

УДК 615.012:615.454.2:615.322

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОИЗВОДСТВА
ГУМИНОВЫХ ПЕЛОИДОПРЕПАРАТОВ**

© 2014 Н.П. Аввакумова, М.Н. Глубокова, М.А.Кривопалова

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 19.05.2014

Разработана технология суппозиториев на основе гиматомелановых кислот пелоидов низкоминерализованных иловых сульфидных грязей с использованием гидрофильных и гидрофобных основ, определена биодоступность действующего вещества, проведена оценка качества приготовленных суппозиториев.

Ключевые слова: *пелоиды, гуминовые вещества, гиматомелановые кислоты, суппозиторий, технологическая схема производства*

Исследования по созданию новых оригинальных отечественных лекарственных средств приобретает особую важность на фоне сложившейся в последние годы негативной тенденции увеличения на российском фармацевтическом рынке доли лекарственных средств зарубежных производителей [1, 2]. Современная медицина располагает широким арсеналом высокоэффективных лекарственных препаратов, оказывающих точечное воздействие на организм. Вместе с тем сегодня ученые не могут прогнозировать ответ организма, как единой высокоорганизованной открытой термодинамической системы, на данное воздействие. Любой лекарственный препарат является ксенобиотиком и не лишен побочного действия на организм. Как следствие, в процессе лечения пациент нередко приобретает патологические процессы в ранее здоровых органах. Эта проблема делает обоснованным и необходимым использование биологически активных природных компонентов как с профилактической, так лечебной и восстановительной целью. Одним из перспективных источников биологически активных веществ с точки зрения экономической и терапевтической эффективности являются, в частности, пелоиды – низкоминерализованные иловые сульфидные грязи, одним из важнейших компонентов которых являются гиматомелановые кислоты.

Аввакумова Надежда Петровна, доктор биологических наук, заведующая кафедрой общей, бионеорганической и биоорганической химии

Глубокова Мария Николаевна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры общей, бионеорганической и биоорганической химии

Кривопалова Мария Ариевна, кандидат химических наук, доцент кафедры общей, бионеорганической и биоорганической химии. E-mail: samchemy@yandex.ru

Значительная часть отрицательных явлений, вызванных применением лекарственных веществ, связана с неоправданно широким использованием парентеральных путей их введения, при которых практически невозможно избавиться от поступающих в организм гаптенных и даже антигенов. Введение лекарств *per os* связано с продвижением их через многие органы: прежде чем поступить в системный кровоток, лекарственные вещества должны пройти желудок, тонкий кишечник, печень, в которой они в определенной степени разрушаются и адсорбируются, что может привести к повреждению этого органа. Даже в случае приема натошак лекарства попадают в большой круг кровообращения в среднем не раньше, чем через 30 минут. При пероральном приеме лекарств в виде порошков и особенно таблеток имеется большая вероятность их местного раздражающего действия на слизистую оболочку желудка. От этих негативных воздействий освобождены препараты, вводимые в прямую кишку. Лекарственные вещества, введенные в прямую кишку, могут быстрее и эффективнее проявить свое действие в результате особо благоприятных условий всасывания. Как правило, поступление адсорбированных в прямой кишке веществ осуществляется одновременно через кровеносную и лимфатическую системы, которые имеют в этой области особенное развитие. Благодаря первой системе происходит быстрая доставка действующих веществ в большой круг кровообращения, а вторая обеспечивает мягкость и пролонгированность их действия. При этом лишь весьма незначительная часть адсорбированных препаратов поступает в воротную вену, несущую кровь от внутренних органов к печени. Более того, биодоступность со

слизистой оболочки прямой кишки для ряда лекарственных веществ приравнивается к таковой после подкожного и внутримышечного введения.

Суппозитории – твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы, применяемые для введения в полости тела. Это твердая дозированная лекарственная форма, состоящая из основы и лекарственных веществ. Суппозитории предназначены для ректального (свечи), вагинального (пессарии, шарики) и других путей введения (палочки). Введение лекарственных веществ в виде суппозитория позволяет уменьшить риск побочных эффектов и гарантировать поступление полной дозы лекарства вне зависимости от приема пищи и сопутствующей терапии.

Цель работы: разработка технологии суппозитория с гиматомелановыми кислотами на основе экспериментальных данных о физико-химических параметрах и биологической активности гиматомелановых кислот низкоминерализованных иловых сульфидных грязей.

Гиматомелановые кислоты – это спирторастворимая фракция гуминовых веществ, которая характеризуется полигетерофункциональностью, высоким содержанием полифенольных компонентов и обладает ярко выраженными антиоксидантными свойствами. При разработке технологии производства суппозитория одним из определяющих факторов, оказывающим значительное влияние на действие лекарственных веществ, является выбор суппозиторной основы, ответственной за биодоступность лекарственных веществ. К основе предъявляются такие требования, как фармакологическая индифферентность, низкая степень раздражающего действия на слизистую прямой кишки, совместимость с лекарственными веществами, способность быстро и полно высвобождать лекарственные вещества, а также стабильность при хранении и доступность. Основа должна обеспечивать хорошие технологические показатели, то есть в расплавленном состоянии иметь определенную вязкость для обеспечения кинетической и седиментационной устойчивости взвешенных в ней частиц, а приготовленная расплавленная суппозиторная масса должна быстро затвердевать, при этом ее объем должен уменьшаться для более легкого отделения ее от формы.

На первоначальном этапе исследований по оригинальной методике, разработанной на кафедре общей, бионеорганической и биоорганической химии, были выделены гиматомелановые кислоты из лечебных грязей озера Серное, которое находится в Самарской области.

Для суппозиторной основы были использованы два типа систем: гидрофильная – желатино-глицериновая и гидрофобная – масло какао. Суппозитории готовили методом выливания с содержанием активного вещества – гиматомелановых кислот около 0,1%. Выбор оптимальной основы для гиматомелановых кислот в суппозиториях осуществлялся в опытах *in vitro* методом диализа через мембрану животного происхождения – кишечную стенку быка [3].

Так как предполагаемое лекарственное средство является ректальными суппозиториями, то в качестве диализной среды использовали буферный раствор с $\text{pH} = 9,18$, что соответствует физиологическому показателю pH слизистой оболочки прямой кишки. Диализ проводили в условиях максимально приближенных к человеческому организму. В просвет кишки вводили суппозиторий (выдержанный при комнатной температуре в течение 24 часов), перевязывали ее с обеих сторон и опускали в стакан с 50 мл буферного раствора. Термостатировали при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Забор проб в количестве 10 мл проводили через 30 минут, 1 час, 3 часа, 5 часов и 10 часов после начала эксперимента с последующим восстановлением диализата. Количественное определение гиматомелановых кислот в водных растворах осуществляли спектрофотометрическим методом. Динамика высвобождения гиматомелановых кислот из основ представлена на рис. 1б. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что наиболее быстрое высвобождение гиматомелановых кислот наблюдается из гидрофобной основы [4, 5]. Суппозитории на гидрофобной основе использовались для оценки их технологических параметров.

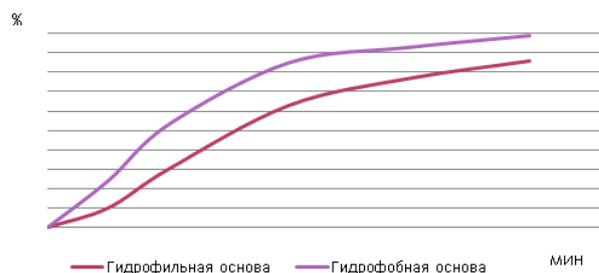


Рис. 1. Зависимость высвобождения гиматомелановых кислот от времени: верхняя кривая – гидрофобная основа (масло какао); нижняя кривая – гидрофильная основа (желатино-глицериновой основе)

Оценку качества изготовленных суппозиториях осуществляли согласно ГФ XI изд. и ОСТ 91500.05.001 от 01.03.00.

Внешний вид. Суппозитории имеют коричневую окраску, одинаковый размер и

торпедообразную форму, гладкую поверхность. На срезе однородные, без механических включений.

Среднюю массу определяли взвешиванием 20 суппозитория с точностью до 0,01 г. Отклонения в массе суппозитория на должны превышать $\pm 5\%$, то есть средняя масса суппозитория должна находиться в пределах от 1,90 до 2,10 г и только два суппозитория могут иметь отклонения $\pm 7,5\%$ (табл. 1). Из таблицы следует, что полученные отклонения в массе не превышают допустимых норм $\pm 5\%$.

Таблица 1. Результаты определения отклонения средней массы суппозитория с гуминовыми кислотами

Средняя масса суппозитория, г	Максимальное отклонение в массе, %	
1,91	+1,7	-2,7
2,06	+2,0	-3,3
1,97	+1,7	-1,0
1,95	+1,0	-2,9
2,07	+1,3	-2,5
2,01	+2,3	-2,5

Таблица 2. Результаты испытания суппозитория

Температура плавления, °С	Время полной деформации, мин.
35,1	5,5
35,7	6
36,0	6,1
35,7	6
35,5	5,9
35,9	5,8
$X \pm \Delta X = 35,6 \pm 0,3$ $\varepsilon, \% = 0,9$	$X \pm \Delta X = 5,9 \pm 0,2$ $\varepsilon, \% = 3,8$

Температуру плавления и время полной деформации суппозитория определяли в соответствии с требованиями ГФ XI изд. вып.1, с. 18. Результаты приведены в табл. 2. Из данных приведенных в таблице следует, что температура плавления суппозитория находится в пределах 34,7-36,0⁰С, что соответствует требованиям ГФ XI. В ходе определения времени полной деформации установлено, что оно находится в пределах 5,5-6,1 минуты, максимально допустимое время по ГФ 15 минут.

Выводы: при исследовании технологических показателей предлагаемых суппозитория было установлено, что они соответствуют требованиям нормативной документации по всем показателям (описание, средняя масса, температура плавления и время полной деформации).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аввакумова, Н.П. Биохимические аспекты терапевтической эффективности гумусовых кислот лечебных грязей. – Самара: Перспектива; СамГМУ, 2002. 124 с.
2. Перминова, И.В. Гуминовые вещества в контексте зеленой химии / И.В. Перминова, Д.М. Жилин // Зеленая химия в России. – М., 2004. С. 146-162.
3. Аввакумова, Н.П. Биодоступность компонентов лечебных грязей курорта «Сергиевские минеральные воды» / Н.П. Аввакумова, М.Н. Глубокова, А.В. Жданова // Межрегион. науч.-практ. конф. по вопросам восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, посв. 175-летию ФГУ «Санаторий «Сергиевские минеральные воды»: материалы ... – Серноводск, 2008. С. 17-16.
4. Аввакумова Н.П., Жданова А.В., Глубокова М.Н., Жернов Ю.В. Химико-фармацевтический журнал, №3,50-51 (2011). С. 324-328.
5. Аввакумова Н.П., Жернов Ю.В. Материалы XVI Российского национального Конгресса «Человек и лекарство», 520 (2009). С. 47-50.

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF PRODUCTION THE HUMIC PELOID PREPARATIONS

© 2014 N.P. Avvakumova, M.N. Glubokova, M.A. Krivopalova

Samara State Medical University

The suppositories technology on a basis of himatomelanic acids of low-mineralized silt sulfide mud with use the hydrophilic and hydrophobic bases is developed, bioavailability of active ingredient is defined, the quality assessment of prepared suppositories is carried out.

Key words: peloids, humic substances, himatomelanic acids, suppository, production technological scheme

Nadezhda Avvakumova, Doctor of Biology, Head of the Department of Common, Biononorganic and Bioorganic Chemistry; Maria Glubokova, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Department of Common, Biononorganic and Bioorganic Chemistry; Maria Krivopalova, Candidate of Chemistry, Associate Professor at the Department of Common, Biononorganic and Bioorganic Chemistry. E-mail: samchemy@yandex.ru