

# БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ КИСЛОТУ НИКОТИНОВУЮ И ЭКСТРАКТ ПРОПОЛИСА

**Ю.В. Шикова**<sup>1</sup>, докт. фарм. наук, профессор,  
**В.А. Лиходед**<sup>1</sup>, докт. фарм. наук, профессор, **Е.В. Симонян**<sup>2</sup>, канд. фарм. наук,  
**А.В. Епифанова**<sup>1\*</sup>, **С.Б. Бахтиярова**<sup>1</sup>, **Р.А. Зарипов**<sup>1</sup>, канд. эконом. наук

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет;  
450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3

<sup>2</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет;  
454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

\*E-mail: epifanova-av@mail.ru

Приведены результаты биофармацевтического исследования мягкой лекарственной формы – ректальных суппозиториях, содержащих кислоту никотиновую и спиртовой экстракт прополиса. Определен оптимальный состав уплотнителей. Выявлено влияние вспомогательных веществ пенетраторов. Определены основные показатели качества разработанной лекарственной формы.

**Ключевые слова:** экстракт прополиса, никотиновая кислота, суппозиторий, биофармацевтические исследования, фармацевтическая доступность.

Создание новых лекарственных форм комплексного действия на основе известных лекарственных средств (ЛС) – актуальная проблема для отечественной фармации [1]. К числу таких ЛС относится кислота никотиновая, которая имеет достаточно обширные показания к применению. Этот препарат можно принимать как в лечебных целях, так и для профилактики многих заболеваний, связанных с нарушением мозгового и периферического кровообращения, липидного обмена, при интоксикациях различного генеза. В настоящее время кислота никотиновая применяется только в виде растворов для инъекций и таблеток.

Альтернативой лекарственным формам для парентерального введения являются ректальные формы кислоты никотиновой, позволяющие не только избежать побочных эффектов, но и увеличить ее биологическую доступность. Однако такие формы до настоящего времени не разработаны, так как еще не изучены возможности сочетания препарата с различными основами, его стабильность в со-

ставе лекарственных форм. Специалисты считают интересным изучение возможного усиления фармакологического эффекта никотиновой кислоты при сочетании ее с природными биологически активными веществами, содержащимися в экстракте прополиса.

Цель настоящей работы – проведение комплексных исследований по разработке состава и технологии суппозиториях, содержащих кислоту никотиновую и экстракт прополиса.

## Экспериментальная часть

На 1-м этапе исследования осуществлен выбор оптимального состава основы. Для этого были взяты гидрофильные, липофильные и дифильные основы [2], в состав которых входили различные по своей природе вспомогательные вещества (табл. 1).

Суппозитории готовили массой 3,5–4,0 г с содержанием кислоты никотиновой 0,5 г и спиртового экстракта прополиса 0,4 мл. Выбор оптимального состава проводили в несколько этапов. Качество основ оценивали визуально и по времени полной деформации или растворения, согласно фармакопейным методикам [3, 4]. Изучение фармацевтической доступности осуществляли методами диффузии в агар и диализа через полупроницаемую мембрану [5]. На основании предварительно проведенных исследований установили, что максимальное высвобождение действующих веществ наблюдается из гидрофильных основ на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с различной молекулярной массой с добавлением в качестве вспомогательных веществ лутрола и кремофора.

Суппозитории, приготовленные с сочетанием ПЭГ 4000 и 1500, представляли однородную плотную массу, время полного растворения – от 8 до 13 мин, что соответствовало требованиям общей статьи Государственной фармакопеи XI издания (ГФ XI). При определении фармацевтической доступности методом диффузии в агар предварительно подобрали оптимальный индикатор, вводимый в агаровый гель. Наиболее яркое изменение окраски наблюдалось при использовании бромтимолового синего, который вводили в количестве 5% (табл. 2).

При определении процесса высвобождения через полупроницаемую мембрану расчет концентрации никотиновой кислоты осуществляли на спектрофотометре СФ-56 в кювете при толщине рабочего слоя 10 мм с помощью второй производной спектрофотометрии по методу численного дифференцирования. В предварительных исследованиях установлено, что основа обладает линейным светопоглощением с величиной оптической плотности более 0,2. При количественной оценке может происходить наложение спектров поглощения, в результате чего будут получены завышенные результаты. Однако с помощью математического дифференцирования удается сгладить спектральную кривую суппозиторной основы и нивелировать ее светопоглощение. Максимальное высвобождение никотиновой кислоты наблюдалось из суппозитория, изготовленного по прописи 1 (85% за 30 мин), что коррелирует с данными, представленными в табл. 2. С увеличением концентрации ПЭГ 1500 уменьшался процесс высвобождения никотиновой кислоты.

На 2-м этапе исследований изучали влияние вспомогательных веществ на технологические и биофармацевтические характеристики суппозитория. Для усиления процесса высвобождения были составлены различные композиции (табл. 3).

Оценку скорости высвобождения активного ингредиента из суппозитория осуществляли методом диализа через лецитиновую мембрану в тех же условиях (табл. 4).

Экспериментально установлено, что введение ПЭГ-400 и твина-80 не влияло на степень высвобождения действующих веществ, а добавление эмульгатора Т-2 в количестве 1,0 г на 10 суппозиториях значительно повышало процесс высвобождения. Поэтому при разработке оптимального состава суппозитория учитывали концентрацию кремофора и лутрола. На основании проведенного эксперимента составлена композиция, обладающая оптимальными биофармацевтическими свойствами: кислота никотиновая –

0,5 г; экстракт прополиса – 0,4 мл; ПЭГ 4000 – 1,0 г; кремофор РН-40 – 12,5 г; лутрол F-68 – 7,5 г; эмульгатор Т-2 – 0,1 г.

Качество изготовленных суппозитория оценивали по следующим показателям: внешний вид, средняя масса суппозитория и отклонения от нее, время растворения, подлинность, отсутствие посторонних примесей, микробиологическая чистота, количественное определение.

Установлено, что время растворения суппозитория, приготовленного по предложенной прописи, составляло 9,1 мин. В течение 30 мин высвобождалось 98% никотиновой кислоты. Суппозитории по своим технологическим и биофармацевтическим параметрам полностью соответствовали требованиям, предъявляемым нормативной документацией к данной лекарственной форме [6].

Испытание на подлинность суппозитория проводили методом хроматографии в тонком слое сор-

Таблица 1

#### СОСТАВЫ СУППОЗИТОРНЫХ ОСНОВ ИЗ РАСЧЕТА НА 10 СУППОЗИТОРИЕВ (в г)

| № основы | Содержание из расчета на 10 суппозитория, г |          |                |             |
|----------|---|----------|----------------|-------------|
|          | ПЭГ 4000                                    | ПЭГ 1500 | Кремофор РН-40 | Лутрол F-68 |
| 1        | 10  | –        | 10             | 10          |
| 2        | 9   | 1        | 10             | 10          |
| 3        | 8   | 2        | 10             | 10          |
| 4        | 7   | 3        | 10             | 10          |
| 5        | 6   | 4        | 10             | 10          |
| 6        | 5   | 5        | 10             | 10          |
| 7        | 4   | 6        | 10             | 10          |
| 8        | 3   | 7        | 10             | 10          |
| 9        | 2   | 8        | 10             | 10          |
| 10       | 1   | 9        | 10             | 10          |
| 11       | –   | 10       | 10             | 10          |

Таблица 2

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ МЕТОДОМ ДИФУЗИИ В АГАРОВЫЙ ГЕЛЬ

| Время, мин | Диаметр окрашенной зоны, мм |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------|-----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|            | 1                           | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 |
| 15         | 20                          | 18 | 16 | 17 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 16 | 16 |
| 30         | 21                          | 19 | 18 | 19 | 18 | 17 | 17 | 18 | 17 | 18 | 17 |
| 45         | 22                          | 19 | 19 | 21 | 19 | 18 | 18 | 18 | 18 | 19 | 19 |
| 60         | 23                          | 20 | 21 | 22 | 21 | 19 | 19 | 19 | 19 | 20 | 20 |
| 120        | 25                          | 23 | 23 | 22 | 22 | 21 | 21 | 22 | 21 | 21 | 21 |
| 180        | 29                          | 26 | 25 | 23 | 24 | 21 | 22 | 23 | 21 | 22 | 23 |

бента. Для идентификации компонентов использовалась система ацетон–спирт этиловый 95% (9:1). На хроматограмме при просматривании в УФ-свете на-

блюдалось 2 пятна, по величине Rf и интенсивности окраски соответствующие пятнам РСО кислоты никотиновой и рутина. Количественное определение

кислоты никотиновой осуществляли спектрофотометрически по методу второй производной, а содержание флавоноидов в экстракте прополиса – методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции с алюминия хлоридом.

Таблица 3

**СОСТАВЫ СУППОЗИТОРНЫХ ОСНОВ ИЗ РАСЧЕТА  
НА 10 СУППОЗИТОРИЕВ С ДОБАВЛЕНИЕМ ПЕНЕТРАТОРОВ (в г)**

| № основы | ПЭГ 4000 | Кремофор RH-40 | Лутрол F-68 | ПЭГ 400 | Эмульгатор Т-2 | Твин-80 |
|----------|----------|----------------|-------------|---------|----------------|---------|
| 1        | 10,0     | 10,0           | 10,0        | 1,0     | –              | –       |
| 2        | 10,0     | 10,0           | 10,0        | 2,0     | –              | –       |
| 3        | 10,0     | 10,0           | 10,0        | 3,0     | –              | –       |
| 4        | 10,0     | 10,0           | 10,0        | 4,0     | –              | –       |
| 5        | 10,0     | 10,0           | 10,0        | 5,0     | –              | –       |
| 6        | 10,0     | 10,0           | 10,0        | –       | 1,0            | –       |
| 7        | 10,0     | 10,0           | 10,0        | –       | 2,0            | –       |
| 8        | 10,0     | 10,0           | 10,0        | –       | 3,0            | –       |
| 9        | 10,0     | 10,0           | 10,0        | –       | 4,0            | –       |
| 10       | 10,0     | 10,0           | 10,0        | –       | 5,0            | –       |
| 11       | 10,0     | 10,0           | 10,0        | –       | –              | 1,0     |
| 12       | 10,0     | 10,0           | 10,0        | –       | –              | 2,0     |
| 13       | 10,0     | 10,0           | 10,0        | –       | –              | 3,0     |
| 14       | 10,0     | 10,0           | 10,0        | –       | –              | 4,0     |
| 15       | 10,0     | 10,0           | 10,0        | –       | –              | 5,0     |

Таблица 4

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУППОЗИТОРИЕВ  
С КИСЛОТОЙ НИКОТИНОВОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТАВА  
И СОДЕРЖАНИЯ ПЕНЕТРАТОРА**

| № состава | Время растворения, мин | Высвобождение кислоты никотиновой, % |        |        |        |
|-----------|------------------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|
|           |                        | 15 мин                               | 30 мин | 45 мин | 60 мин |
| 1         | 8,7                    | 83,4                                 | 86,5   | 88,9   | 91,2   |
| 2         | 8,9                    | 84,7                                 | 87,1   | 89,2   | 92,2   |
| 3         | 9,1                    | 84,9                                 | 88,2   | 89,6   | 93,4   |
| 4         | 9,1                    | 83,8                                 | 86,9   | 90,2   | 94,1   |
| 5         | 8,9                    | 86,1                                 | 88,4   | 91,5   | 95,2   |
| 6         | 9,1                    | 87,9                                 | 97,8   | 98,3   | 98,7   |
| 7         | 9,3                    | 83,4                                 | 91,6   | 92,7   | 96,1   |
| 8         | 9,8                    | 83,7                                 | 92,2   | 93,1   | 97,4   |
| 9         | 9,7                    | 83,8                                 | 93,1   | 95,4   | 97,6   |
| 10        | 9,4                    | 84,1                                 | 92,3   | 96,4   | 97,9   |
| 11        | 11,7                   | 87,2                                 | 89,1   | 90,8   | 92,6   |
| 12        | 12,1                   | 85,9                                 | 90,1   | 92,8   | 95,1   |
| 13        | 12,2                   | 83,8                                 | 89,9   | 93,4   | 96,2   |
| 14        | 11,9                   | 84,1                                 | 87,3   | 89,9   | 92,3   |
| 15        | 12,1                   | 83,8                                 | 88,1   | 90,3   | 94,6   |

### Выводы

1. Экспериментально разработан состав и технология ректальных суппозиторий с кислотой никотиновой и экстрактом прополиса.

2. Согласно результатам биофармацевтических исследований, оптимальной суппозиторной основой является состав, содержащий ПЭГ 4000, лутрол F-68, кремофор RH-40.

3. Установлено, что увеличению скорости и полноты высвобождения кислоты никотиновой из суппозиторий (98%) способствует введение в основу эмульгатора Т-2 в количестве 1 г на 10 суппозиторий.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Шикова Ю.В., Ивакина С.Н., Епифанова А.В., Лиходед В.А., Петрова В.В., Шиков Н.А. Анализ современного состояния рынка лекарственных препаратов, применяемых в гинекологии. Сборник научных трудов II международного конгресса «Физическое и духовное здоровье: традиции и инновации». Традиционная медицина, 2012: 14–15.
2. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Кадырова З.Р., Елова Е.В., Епифанова А.В., Лиходед А.В., Хасанов Т.А., Бахтиярова С.Б. Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств. Фармация, 2011; 6: 33–36.
3. Государственная фармакопея СССР, XI изд., вып.2. М.: Медицина, 1990; 397.
4. Государственная фармакопея Республики Беларусь, т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств. Минск, 2006; 656.
5. Печенежская Л.А., Тихонова С.А., Пиминов А.Ф. и др. Лекарственные препараты для ректального применения. Харьков: Изд-во НФаУ, 2006; 56.
6. Кондратьева И.А., Смехова И.Е. Требования фармакопей к ректальным суппозиториям. Фармация, 2012; 1: 54–56.

Поступила 21 марта 2014 г.

## BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF SUPPOSITORIES CONTAINING NICOTINIC ACID AND PROPOLIS EXTRACT

Professor Yu.V. Shikova<sup>1</sup>, PhD; Professor V.A. Likhoded<sup>1</sup>, PhD; E.V. Simonyan<sup>2</sup>, PhD; A.V. Epifanova<sup>1</sup>; S.B. Bakhtiyarova<sup>1</sup>; R.A. Zaripov<sup>1</sup>, PhD

<sup>1</sup>*Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa 450000*

<sup>2</sup>*South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk 454092*

### SUMMARY

The paper gives the results of technological and biopharmaceutical studies of soft formulations – rectal suppositories containing nicotinic acid and alcohol-based propolis extract. The optimal composition of thickeners was defined from the agent's solubility, appearance, and pharmaceutical availability that was established by an agar gel diffusion test. The semipermeable lecithin membrane diffusion test was carried out to reveal the effects of excipients – penetrators (polyethylene 400, emulsifier T2, and Tween 80) on the processes and complete release of active ingredients from the base. The main quality indicators, such as dissolution time of suppositories, the degree and changes of their release of active ingredients, were defined for the designed formulation.

**Key words:** propolis extract, nicotinic acid, suppository, biopharmaceutical studies, pharmaceutical availability.

### REFERENCES

1. Shikova Yu.V., Ivakina S.N., Yepifanov A.V., Likhoded, V.A., Petrov V.V., Shikov N.A. Analysis of the current condition of the market of drugs used in gynecology. proceedings of the 2nd international Congress of Physical and spiritual health: traditions and innovations». *Traditsionnaya meditsina*, 2012: 14–15 (in Russian).
2. Shikova Yu.V., Likhoded V.A., Kadyrova Z.R., Elova E.V., Epifanova A.V., Likhoded A.V., Khasanov T.A., Bakhtiyarova S.B Modern auxiliary substances in the manufacture of medicines. *Farmaciya*, 2011; 6: 33–36 (in Russian).
3. The state Pharmacopoeia of the USSR, XI ed., vol. 2. M: Medicine, 1990; 397 (in Russian).
4. The state Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, T. 1. Common methods of quality control of medicines. Minsk, 2006; 656.
5. Pechenezhskaya L.A., Tikhonov S.A., Piminov A.F. et al. Medicines for rectal. Kharkov: NFAy, 2006; 56 (in Russian).
6. Kondratiev I.A., Smekhova I.E. Requirements pharmacopoeias rectal suppositories. *Farmaciya*, 2012; 1: 54–56 (in Russian).