

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2012
УДК 615.281

**РАЗРАБОТКА И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕТСКОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ – СУППОЗИТОРИЕВ С АРБИДОЛОМ**

А.Н. Воробьев, М.В. Овчаров, О.Г. Потанина, Р.А. Абрамович

Центр коллективного пользования (Научно-образовательный центр)
Российский университет дружбы народов, г. Москва

Проведены исследования по разработке ректальной формы арбидола. Показана возможность создания лекарственной формы противовирусного лекарственного средства для детей на основе отечественной субстанции. Проведены фармакокинетические исследования полученных суппозиториев, определены основные фармакокинетические показатели, характеризующие биологическую доступность суппозиториев арбидола.

Ключевые слова: арбидол, суппозитории, фармакокинетика.

В медицинской практике противовирусный препарат арбидол применяют перорально в виде капсул и таблеток, причем детская форма рекомендована для детей с 3-х летнего возраста. Актуальным является создание препарата системного действия, удобного в применении и максимально снижающего риск побочных эффектов у детей.

Целью настоящего исследования явилась разработка детского противовирусного лекарственного средства в форме суппозиториев.

Материалы и методы

В работе использовали отечественные субстанции арбидола (ФС 42-0216-07). При изготовлении суппозиториев с арбидолом для фармакокинетических исследований использовали универсальную лабораторную установку ИКА «MagicLab». Разогретую основу помещали в чашу установки, вводили субстанцию и диспергировали при 14000 об/мин в течении 10 мин. В качестве основы был использован твердый жир (Hardfat, Loders Croklaan, Голландия). Фракционный состав определяли на аналитической просеивающей машине с набором сит Retsch «AS 200».

Микроскопические исследования проводили на конфокальном микроскопе Nikon «Eclipse 90i». На предметное стекло в 1-2 капли раствора глицерин-вода (1:1), препаративной иглой смоченной в растворе глицерин-вода помещалась исследуемая субстанция и накрывалась покровным стеклом (ГОСТ 23402-78). Суппозитории расплавлялись с помощью водяной бани. Расплавленная суппозиторная масса переносилась шпателем на предметное стекло и накрывалась покровным. Использовался объектив x20

Фармакокинетические исследования проводили на кроликах породы «шиншилла». Для определения неизменного арбидола использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографическая система "Agilent 1200" с масс-детектором JEOL JMS-T100LP. Колонка AKZO NOBEL Kromasil C18, 5 мкм (100×2.1 мм). Элюент – ацетонитрил : 0,01% муравьиная кислота в режиме градиентного смешивания от 27 до 60 % в течении 5 минут, время анализа 13 минут. Скорость потока – 0.2 мл/мин. Объем вводимой пробы – 20 мкл.

Результаты и их обсуждение

Современный фармацевтический рынок отдает предпочтение липофильным основам, что обусловлено отсутствием раздражающего действия на слизистую прямой кишки. Полиэтиленоксидные основы, относящиеся к гидрофильным основам, обладают дегидратирующим эффектом, что причиняет дискомфорт при приеме [1,2]. Использование дифильных суппозиторных основ не представлялось возможным так как они содержат ПАВ, которые не рекомендуются в детских лекарственных формах.

В этой связи в настоящем исследовании в качестве основы был использован твердый жир. Введение активной субстанции в суппозиторную основу осуществлялось по типу суспензии.

Для обеспечения максимально быстрого высвобождения арбидола из основы, при введении активной субстанции по типу суспензии, необходимо контролировать размер частиц. Для этого был изучен фракционный состав (табл. 1) и проведено микроскопическое исследование субстанции арбидола (рис. 1).

Таблица 1

Фракционный состав субстанции арбидола

Размер фракции, мкм	Содержание, %
>1000	0,63
>500	7,3
>250	19
>160	26
>125	37,4
>63	8
>45	0,9
<45	0,77

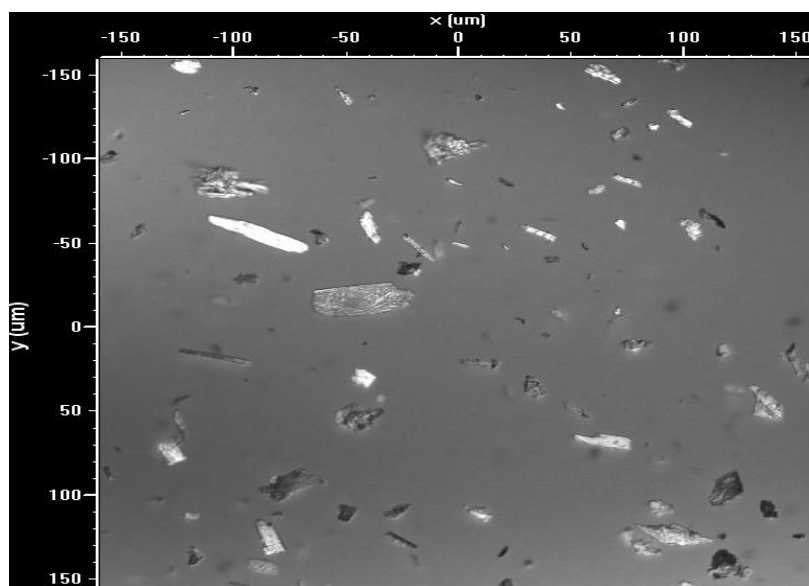


Рис. 1. Микрофотография субстанции арбидола (ув. × 20)

Для плохо растворимых веществ использование измельчения, как правило, повышает уровень концентрации в крови. Уменьшение размера частиц, используемых действующих веществ, является одним из способов предотвращения их седиментации и позволяет за счет этого достигнуть равномерного распределения частиц вещества в месте введения и внутри суппозитория [3]. Арбидол практически не растворим в воде, поэтому для повышения биодоступности необходимо использовать только мелкоизмельченную субстан-

цию с преобладанием частиц размером 50-100 мкм, что также будет способствовать предотвращению седиментации.

Седиментационная устойчивость арбидола в суппозиториях обеспечивалась так же введением аэросила (Aerosil 200, Evonik), вводимого в различных концентрациях. Наиболее приемлемые результаты были получены при содержании аэросила 2,5 %.

В результате технологических исследований были получены суппозитории с равномерным распределением в них арбидола (рис. 2).

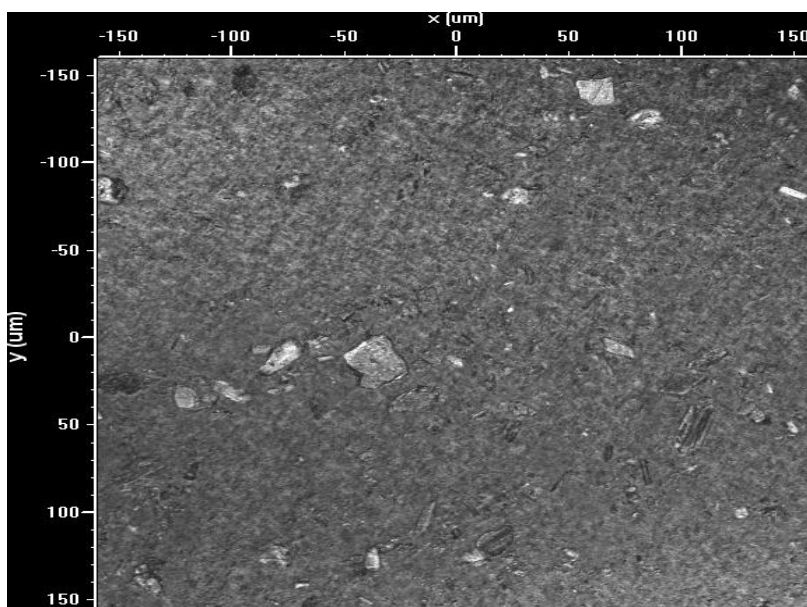


Рис. 2. Микрофотография субстанции арбидола в суппозиториях (ув. $\times 20$)

С целью изучения новой лекарственной формы были определены концентрации неизменного арбидола в сыворотке крови кроликов и рассчитаны основные фармакокинетические параметры, позволяющие оценить биологическую доступность суппозитория с арбидолом: величины площадей под фармакокинетическими кривыми

(AUC_{0-t}), время достижения максимальной концентрации (T_{макс.}), значения максимальных концентраций (C_{макс.}) и др.

В таблице 2 приведены основные фармакокинетические параметры при применении суппозитория арбидола в дозе 14 мг/кг.

Таблица 2

**Фармакокинетические параметры арбидола
при применении суппозиториев арбидола**

№ п.п.	С _{макс} , нг/мл	T _{макс} . час	T _{1/2} час	K _{эл} 1/час	MRT , час	AUC ₀₋₄₈ , нг/мл/час	AUC _{0-∞} , нг/мл/час
1	147	0,5	51,2	0,014	67,3	1298	2470
2	48	0,5	22,0	0,032	32,2	1056	1362
3	74	2,0	24,8	0,028	33,1	1616	2110
4	104	0,25	22,7	0,031	29,3	834	1066
5	123	0,5	16,8	0,041	23,6	1212	1418
6	95	1,0	66,1	0,011	90,3	1111	2598
Среднее значение	98,5	0,8	33,9	0,026	45,9	1187	1837
Стандартное отклонение	14,3	0,3	8,1	0,004	10,8	107	261
Доверительный интервал	28,0	0,5	15,9	0,009	21,3	210	512

Из полученных данных видно, что максимальные концентрации при применении суппозиториев регистрируются спустя 0,8-1 час и достигают значений (среднее значение $\pm 95\%$ доверительный интервал) $98,5 \pm 28,0$ нг/мл. Элиминация арбидола из кровяного русла в случае использования ректальных свечей происходит медленно. Период полуэлиминации (T_{1/2}) при применении суппозиториев составил $33,9 \pm 15,9$ часа, константа элиминации $0,026 \pm 0,009$ мин⁻¹. Параметр среднего времени удержания (MRT) для суппозиториев составил 46 ч.

Выводы

Проведенные исследования позволили установить возможность создания противовирусного лекарственного средства в форме суппозиториев для детей на основе отечественной субстанции. Фармакокинетические исследования позволили определить основные показатели фармакокинетики, характеризующие биодоступность суппозиториев арбидола.

Работа выполнена на оборудовании

ЦКП при финансовой поддержке Министерства образования и науки в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы».

Литература

1. Ярных Т.Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ (обзор) / Т.Г. Ярных, Е.В. Топочко, В.Н. Чушенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – №10. – С. 21-26.
2. Козлова Н.Г. Некоторые особенности создания лекарственных средств в форме суппозиториев / Н.Г. Козлова, Е.Е. Замараева, Л.И. Драник // Фармация. – 1992. – № 6. – С. 80-83.
3. Muller B.W. Suppositories, pharmakologic, biopharmazie and galen rectal and vaginal anzuwendender Arzneiformen Wissenschaftl / B.W. Muller. – Stuttgart (Germany): Verlag, 1986. – 371 p.

**DEVELOPMENT AND PHARMACOKINETIC STUDIES CHILD DRUG FORM –
SUPPOSITORIES WITH ARBIDOL**

A.N. Vorobyov, M.V. Ovcharov, O.G. Potanina, R.A. Abramovich

Carried out the development of arbidol rectal form. Shown possibility of creating dosage form of the antiviral drug for children based on the domestic substances. Carried out of pharmacokinetic studies, determined the basic pharmacokinetic parameters of the bioavailability of suppositories containing arbidol.

Key words: arbidol, suppositories, pharmacokinetics.

Абрамович Римма Александровна – к.фарм.н., директор ЦКП (НОЦ) РУДН.
г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8/2.
Тел.: 8(495)787-38-03 доб.2096.
E-mail: abr-rimma@yandex.ru.

Потанина Ольга Георгиевна – д.ф.н., Директор центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН.
г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8/2.
Тел: 8(495)787-38-03 доб. 2093.
E-mail: microly@mail.ru.

Воробьев Александр Николаевич – к.ф.н., гл. технолог ЦКП (НОЦ) РУДН.
г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8/2.
Тел: 8(495)787-38-03 доб. 2117.
E-mail: alek_san2007@mail.ru.

Овчаров Максим Викторович – к.х.н. зав. лабораторией доклинических и фармако-кинетиических исследований ЦКП (НОЦ) РУДН.
г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8/2.
Тел: 8(495)787-38-03 доб. 2121.
E-mail: maxovcharov@rambler.ru.