

УДК 615.454.2

## КОМПЛЕКСНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОБОСНОВАНИЮ ВЫБОРА ОСНОВЫ ДЛЯ СУППОЗИТОРИЕВ С МЕТФОРМИНОМ

**Провоторова Светлана Ильинична**

канд. фарм. наук

**Веретенникова Мария Александровна**

ассистент

**Сливкин Алексей Иванович**

д-р фарм. наук

Воронежский государственный университет, Воронеж

*author@apriori-journal.ru*

**Аннотация.** Представлены результаты выбора суппозиторной основы на основании комплекса исследований, включающих в себя как использование метода экспертных оценок, определение структурно-механических свойств разрабатываемых суппозиторий, так и проведение биофармацевтических испытаний *in vitro*. На основании проведённых экспериментальных исследований установлено, что оптимальной основой для суппозиторий с метформином является витепсол Н-15.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; метформин; суппозитории; суппозиторные основы; витепсол Н-15; биофармацевтические исследования; структурно-механические свойства.

# THE COMPLEX RESEARCH BY THE CHOICE OF BASIS FOR SUPPOSITORIES WITH METFORMIN

**Provotorova Svetlana Ilyinichna**

candidate of pharmaceutical science

**Veretennikova Maria Alexandrovna**

assistant

**Slivkin Alexey Ivanovich**

doctor of pharmaceutical science

Voronezh State University, Voronezh

**Abstract.** The results by the choice of basis for suppository were studied by the complex research, including the use of the method of expert estimates, definition of structural and mechanical properties of the suppositories and biopharmaceutical tests in vitro. Based on the experimental studies was found, that the optimal basis for suppositories with metformin is witepsol H-15.

**Key words:** type 2 diabetes; metformin; suppositories; basis of suppository; witepsol H-15; biopharmaceutical studies; structurally-mechanical properties.

В настоящее время возрастает число населения, страдающим сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Решение этой проблемы связано с разработкой лекарственных форм улучшающих качество жизни пациентов, обеспечивающих безопасную и эффективную терапию.

Актуальность данных исследований в первую очередь связана с созданием качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств – что является основной задачей фармации, в условиях совре-

менного развития экономики. Метформин, представитель группы бигуанидов, широко используется для лечения и профилактики сахарного диабета 2го типа, в медицинской практике представлен пока только в виде пероральных лекарственных форм, насчитывающих около 100 наименований препаратов на его основе, что послужило поводом для разработки более рациональной лекарственной формы – ректальных суппозиторияев.

Использование ректальных лекарственных форм позволяет повысить биодоступность лекарственных веществ, а, следовательно, и возможность уменьшить их дозировку в лекарственной форме при сохранении полноценного фармакологического действия [5; 7; 8].

Использование метода экспертных оценок является информативным и позволяет проводить ранжирование данных [4; 6], в ходе чего установлено, что для лекарственной формы – суппозиторияев с метформином оптимальной основой является витепсол.

В виду то что, суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения, были определены структурно-механические свойства выбранных основ (температура плавления, температура затвердевания, твёрдость, время полной деформации), согласно нормативной документации [1-3]. При разработке суппозиторияев были использованы следующие основы:

- гидрофильные: сплавы ПЭГ 1500:400 (8:2); ПЭГ 1500:400 (9:1); ПЭГ 1500:400 (7:3);
- дифильные: ПЭГ 1500:400 (9:1) + твердый жир 10 % + эмульгатор Т-2;
- липофильные: жировая основа (масло какао: гидрированное подсолнечное масло: парафин (3:6:1)); ГХМ-3Т (сплав гидрированного масла хлопкового с 3 % эмульгатора Т-2); ГХМ-5Т (сплав гидрированного хлопкового масла с 5 % эмульгатора Т-2); масло какао; витепсол Н-15.

Результаты определения структурно-механических свойств разрабатываемых суппозиторияев представлены в таблице 1.

**Результаты определения структурно-механических свойств  
разрабатываемых суппозиториев**

Название	Температура плавления, °С	Температура затвердевания, °С	Время полной деформации (мин)	Твердость, кг/суппозиторий
Витепсол	33,5	30,7	6,4	4,2
Масло какао	34,8	27,2	5,8	2,6
ГХМ-5Т	37,6	30,4	5,9	5,7
ГХМ-3Т	37,4	30,3	5,7	5,6
Жировая основа	37,2	29,7	9,8	5,2
Дифильная основа	41,4	37,1	55,0	5,2
ПЭГ 1500:400 (7:3)	73,6	40,9	31,1	8,1
ПЭГ 1500:400 (9:1)	44,3	40,7	31,3	8,2
ПЭГ 1500:400 (8:2)	43,9	40,9	31,4	8,0

Полученные результаты показателей структурно-механических свойств суппозиторных основ являются необходимыми для дальнейшего эксперимента в разработке суппозиториев с метформинном.

Выбор оптимальной основы для суппозиториев с метформинном осуществляли в опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану (диализ по Кривчинскому).

В качестве полупроницаемой мембраны была использована целлофановая, в качестве диализной среды – вода очищенная и буферный раствор со значением рН, близким к физиологическим нормам (рН 6,8-7,2). Отбор проб осуществляли каждые 15 минут. Для определения содержания метформина использовали спектрофотометрический

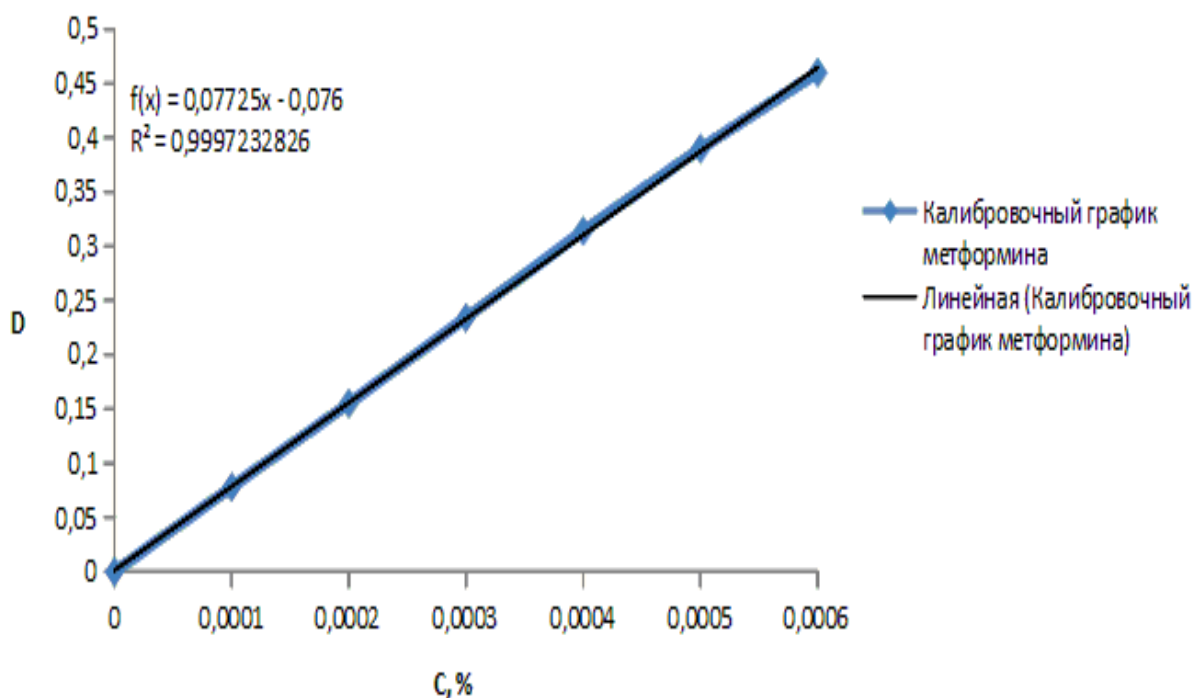
метод в УФ-области ( $235 \pm 2$  нм), для чего предварительно нами был рассчитан удельный показатель поглощения и построен калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации метформина. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Расчет удельного показателя поглощения метформина**

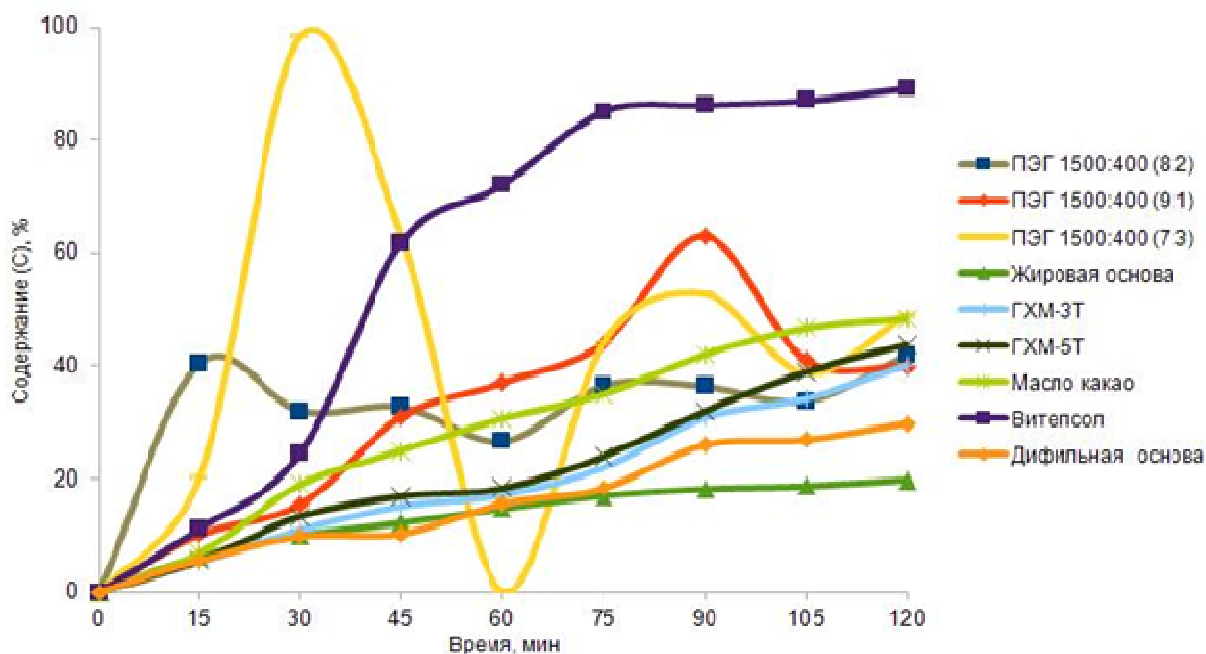
Оптическая плотность	C, %	E 1%/1см	Метрологические характеристики
0,078	0,0001	780,0	$X = 781,13$ $S^2 = 3,4$ $S = 1,84$ $S_x = 0,75$ $A = 781,13 \pm 1,51$ $E = 0,47\%$ $\varepsilon^- = 0,19\%$
0,155	0,0002	775,0	
0,234	0,0003	781,9	
0,314	0,0004	785,0	
0,390	0,0005	785,0	
0,460	0,0006	779,0	

На основании полученных данных был построен градуировочный график (рисунок 1):



**Рис. 1. Градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации водных растворов метформина при длине волны 233 нм**

Результаты биофармацевтических исследований *in vitro* с использованием в качестве диализной среды воды очищенной представлены на рисунке 2.



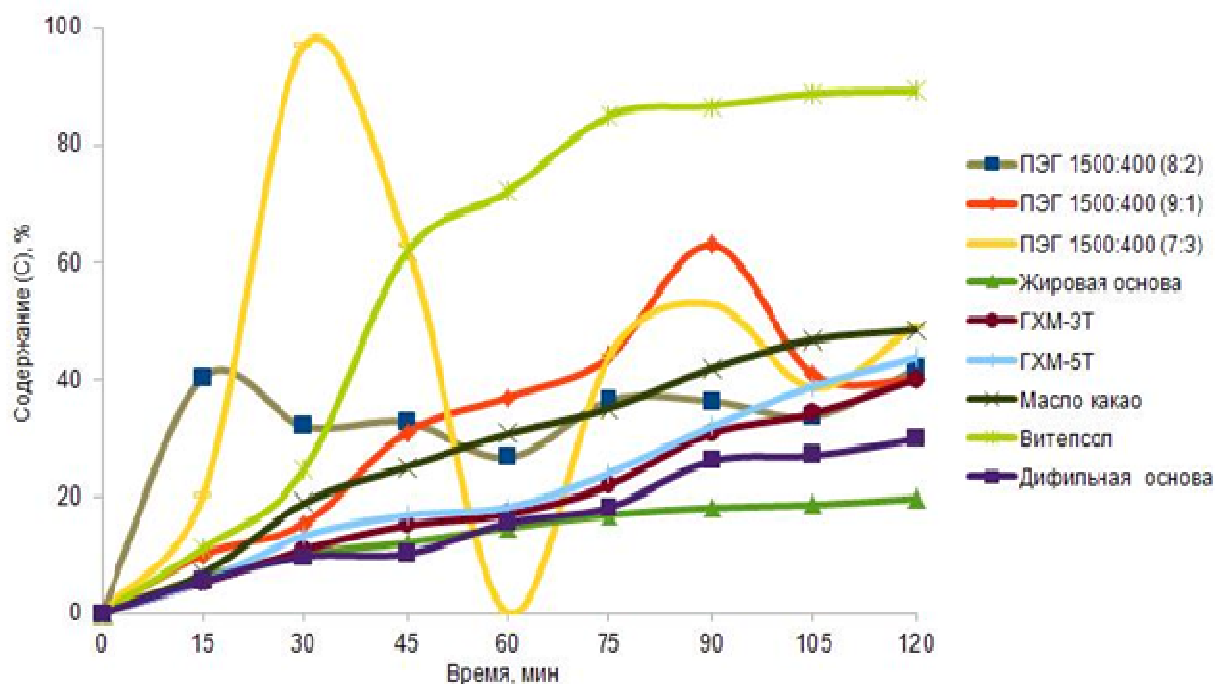
**Рис. 2. Динамика высвобождения метформина из различных суппозиторных основ в воду очищенную**

Согласно полученным данным, наиболее полное высвобождение действующего вещества произошло из суппозиторий, изготовленных на основе витепсол. Содержание метформина в воде очищенной к 120 мин достигло 89,1 %.

В литературе имеется сообщение, что при изучении процесса высвобождения ингредиентов из ректальных лекарственных форм, оптимальным значением pH диализной среды является 7,2-7,5 как близкое к физиологическому значению pH прямой кишки [9].

Поэтому, дополнительно было проведено исследование биофармацевтических исследований *in vitro* с использованием в качестве диализной среды буферного раствора по методике, описанной выше.

Результаты исследований представлены на рисунке 3.



**Рис. 3. Динамика высвобождения метформина из различных суппозиторных основ в буферный раствор**

Согласно полученным данным, наиболее полное высвобождение действующего вещества произошло из суппозитория, изготовленного на основе витепсол. Содержание метформина в буферном растворе к 120 мин достигло 89,3 %.

### **Выводы**

На основании проведенных комплексных экспериментальных исследований выбрана оптимальная суппозиторная основа для ректальных суппозитория с метформинном – витепсол Н-15.

## Список использованных источников

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. М.: Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2007. Ч. 1. 696 с.
2. Государственная фармакопея Союза Советских Социалистических Республик / гл. ред.: М.Д. Машковский. М.: Медицина, 1968. 1076 с.
3. Государственная фармакопея Союза Советских Социалистических Республик: в 2 вып. М.: Медицина, 1987. Вып. 1: Общие методы анализа. 1987. 334 с. Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. 1990. 400 с.
4. Провоторова С.И., Полковникова Ю.А., Степанова Э.Ф. Выбор основы для суппозиториев антидиабетического и ноотропного действия // Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития: матер. 1 междунар. науч.-метод. конф. Краснодар, 2013. С. 122-125.
5. Провоторова С.И. и др. Разработка суппозиториев с метформинном // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: матер. 5 междунар. науч.-метод. конф. «Фармообразование-2013». Воронеж, 2013. С. 459-462.
6. Провоторова С.И. и др. Сравнительный анализ и выбор оптимальной основы суппозиториев методом экспертных оценок // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2012. № 1. С. 208-211.
7. Дзюба В.Ф. и др. Стандартизация детской лекарственной формы «суппозитории с винпоцетином» // Фармация. 2009. № 7. С. 14-16.
8. Суркова Е.В., Мельникова О.Г. Приверженность медикаментозному лечению при сахарном диабете 2 типа: результаты анкетирования больных // Сахарный диабет. 2009. № 1. С. 48-50.
9. Morgan D.I. et al. Prolonged release of morphine alkaloid from a lipophilic suppository base in vitro and in vivo // Int. J. of Clinical Pharmacology Therapy and Toxicology. 1992. № 12. P. 576-581.