2. Коган Б.Г. Современные подходы в комплексном лечении пациентов с демодикозом и розовыми угрями / Б.Г. Коган, Д.Я. Головченко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія : вид. для лікаря-практика. – 2011. – №1. – С. 38–43.
3. Сулим А.Г. Празиквантел у лікуванні хворих на розацеа, демодикоз та періоральний дерматит / А.Г. Сулим // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2010. – №1. – С. 158–161.
4. Вивчення гострої токсичності празиквантелу за різних шляхів введення / І.Л. Кечин, Д.М. Романина, В.В. Гладышев, А.Д. Дюдюк // Фармацевтичний журнал. – 2015. – №6. – С. 91–95.
5. Орлова Т.В. Современные ректальные, вагинальные и уретральные лекарственные формы / Т.В. Орлова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2014. – №1. – С. 126–133.
6. Обоснование состава и биофармацевтические исследования суппозиториев, содержащих кислоту глутаминовую и экстракт прополиса / Е.В. Симонян, Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №11(182). – Т. 26. – С. 255–257.
7. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиториев / Л.К. Кучина,

В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – Вып. 27. – №18(189). – С. 234–237.

8. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.
9. Розробка й біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з амлодіпіном / Ал Зедан Фаді, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, І.Л. Кечин // Медична хімія. – 2011. – Т. 13. – №2(47). – С. 72–75.
10. Кількісне визначення празиквантелу в лікарській формі спектрофотометричним методом / Ю.В. Монайкіна, С.О. Васюк, Д.М. Романина, І.О. Пухальська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №1(14). – С. 62–64.

References

1. Khilkevich, M. D., Kachuk, M. V., Muzichenko, A. P., Kruk, N. V., Vetohina, E. L. (2012). Demodekoz kak dermatologicheskaya problema [Demodicosis as a dermatological problem]. *Voennaya medicina*, 3, 151–153. [in Belarus].
2. Kogan, B. G., & Golovchenko, D. Ya. (2011). Sovremennye podkhody v kompleksnom lechenii pacientov s demodikozom i rozovymi ugryami [Modern approaches in treatment of patients with demodex and pink acne]. *Klinichna imunologhiia. Alerholohia. Infektolohiia: vudannia dlia likaria-praktyka*, 1, 38–43. [in Ukrainian].

- Sulym, A. G. (2010). Prazykvantel u likuvanni khvorykh na rozatsea, demodykoz ta perioralni dermatyt [Praziquantel to treat Rosacea, perioral dermatitis and demodicosis]. *Visnyk Sumskoho derzhavnoho universytetu. Seriya Medytsyna*, 1, 158–161. [in Ukrainian].
- Kechyn, I. L., Romanina, D. M., Hladyshev, V. V., & Diudiun, A. D. (2015). Vyvchennia hostroi toksychnosti prazykvantelu za riznykh shliakhiv vvedennia [Study of acute toxicity of praziquantel for different routes of administration]. *Farmatsevtychnyi zhurnal*, 6, 91–95. [in Ukrainian].
- Orlova, T. V. (2014). Sovremennye rekta'lynye, vaginal'nye i uretral'nye lekarstvennye formy [Modern rectal, vaginal and urethral medicinal forms] (2014). *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmatsiya*, 1, 126–133. [in Russian].
- Simonyan, E. V., Shikova, Yu. V., Likhoded, V. A., Ushkova, V. A., Nozhkina, N. N., Klimantova, M. S., & Yumaguzhina, A. T. (2014). Obosnovanie sostava i biofarmaceuticheskie issledovaniya suppozitoriev, sodержashchikh kislotu glutaminovuyu i e'kstrakt propolisa [Rationale composition biopharmaceutical research and suppositories containing glutamic acid and propolis extract]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmacia*, 11, 255–257. [in Russian].
- Kuchina, L. K., Gladyshev, V. V., Kechin, I. L., & Pukhal'skaya, I. A. (2014). Vliyanie vspomogatel'nykh veshchestv na vysvobogdaemost' diltiazema iz rektal'nykh suppositoriev [Effect of Adjuvants on the releasability of diltiazem rectal suppository]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmacia*, 18, 234–237. [in Russian].
- Hroshovi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., et al. (2008). *Matematychni planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning experiment in scientific research in pharmacy]* Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- Fadi, Al Zedan, Hladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Kechyn, I. L. (2011). Rozrobka i biofarmatsevtychni doslidzhennia supozytoryiv z amlodypinom [Development and biopharmaceutical studies of suppositories with amlodipine]. *Medychna khimiia*, 2, 72–75. [in Ukrainian].
- Monaikina, Yu. V., Vasiuk, S. O., Romanina, D. M., & Pukhalska, I. A. (2014). Killisne vyznachennia prazykvantelu v likarskii formi spektrofotometrychnym metodom [Assay praziquantel in the dosage form by spectrophotometric method]. *Aktualni pytannia farmatsevtychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1, 62–64. [in Ukrainian].

Сведения об авторах:

Романина Д. М., ассистент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: gladishevvv@gmail.com.

Лисянская А. П., канд. фарм. наук, ассистент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.

Кечин И. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.

Відомості про авторів:

Романіна Д. М., асистент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, E-mail: gladishevvv@gmail.com.

Лисянська А. П., канд. фарм. наук, асистент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

Кечин І. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет.

Information about authors:

Romanina D. M., Teaching Assistant, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University.

Gladishev V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: gladishevvv@gmail.com.

Lisyanskaya A. P., Ph.D., Teaching Assistant, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University.

Kechin I. L., Dr.hab., Associate Professor, Department of Internal Diseases No. 1, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 05.09.2016 р.