

УДК 661.122:615.218.2:454.2.014.22:616-053.4

ДЕТСКИЕ СУППОЗИТОРИИ С ЦЕТИРИЗИНА ДИГИДРОХЛОРИДОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2013 Т.Ю. Манджиголадзе, Т.Ю. Арчинова, Н.А. Романцова

Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал Волгоградского
государственного медицинского университета

Поступила в редакцию 19.09.2013

Разработана технология детских суппозиторий, содержащих цетиризина дигидрохлорид. Методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану выбрана оптимальная суппозиторная основа, обеспечивающая наиболее быстрое и полное высвобождение цетиризина дигидрохлорида из лекарственной формы.

Ключевые слова: *суппозиторий, цетиризина дигидрохлорид, суппозиторные основы*

Аллергические заболевания (АЗ) входят в состав шести наиболее распространенных заболеваний человека. Среди препаратов, наиболее часто используемых для лечения аллергических заболеваний, антигистаминные лекарственные средства занимают приоритетное положение. Это определяется ведущей ролью гистамина в патогенезе большинства симптомов аллергии [1]. Поскольку гистамин участвует в механизме практически всех основных симптомов аллергии, стимулируя H_1 -рецепторы, первыми противоаллергическими средствами стали антигистаминные препараты (АГП).

Одним из широко известных АГП в стандарте РФ медицинской помощи больным с аллергическим ринитом и аллергической крапивницей является антигистаминный препарат второго поколения цетиризина дигидрохлорид – высокоэффективный пролонгированный антагонист H_1 -гистаминовых рецепторов. Препарат не обладает антихолинергическим действием [2]. Цетиризина дигидрохлорид хорошо зарекомендовал себя на фармацевтическом рынке, находится в сегменте противоаллергических средств ТОП-15 торговых марок и применяется, в основном, в виде таблеток и капель. Препарат обладает выраженным противоаллергическим действием, не вызывает тахифилаксии и может применяться длительно, что важно при лечении

аллергических симптомов у детей. Отсутствие седативного эффекта и хорошая переносимость цетиризина дигидрохлорида делают возможным его применение у детей раннего возраста начиная с двух лет, тогда как целый ряд других антигистаминных препаратов можно назначать лишь с шестилетнего возраста.

Большинство исследователей прогнозирует дальнейший рост числа аллергических заболеваний. В связи с этим необходим новый путь решения этой проблемы, в частности, создание ректальных суппозиторий с цетиризина дигидрохлоридом, которые позволят минимизировать возможные побочные эффекты, особенно нежелательные для растущего детского организма. Суппозитории обеспечивают наиболее оптимальный терапевтический эффект без травмирования психики ребенка.

Цель исследования: обоснование оптимального состава и разработки технологии лекарственной формы – детских суппозиторий с цетиризина дигидрохлоридом.

Характер основы имеет решающее значение для ректальной терапии, поэтому нами были изучены в качестве носителей цетиризина дигидрохлорида липофильные, гидрофильные и дифильные основы, которые по структурно-механическим и физико-химическим свойствам отвечали требованиям нормативной документации. Для приготовления суппозиторий нами была использована модельная концентрация цетиризина дигидрохлорида 0,005, которая обусловлена назначением данного препарата в виде таблеток. Поскольку масса лекарственного вещества, вводимого в суппозитории, составляет менее 5%, то при расчете количества суппозиторной основы коэффициент замещения не принимался во внимание. Что касается способа

Манджиголадзе Татьяна Юрьевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств. E-mail: mandjigoladze.tanya@yandex.ru

Арчинова Татьяна Юрьевна, кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры фармацевтической химии

Романцова Наталья Александровна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств

введения лекарственного вещества в суппозиторные основы, то здесь учитывалась растворимость субстанции. Цетиризина дигидрохлорид легко растворим в воде, поэтому в гидрофильные основы препарат вводили по типу раствора. В гидрофобные основы субстанцию вводили в виде тонко измельченного порошка, а в дифильные – по типу эмульсии. Для исследований были отобраны шесть составов прописей, содержащих различные основы в оптимальных количествах. Суппозитории с цетиризина дигидрохлоридом были изготовлены методом выливания, поскольку он наиболее прост, дает возможность получать суппозитории, не отличающиеся друг от друга по массе, и более гигиеничен в сравнении с другими известными методами. Кроме того, применяемые суппозиторные основы позволяли использовать указанный метод [3, 4].

С целью поиска наиболее оптимальной основы нами определены скорость и степень высвобождения препарата из лекарственной формы. Для этого использовали метод

равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Средой для диализа служила вода очищенная. Диализ проводили в термостате при температуре $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Навеска составляла 0,5 г. Диализатор состоит из стеклянной трубки длиной 15 см, сечением 10 см, на один конец которой крепят целлофановую мембрану. Диализную трубку с мембраной опускали на 2-3 мм в среду для диализа (50 мл воды очищенной), при температуре 37°C . На целлофановую мембрану помещали измельченную суппозиторную массу. Отбор проб диализата проводили через 5, 15, 30, 45, 60 минут с помощью пипетки в количестве 5 мл с последующим восполнением объема диализной среды. Взятые пробы анализировали на содержание в них цетиризина дигидрохлорида. Количественное определение цетиризина дигидрохлорида в пробах проводили спектрофотометрически по удельному показателю светопоглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%} = 361$).

Таблица 1. Результаты высвобождения цетиризина дигидрохлорида из суппозиторных основ

№ п/п	Суппозиторная основа	Время экспозиции (мин)	Величина оптической плотности, (А)	Содержание цетиризина дигидрохлорида в пробах диализата	
				г	%
1	ПЭГ	5	0,050	0,00139	27,8
		15	0,077	0,00214	42,8
		30	0,105	0,00292	58,4
		45	0,110	0,00306	61,2
		60	0,123	0,00342	68,4
2	желатино-глицериновая основа	5	0,058	0,00161	32,2
		15	0,073	0,00203	40,6
		30	0,112	0,00311	62,2
		45	0,125	0,00347	69,4
		60	0,138	0,00383	76,6
3	твердый жир	5	0,028	0,00078	15,6
		15	0,037	0,00103	20,6
		30	0,044	0,00122	24,4
		45	0,052	0,00144	28,8
		60	0,060	0,00167	33,4
4	композиционная основа: гидрожир 51 ч, парафин 10 ч, масло какао 9 ч.	5	0,031	0,00086	17,2
		15	0,040	0,00111	22,2
		30	0,057	0,00158	31,6
		45	0,063	0,00175	35,0
		60	0,071	0,00197	39,4
5	бутирол	5	0,028	0,00078	15,6
		15	0,034	0,00108	21,6
		30	0,038	0,00112	23,4
		45	0,050	0,00139	27,8
		60	0,052	0,00144	28,8
6	новата	5	0,057	0,00158	31,6
		15	0,063	0,00175	35,0
		30	0,071	0,00197	39,4
		45	0,073	0,00203	48,6
		60	0,093	0,00281	62,7

Примечание: *суппозиторные основы при данной длине волны световую энергию не поглощают

Оптическую плотность раствора измеряли с помощью спектрофотометра марки СФ-46 при длине волны 231 нм в кварцевых кюветах с толщиной рабочего слоя 1 см относительно воды. Количественное содержание цетиризина дигидрохлорида (x) в граммах рассчитывали по формуле:

$$C_x = \frac{A \cdot W \cdot V_a}{E \cdot l \cdot a}, \quad (1)$$

где: A – оптическая плотность испытуемого раствора; W – объем диализной среды; E – удельный показатель, %/см; l – толщина кюветы, см; a – навеска суппозитория; V_a – объем отбора проб. Чтобы избежать влияния основ на показания оптической плотности параллельно проводили диализ с суппозиториями-плацебо на тех же суппозиторных основах. Данные по высвобождению цетиризина дигидрохлорида из

различных суппозиторных основ приведены в табл. 1.

Установлено, что степень высвобождения цетиризина дигидрохлорида зависит от вида используемой основы и обнаруживается в пробах диализата уже через 5 минут из всех композиций. Максимальное высвобождение лекарственного вещества отмечалось во всех диализатах через 60 минут. По данным таблицы были построены кривые высвобождения цетиризина дигидрохлорида из шести суппозиторных композиций (рис. 1). На рисунке видно, что наиболее полное и быстрое высвобождение лекарственного вещества прослеживается из желатино-глицериновой основы – 76,6%. За этот же промежуток времени из основы ПЭГ высвободилось 68,4%; новаты – 62,7%. Наименьшая степень высвобождения наблюдается из композиционной основы (39,4%), твердого жира (33,4%) и бутирола (28,8%).

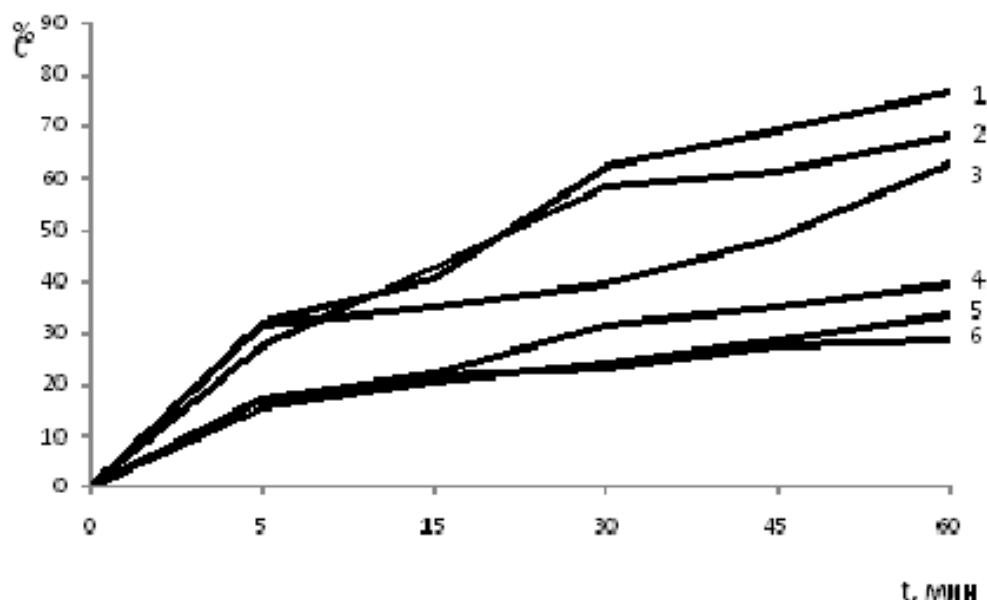


Рис. 1. Кинетика высвобождения цетиризина дигидрохлорида из суппозиторных основ: 1 – желатино-глицериновая основа, 2 – ПЭГ, 3 – новата, 4 – композиционная основа, 5 – твердый жир, 6 – бутирол

Несмотря на то, что полнота и степень высвобождения цетиризина дигидрохлорида из гидрофильных основ высокая, в дальнейшем мы отказались от них по ряду причин:

1) суппозиторная основа на базе полиэтилен-оксидов оказывает мацерирующее и раздражающее действие на слизистые оболочки в силу своих водоотнимающих свойств, поэтому для использования в детской практике требуется введение дополнительных вспомогательных веществ и исследований;

2) желатино-глицериновая основа мало стабильна и подвержена микробной контаминации.

Поэтому для дальнейших исследований нами выбрана основа новата, которая обеспечивала наиболее полное высвобождение цетиризина дигидрохлорида из суппозиторий и лишена выше приведенных недостатков. Таким образом, на основании проведенных исследований нами предложены суппозитории следующего состава: цетиризина дигидрохлорида 0,005 частей; новаты – 0,995 частей.

Для изготовления суппозиторий с цетиризином дигидрохлоридом методом выливания использовали металлические разъемные формы, позволяющие получить суппозитории массой $1 \pm 0,1$ г. Гнезда формы предварительно смазывали

гидрофильной смазкой, чтобы облегчить извлечение готовых суппозитория. Для изготовления определенного числа суппозитория рассчитывали количество основы и лекарственного вещества. Цетиризина дигидрохлорид вводили в основу новата по типу суспензии. Суппозиторную основу помещали в выпарительную чашку и расплавляли на водяной бане. Расплавленную основу частями при постоянном перемешивании добавляли в ступку к порошку. Полученную суппозиторную массу перемешивали до тех пор, пока температура смеси не становилась близка к температуре застывания суппозитория около 42⁰С и быстро разливали в предварительно охлажденную форму. Через 15-20 минут готовые суппозитории вынимали из формы. Подсушивали их на воздухе. Полученные суппозитории имели массу от 0,95 до 1,04 г с содержанием цетиризина дигидрохлорида 0,005 в одном суппозитории. Упаковывали суппозитории в пергаментную бумагу.

Выводы: результаты проведенных исследований позволяют с уверенностью сказать, что детские суппозитории с цетиризина дигидро-

хлоридом могут быть использованы в лечении и профилактике аллергических заболеваний в качестве антигистаминного средства ввиду высокой степени высвобождения лекарственного вещества, с минимальным побочным эффектом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ласица, О.И. Выбор антигистаминного препарата для лечения аллергических заболеваний у детей раннего возраста / О.И. Ласица, Е.Н. Охотникова, М.Ю. Гудзий // Современная педиатрия. 2006. №12. С. 56-61.
2. Лусс, Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций // Рос. аллергологический журнал. 2009. №1. С. 1-7.
3. Маринина, Т.Ф. Разработка состава, технологии и анализ суппозитория противовоспалительного действия / Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, А.Ю. Саенко, И.Я. Куль // Кубанский медицинский вестник. 2010. №3-4. С. 125-128.
4. Тенцова, А.И. Сравнительное исследование жировых основ для детских суппозитория // Труды ВНИИ Фармации. 1997. Т. 15. С. 127-133.

CHILDREN SUPPOZITORIES WITH CETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE FOR PREVENTION AND TREATMENT THE ALLERGIC DISEASES

© 2013 T.Yu. Mandzhigoladze, T.Yu. Archinova, N.A. Romantsova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of Volgograd State Medical University

The technology of children suppositories, containing cetirizine dihydrochloride is developed. By method of equilibrium dialysis through a semipermeable membrane the optimum suppository basis providing the fastest and full release of cetirizine dihydrochloride from a drug form is chosen.

Key words: suppository, cetirizine dihydrochloride, suppository bases

Tatiana Mandzhigoladze, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Drugs Technology Department. E-mail: mandzhigoladze.tanya@yandex.ru

Tatiana Archinova, Candidate of Pharmacy, Lecturer at the Pharmaceutical Chemistry Department

Nataliya Romantsova, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Drugs Technology Department