

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИБУПРОФЕНА ИЗ ГЕЛЕЙ

Хеттуш Иман, Зубченко Т.Н.

*Национальный фармацевтический университет. Харьков, Украина
кафедра аптечной технологии*

Ключевые слова: гели, ибупрофен, высвобождение, гидрофильные растворители.

Резюме: *проведены биофармацевтические исследования по изучению влияния гидрофильных растворителей на высвобождение ибупрофена из гелевой основы. Степень высвобождения ибупрофена из гелей оценивали методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. По результатам проведенных исследований для растворения ибупрофена были выбраны гидрофильные растворители этанол и N-метилпирролидон.*

Resume: *Biopharmaceutical research was held on the effect of hydrophilic solvents to release ibuprofen gel base. The release ibuprofen degrees from the gels was assessed by equilibrium dialysis through a semipermeable membrane. The results of the research for the dissolution of ibuprofen were selected hydrophilic solvents ethanol and N-methylpyrrolidone.*

Актуальность. Создание лекарственных форм для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, обладающих минимальными побочными эффектами, проблема, которую необходимо решить фармакологам и технологам при разработке лекарственных препаратов. Так, нежелательное действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на организм резко ограничивается, если эти лекарственные формы (ЛФ) применяются локально в виде гелей. Трансдермальное проникновение препарата, содержащего НПВП, способствует накоплению терапевтических концентраций в «тканях-мишенях» и, в отличие, от системного лечения, позволяет избежать высоких концентраций ЛВ в плазме крови, а также предотвратить нежелательные побочные реакции НПВП [3, 4, 5]. Учитывая высокую эффективность местного лечения, гели являются перспективной лекарственной формой для наружного применения.

Цель: изучение влияния гидрофильных растворителей на высвобождение ибупрофена из геля.

Задачи: 1. Провести биофармацевтические исследования по изучению влияния гидрофильных растворителей на увеличение растворимости ибупрофена и обеспечение условий для его высвобождения из основы геля. 2. Изучить кинетику высвобождения ибупрофена методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану.

Материалы и методы. Разработка состава геля ибупрофена предусматривает подбор растворителя, для введения лекарственного вещества в гель в растворенном состоянии. Одной из задач получения геля с ибупрофеном являлся подбор оптимального растворителя, с одной стороны, позволяющий растворить лекарственное вещество, а с другой – не ухудшать процесс гелеобразования и создать условия для перехода ибупрофена из раствора в гель. Однако ибупрофен не растворим в воде, и при введении его в гель выпадает в осадок. Оценка растворимости ибупрофена в чистых растворителях показала, что ибупрофен растворим в гидрофильных растворителях: этаноле, диметилсульфоксиде и N-метилпирролидоне. Исходя из этого, субстанцию

ибупрофена можно ввести в состав лекарственной формы по типу «суспензии», или в растворе гидрофильных растворителей. Изучение влияния гидрофильных растворителей на кинетику высвобождения ибупрофена из лекарственной формы, проводили биофармацевтическими исследованиями. Рациональное количество этанола для растворения ибупрофена определяли экспериментально. Оценку кинетики высвобождения ибупрофена из геля определяли методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану «in vitro» по степени его диффузии в физиологический раствор. В качестве объектов исследования использовались экспериментальные образцы геля ибупрофена, изготовленные в условиях лаборатории, отличающиеся содержанием гидрофильных растворителей, используемых для растворения ибупрофена. Объектами исследования стали образцы геля, в состав которых вводили ибупрофен по типу «суспензии», раствор ибупрофена в этаноле в различных соотношениях (таблица 1., рис.1)., образцы с дополнительным введением в состав основы димексида (ДМСО) и N-метилпирролидона от 1% до 5 %.

Таблица 1. Модельные образцы геля для изучения кинетики высвобождения ибупрофена

№ образца	Соотношение ингредиентов при растворении ибупрофена
1	ибупрофен (вводили по типу «суспензии»)
2	ибупрофен : этанол (1 : 1)
3	ибупрофен : этанол (1 : 2)
4	ибупрофен : этанол (1 : 3)
5	ибупрофен : этанол (1 : 4)

Навеску геля в количестве 10,0 г равномерным слоем наносили на поверхность мембраны. Внутренний цилиндр вместе с образцом помещали в камеру для диализа, в которую предварительно добавляли физиологический раствор (объем 200 мл). Пробы диализата объемом 5 мл отбирали с помощью пипетки, проводили анализ через равные промежутки времени, добавляя каждый раз в камеру такой же объем чистого физиологического раствора, с последующим определением количества ибупрофена, что высвобождается из данного образца по методике ГФ Украины [2] спектрофотометрическим методом. Опыты проводили при температуре $37 \pm 0,5$ °С, с помощью термостатирования диализаторов в термостате ТС-80-М-2.

Результаты и их обсуждение. Результаты оценки кинетики высвобождения ибупрофена из геля в зависимости от содержания этанола приведены на рис.1.

Полученные результаты свидетельствуют, что образец препарата на гелевой основе, изготовленный с добавлением раствора ибупрофена в этаноле по внешнему виду был однороден.

Степень высвобождения ибупрофена по сравнению с введением его по типу «суспензии» значительно увеличивалась. При растворении ибупрофена в соотношении 1: 1 и 1: 2 степень высвобождения его увеличивается на 10-15%, однако при этом наблюдается выпадение кристаллов ибупрофена. Увеличение количества этанола влияет на растворение ибупрофена и дает положительный результат, но введение растворителя в количестве более 20 % приводит к разжижению основы геля. Полученные данные показывают преимущество введения ибупрофена в основу геля в виде этанольного раствора в соотношении (1: 3: 1: 4) по сравнению с суспензи-

онным путем введения. Степень высвобождения при этом достигает 60 %, однако для эффективного лечения этого недостаточно.

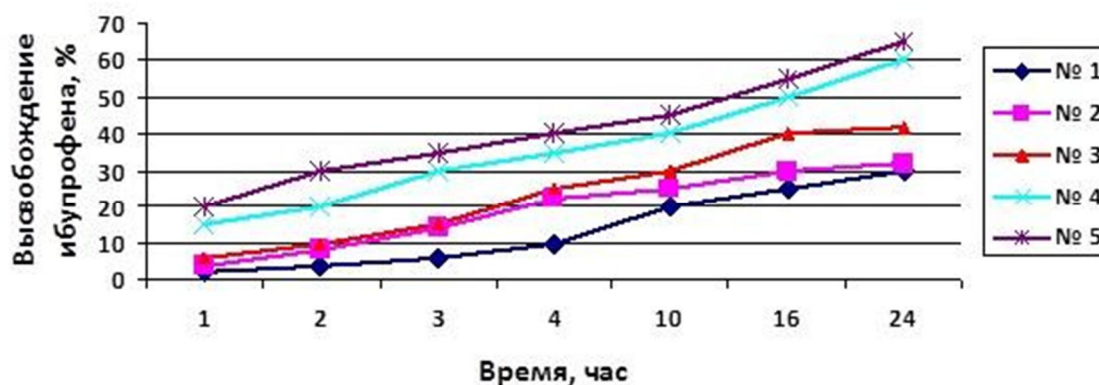


Рис. 1 - Кинетические профили высвобождения ибупрофена из 5 % гелей

Для повышения биодоступности действующего вещества, увеличение его концентрации в зоне воспаления и усиления, соответственно, терапевтического эффекта препарата, нами были проведены исследования по созданию трансдермальной композиции.

По литературным данным повышения растворимости может быть обусловлено тремя параметрами: неполярна молекулярная дисперсия, полярный тип химической связи и водородная связь. Был определен анализ трехкомпонентных функций растворения параметрами растворимости Хансена [1].

Сравнение параметров растворимости Хансена для ДМСО и N-метилпирролидона показало, что N-метилпирролидон в качестве растворителя лекарственных веществ, сопоставим с ДМСО. N-метилпирролидон - сильный акцептор протонов, образует комплексы со многими химическими соединениями - донорами водорода. Образование таких связей с водой, частично, обеспечивает перемещение лекарственного средства через поры кожи в медицинских препаратах трансдермального применения [1, 3]. Он мало токсичен, что способствует его широкому применению в различных наружных трансдермальных ЛФ; стабилен в пределах рН от 1,5 до 11,0; хорошо всасывается при дермальном применении. Следует отметить, что только небольшие его количества усваиваются, потому тканями, значительный процент принятой дозы выводится с мочой в течении 24 часов.

Для определения рационального количества гидрофильных растворителей-носителей действующих веществ, было продолжено исследование образцов геля с различным содержанием N-метилпирролидон и ДМСО. Как видно из результатов, полученных при проведении эксперимента, приведенных на рис. 2. Введение N-метилпирролидон и ДМСО в количестве от 1,0 до 6,0 % способствует улучшению высвобождения ибупрофена из геля. Как видно, оба растворителя показывают сравнимые результаты. Рациональным является содержание N-метилпирролидона и ДМСО в количестве 5 %, что способствует высвобождению ибупрофена в пределах до 95%.

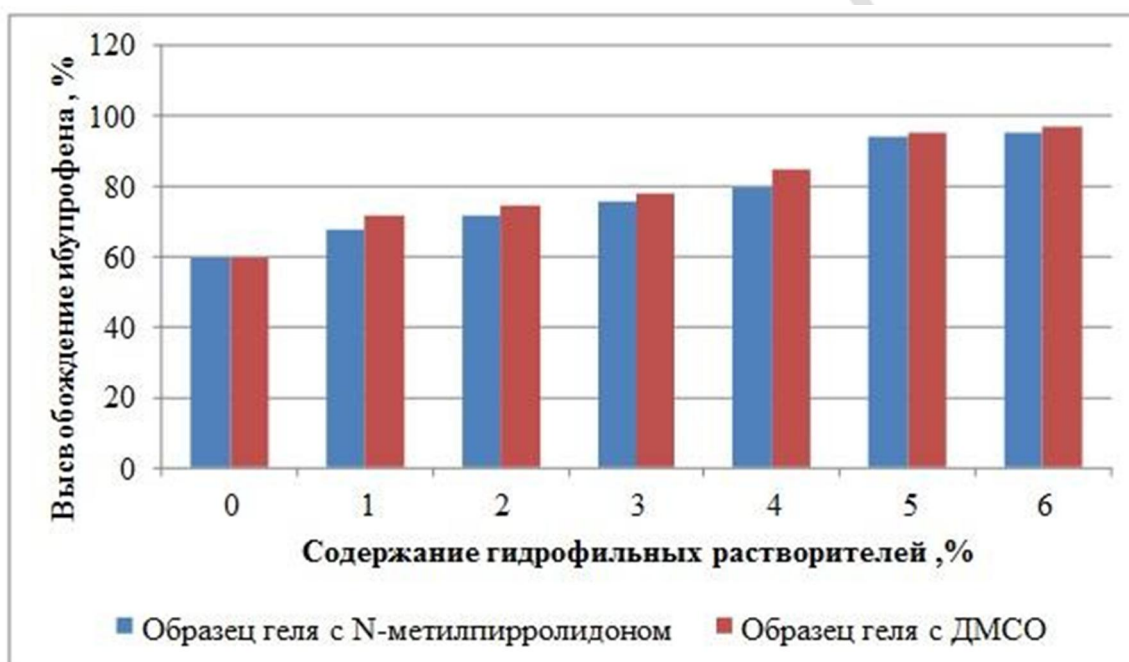


Рис. 2 - Влияние гидрофильных растворителей на высвобождение ибупрофена

Дальнейшее увеличение содержания растворителей нецелесообразно, однако N-метилпирролидон по сравнению с ДМСО менее токсичен и хорошо переносится больными [1, 5]. Поэтому для дальнейших исследований был выбран N-метилпирролидон.

Выводы: 1. Биофармацевтические исследования гелей ибупрофена методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану показывают влияние гидрофильных растворителей на кинетику высвобождения ибупрофена.

2. Введение ибупрофена в состав геля в растворе гидрофильных растворителей способствует повышению скорости и степени высвобождения действующего вещества, увеличивая, таким образом, его фармацевтическую доступность. Это имеет особое значение для ЛФ трансдермального действия.

Литература

1. Вязкость и термодинамика вязкого течения системы вода – N-метилпирролидон / Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, А. П. Красноперова и др. // Вісник Харківського національного університету. – 2009. – Вип. 17 (40). – Хімія. – № 870. – С. 199 – 207.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 4. – Х. : РІРЕГ, 2011. – 540 с.
3. Міщенко, І. О. Вивчення впливу гідрофільних розчинників на швидкість вивільнення ібупрофену з крему хондропротекторної дії / І. О. Міщенко, О. І. Тихонов // Вісник фармації. – 2011. – № 4 (68) – С. 20 – 23.
4. Цветкова, Е. С. Терапия остеоартроза: возможности применения ингибиторов циклооксигеназы-2 / Е. С. Цветкова, Е. Ю. Панасюк, О. В. Рубцов // Участковый терапевт. – 2010. – № 5. – С. 9.
5. Чадаев, В. Е. Влияние димексида на функциональные характеристики тестикулярной ткани кроликов / В. Е. Чадаев // Проблемы криобиологии. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 56 – 62.