

УДК 615.453.2(075)

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СОЗДАНИЮ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА – СУППОЗИТОРИЕВ С БИОМАССОЙ *SPIRULINA* *PLATENSIS*

© 2014 С.В. Первушкин¹, В.А. Куркин¹, М.О. Тархова², А.А. Сохина¹,
Н.Н. Желонкин¹, И.И. Сазонова¹, Л.Д. Климова¹, О.В. Бер¹

¹ Самарский государственный медицинский университет

² ООО «Неофит»

Поступила в редакцию 03.10.2014

В работе представлены результаты исследований по созданию суппозиториев с биомассой сине-зеленой микроводоросли спирулины, обладающих противовоспалительным, антимикробным, регенерирующим действием. Обоснованы состав, технология, разработаны показатели качества и методики их контроля.

Ключевые слова: *спирулина, биомасса, лекарственное средство, суппозитории, β-каротин, фикоцианин*

В практической медицине, в частности проктологии, остается актуальным вопрос поиска новых эффективных и безопасных средств широкого спектра действия. Одной из проблем современной медицины является лечение длительно текущих заболеваний, часто сопровождающихся рядом осложнений. Сложность в консервативном лечении геморроя составляют больные с сопутствующими заболеваниями анальной области (криптитом, анальной трещиной, проктитом). Особое место в терапии принадлежит лекарственным средствам, обладающим противовоспалительным, ранозаживляющим и флеботропным действием. Их применение уменьшает венозный застой, улучшает

микроциркуляцию. В настоящее время все более широкое применение в медицинской практике находят лекарственные средства, содержащие фитосубстанции. По фармакологической активности они, как правило, не уступают препаратам из соединений, полученных синтетическим путем, а благодаря сбалансированному комплексу биологически активных веществ (БАВ) действуют на организм человека, проявляя при этом минимум возможных побочных эффектов.

Объектом исследований является биомасса сине-зеленой микроводоросли спирулины пищевой (*Spirulina platensis*). Она содержит уникальный биохимический состав, имеющий огромное значение и практический интерес для фармации и медицины. Это витамины группы В, С, Е, низкомолекулярные белки, полиненасыщенные жирные кислоты, функциональные пигменты хлорофилл, каротиноиды и фикоцианин, полисахариды, макро- и микроэлементы, аминокислоты, в том числе незаменимые [3].

Цель исследования: разработка состава, технологии и методов стандартизации суппозиториев, содержащих биомассу, произведенную в закрытых условиях ООО «Неофит» (г. Самара).

В процессе исследований и разработки оптимального состава суппозиториев с биомассой спирулины использовали вещества, разрешенные к медицинскому применению и удовлетворяющие требованиям действующей нормативной документации.

Методы исследования. Для достижения поставленной цели использовали современные физические, физико-химические, технологические, микробиологические и другие методы

Первушкин Сергей Васильевич, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии. E-mail: techlogi-samgti@yandex.ru

Куркин Владимир Александрович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии. E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Тархова Марина Олеговна, заместитель директора по производству

Сохина Анна Аркадьевна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии

Желонкин Николай Николаевич, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии

Сазонова Ирина Игоревна, аспирантка

Климова Любовь Дмитриевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии. E-mail: samara008@yandex.ru

Бер Ольга Владимировна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии

определения показателей качества суппозиториев. С целью реализации поставленных задач в плане разработки рационального лекарственного препарата было необходимо теоретически научно обосновать и создать алгоритм действий. Он основывается на выполнении комплекса теоретических, физико-химических, химических, технологических, биофармацевтических исследований, обеспечивающих получение нового эффективного, качественного и безопасного лекарственного средства. Обоснование состава суппозиториев с биомассой спирулины включало экспериментальный выбор оптимальной концентрации фитосубстанции и состава вспомогательных веществ, которые обеспечивали бы необходимые свойства лекарственной форме.

Известно, что такие показатели качества, как структурно-механические характеристики, стабильность, биологическая доступность, а, следовательно, и терапевтическая эффективность определяются свойствами носителей – суппозиторной основы. Выбор компонентов основы базировался на представлении о суппозиториях как системе, воздействующей на макроорганизм комплексом фармацевтических факторов, которые способствовали бы максимально проявлению терапевтического действия биологически активных веществ при минимуме побочных эффектов. Выбор основы производили с учетом назначения суппозиториев, физико-химических и технологических свойств, необходимости обеспечения стабильности лекарственной формы при хранении. Основу в составе разрабатываемых суппозиториев следует рассматривать как активный компонент, который улучшает контакт лекарственной формы со слизистой прямой кишки, обеспечивает равномерное распределение, потенцирует фармакологический эффект действующих веществ [1, 2]. Для всесторонней и объективной оценки суппозиторных

основ был проведен предварительный скрининг, на основании которого в экспериментах использовали следующие основы:

- гидрофильные – сплав ПЭГ-1500 и ПЭГ-400 в соотношениях 7:3, 8:2, 9:1

- липофильные – ГХМ-3Т (сплав гидрогенизированного хлопкового масла с 3% эмульгатора Т-2), ГХМ-5Т (сплав гидрогенизированного хлопкового масла с 5% эмульгатора Т-2), витепсол Н-15, витепсол W-35;

- дифильные – сплав ПЭГ-1500, ПЭГ-400, 10% твердого жира и эмульгатор Т-2; сплав ПЭГ-1500, ПЭГ-400 (3:2) и (1:1) и масло какао; сплав витепсол Н-15 и твердый жир (1:1).

В предварительных исследованиях было определено отсутствие физической и химической несовместимости биомассы спирулины с суппозиторными основами. Биомассу спирулины вводили в суппозиторные основы в виде суспензии. Для этого необходимо было выбрать метод дезинтеграции, обеспечивающий разрушение клеток и их структурных компонентов, а также высвобождение биологически активных веществ из биомассы спирулины. В качестве методов дезинтеграции использовали механический метод (измельчение при растирании) и немеханическую дезинтеграцию (криоизмельчение). Биомассу спирулины в исследуемые образцы вводили в количестве средне-терапевтической дозы пероральной лекарственной формы – 100 мг. Суппозитории на всех исследуемых основах готовили методом выливания в формы с объемом гнезда 3,0.

В результате сравнительного анализа по основным технологическим показателям (время полной деформации, температура плавления, температура затвердевания), а также результатам биофармацевтических исследований для дальнейшей работы были отобраны следующие составы суппозиторных основ (табл. 1).

Таблица 1. Модельные составы суппозиториев с биомассой спирулины

Тип основы	Номер	Состав
дифильная	1	масло какао, сплав ПЭГ-1500, ПЭГ-400 3:2 и 1:1
	2	витепсол Н-15 и твердый жир 1:1;
	3	сплав ПЭГ-1500 и ПЭГ-400 3:2 и 1:1
гидрофильная	4	сплав ПЭГ-1500 и ПЭГ-400 9:1
липофильная	5	витепсол Н-15, витепсол W-35 1:1

Нами были изучены биофармацевтические аспекты по выбору наиболее рациональной основы для суппозиториев с биомассой спирулины. Полноту высвобождения биологически активных соединений из суппозиториев оценивали, используя метод диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве мембраны использовали целлофановую пленку со

стандартной толщиной и размерами пор, которая позволяет максимально моделировать процессы высвобождения и изучения биологической доступности действующих веществ в организме человека. Диализной средой служили вода очищенная и буферный раствор со значением pH, близким к физиологическим нормам (pH = 6,8-7,2). Окончательный выбор

суппозиторной основы для введения в нее биомассы спироулины осуществляли с использованием метода экспертных оценок. Он позволяет планомерно и целенаправленно изучить влияние основных параметров качества суппозиторий (высвобождение действующих веществ, разность температур затвердевания и плавления, время полной деформации).

Результаты и их обсуждение. Нами была разработана технологическая схема производства суппозиторий с биомассой спироулины (рис. 1). Основными этапами производства суппозиторий являются подготовка биомассы спироулины, приготовление основы, введение биомассы в основу и получение суппозиторной массы, дозирование ее в подготовленные формы, формирование суппозиторий и их упаковка. Получаемые суппозитории имеют однородную консистенцию, торпедовидную форму, зеленого цвета, со своеобразным запахом. На продольном разрезе допускается наличие воронкообразного углубления. Оценку качества суппозиторий осуществляли по показателям, указанным в ГФ СССР XI издания.

торий являются подготовка биомассы спироулины, приготовление основы, введение биомассы в основу и получение суппозиторной массы, дозирование ее в подготовленные формы, формирование суппозиторий и их упаковка. Получаемые суппозитории имеют однородную консистенцию, торпедовидную форму, зеленого цвета, со своеобразным запахом. На продольном разрезе допускается наличие воронкообразного углубления. Оценку качества суппозиторий осуществляли по показателям, указанным в ГФ СССР XI издания.

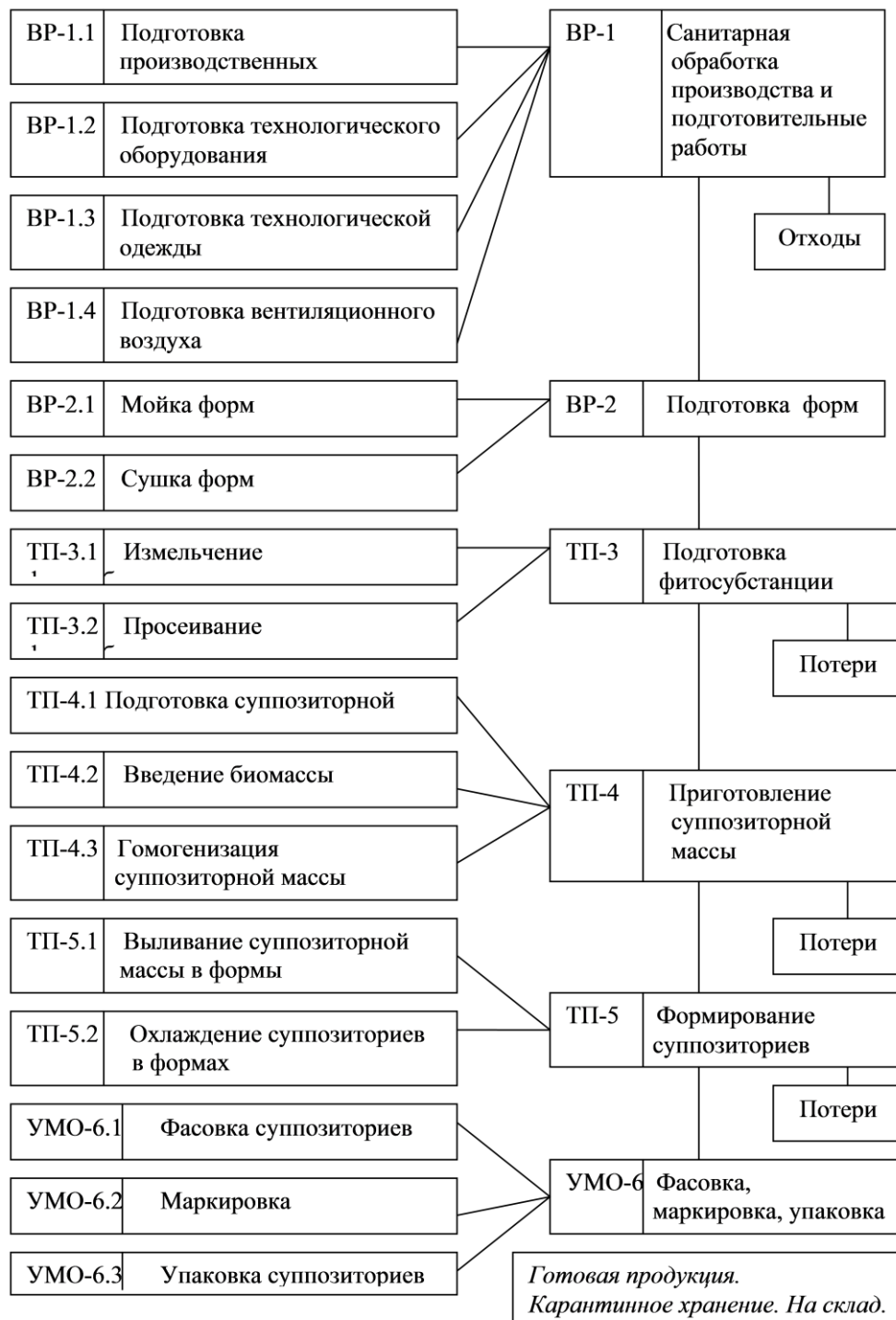


Рис. 1. Технологическая схема производства суппозиторий с биомассой спироулины

При разработке подходов к стандартизации суппозитория мы придерживались принципа унификации методов анализа в ряду сырье – субстанция – лекарственная форма. В соответствии с этим за основу взяты методики, разработанные нами ранее для биомассы спирулины [4]. Для определения подлинности разработанной лекарственной формы предложена идентификация фикоцианина биомассы визуальным методом – окрашивание в синий цвет водного раствора после извлечения ацетоном каротиноидов и хлорофилла. Также использовали метод спектрофотометрии по характерным максимумам поглощения в электронных спектрах гексанового раствора, очищенного на колонке оксида алюминия, имеющего максимум поглощения (450 нм), характерный для β -каротина, и водного раствора, имеющего в длинноволновой области максимум поглощения (620 нм), характерный для фикоцианина (рис. 2, 3).

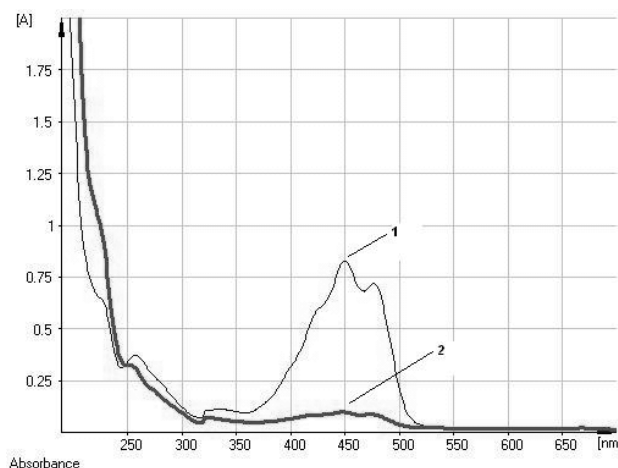


Рис. 2. Электронные спектры гексановых растворов биомассы спирулины (1) и суппозитория спирулины (2), очищенных на Al_2O_3

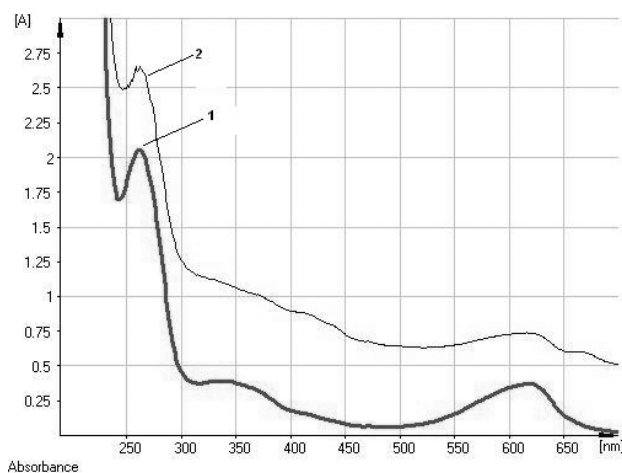


Рис. 3. Электронные спектры водных растворов биомассы спирулины (1) и суппозитория со спирулиной (2)

Результаты определения содержания β -каротина и фикоцианина в суппозиториях с биомассой спирулины и метрологические характеристики методик представлены в табл. 2. Результаты статистической обработки проведенных экспериментов свидетельствует о том, что ошибка единичного определения содержания β -каротина в суппозиториях с биомассой спирулины с доверительной вероятностью 95% составляет $\pm 4,97\%$, фикоцианина – $\pm 3,87\%$.

Полученные суппозитории с биомассой спирулины упаковывали по 10 штук в пакеты из полиэтилена, запаивали и закладывали на хранение в естественных условиях на срок 24 месяца (в условиях холодильника, а также при температуре $8-15^\circ\text{C}$). Контроль качества проводили по внешнему виду, содержанию β -каротина и фикоцианина, микробиологической чистоте с периодичностью в 2 месяца. На основании результатов изучения стабильности при хранении установлен срок годности 2 года.

Таблица 2. Метрологические характеристики спектрофотометрической методики количественного определения β -каротина и фикоцианина в суппозиториях с биомассой спирулины

Вещество	f	$\bar{X}$	S	$P, \%$	$t(P, f)$	ΔX	$E, \%$
β -каротин	10	1,05	0,0234	95	2,23	$\pm 0,052$	$\pm 4,97$
фикоцианин	10	0,31	0,0054	95	2,23	$\pm 0,012$	$\pm 3,87$

Выводы: в результате проведенных фитохимических и технологических исследований предложены составы и способ получения суппозитория с биомассой спирулины. Разработаны методики качественного и количественного анализа суппозитория, определены показатели качества на соответствие требованиям

Государственной фармакопеи СССР XI издания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бузовский, А.Н. Разработка составов и технологии суппозиторных основ дифильного типа / А.Н. Бузовский, И.А. Казарян // Фармация. 1988. Т. 37, № 5. С. 21-23.

2. Драник, Л.И. Мягкие лекарственные формы и вспомогательные вещества для их производства // Фармац. журн. 1990. № 3. С. 45-47.
3. Первушкин, С.В. Биомасса спирулины: исследования и перспективы использования: монография / С.В. Первушкин, А.В. Воронин, А.А. Сохина. – Самара: СамГМУ, 2004. 100 с.
4. Первушкин, С.В. Разработка методик количественного определения содержания β -каротина и фикоцианина в биомассе спирулины пищевой (*Spirulina platensis*) / С.В. Первушкин, И.И. Маркова, В.А. Куркин, Н.Н. Желонкин // Фундаментальные исследования. 2013. № 8 (6). С. 1426-1429.

RESEARCHES ON CREATION THE NEW MEDICINE – SUPPOSITORIES WITH SPIRULINA PLATENSIS BIOMASS

© 2014 S.V. Pervushkin¹, V.A. Kurkin¹, M.O. Tarkhova², A.A. Sokhina¹,
N.N. Zhelonkin¹, I.I. Sazonova¹, L.D. Klimova¹, O.V. Ber¹

¹ Samara State Medical University
² JSC “Neofit”

In work results of researches on creation the suppositories with biomass of blue-green microalga spirulina possessing the anti-inflammatory, antimicrobial, regenerating action are presented. The structure, technology are proved, indicators of quality and methods of their control are developed.

Key words: *spirulina, biomass, medicine, suppositories, β -carotene, phycocyanin*

Sergey Pervushkin, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the
Pharmaceutical Technology Department. E-mail:

texnologi-samgmu@yandex.ru

Vladimir Kurkin, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the
Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy.

E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Marina Tarkhova, Deputy Director on Production

Anna Sokhina, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the
Pharmaceutical Technology Department

Nikolay Zhelonkin, Candidate of Pharmacy, Associate Professor
at the Pharmaceutical Technology Department

Irina Sazonova, Post-graduate Student

Lyubov Klimova, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the
Pharmaceutical Technology Department. E-mail: samara008@yandex.ru

Olga Ber, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the
Pharmaceutical Technology Department