SVEIKATOS MOKSLAI /
HEALTH SCIENCES IN EASTERN EUROPE
ISSN 1392-6373 print / 2335-867X online
2021, 31 tomas, Nr.7, p. 64-69
DOI: https://doi.org/10.35988/sm-hs.2021.224

PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ POVEIKIO VAISTINIŲ MEDŽIAGŲ ATPALAIDAVIMUI IŠ SKIRTINGŲ ŽVAKUČIŲ PAGRINDŲ TYRIMAS

Asta Marija Inkėnienė[1,2], Kristina Ramanauskienė[2], Evelina Borkertaitė[1], Kristina Ščiglinskaitė[2]

[1]Kauno kolegija, Medicinos fakultetas, Farmakotechnikos katedra,
[2]Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Klinikinės farmacijos katedra

Raktažodžiai: žvakutės, lipofilinis, hidrofilinis pagrindas, pagalbinės medžiagos, suirimo laikas, biofarmacinis tyrimas *in vitro.*

Santrauka

Žvakučių pagrindas turi didelę įtaką vaisto biologiniam pasisavinimui rektaliniu ir vaginaliniu vartojimo būdu, terapiniam aktyvumui ir pasiskirstymui. Daugelis mokslinių tyrimų įrodė, kad labai svarbu parinkti tokį pagrindą ir pagalbines medžiagas, kurios suformuotų geriausias biofarmacines savybes, nepakeisdamos veikliosios medžiagos fizikinių ir cheminių savybių. Pagalbinių medžiagų savybės gali turėti įtakos ne tik vaistinių medžiagų kiekio atpalaidavimui iš žvakučių, bet ir atpalaidavimo greičiui. Vaistinė medžiaga gali būti absorbuojama po pavartojimo, kai atpalaiduojama iš pagrindo. Biologinis vaistinių medžiagų pasisavinimas iš žvakučių priklauso nuo pagrindo ir pagalbinių medžiagų, jų koncentracijos. Aktualu tirti medžiagų atpalaidavimo priklausomybę nuo žvakučių pagrindo, gamybos būdo ir pagalbinių medžiagų. Tyrimo problema: kaip šie veiksniai paveikia vaistinės medžiagos atpalaidavimą iš žvakučių? Tyrimo objektas − pagalbinių medžiagų įtaka vaistinių medžiagų atpalaidavimui iš skirtingų pagrindų žvakučių. Tyrimo tikslas − biofarmaciniu tyrimu *in vitro* atskleisti pagrindo, pagalbinių medžiagų, gamybos būdo įtaką vaistinių medžiagų atpalaidavimui iš hidrofobinių (kakavos sviesto), ir hidrofilinių (želatinos – glicerolio ir polietilenglikolio) žvakučių pagrindų. Žvakučių suirimo testu nustatyta, kad pagalbinių medžiagų − plastifikatorių, tirštiklių (lanolino, bičių vaško, koloidinio silicio dioksido) įterpimas prailgina suirimo laiką. Tiek hidrofobinio, tiek hidrofilinio pagrindo žvakučių suirimo laikas neviršijo Europos Farmakopėjoje reglamentuojamo suirimo laiko ribų. Lipofilinio pagrindo žvakutės suiro greičiau, nei hidrofilinio. Biofarmacinis tirpimo tyrimas *in vitro* parodė, kad žvakučių pagrindas turi reikšmės vaistinių medžiagų atpalaidavimui iš žvakučių. Daugiausiai ir greičiausiai tirtos vaistinės medžiagos atsipalaidavo iš hidrofilinių želatinos-glicerolio pagrindų, lyginant su lipofiliniais kakavos sviesto pagrindais, polietilenglikolio pagrindas pailgino žvakučių surimo laiką ir sulėtino fenolinių junginių atpalaidavimą iš pagrindo. Pastebėta, kad lipofilinių pagrindų gamybos būdas yra svarbus veiksnys – ritinimo būdu pagamintos žvakutės atpalaidavo vaistinės medžiagos daugiau ir greičiau, nei tos pačios sudėties liejimo būdu pagamintas pagrindas.

Įvadas

Rektalinių žvakučių naudojimas naudingas pediatrijoje, pacientams be sąmonės, žmonėms, kuriems sunku ryti geriamuosius vaistus, siekiant išvengti šalutinio poveikio virškinamajam traktui [1-3]. Daugelis mokslinių tyrimų įrodo ir teigia, kad labai svarbu parinkti tokį pagrindą ir pagalbines medžiagas, kurios suformuotų geriausias biofarmacines savybes ir nepakeistų veikliosios medžiagos fizikinių ir cheminių savybių [4,5]. Pagalbinių medžiagų savybės gali turėti įtakos ne tik vaistinių medžiagų kiekio atpalaidavimui iš žvakučių, bet ir atpalaidavimo greičiui [6-8].

Klasikinė žvakučių pagrindo medžiaga − kakavos sviestas (*oleum Cacao*). Tai kietieji riebalai, lydosi kūno temperatūroje, tačiau pasižymi savybe apkarsti, nustatytas polimorfizmas [9,10]. Polimorfinės kakavos sviesto atmainos skiriasi lydymosi temperatūra. Kakavos sviestas turi keturias polimorfines formas, kurių lydymosi temperatūra alfa 23 ^{0}C, beta 34-36 ^{0}C, beta‘ 28 ^{0}C ir gama 17 ^{0}C [11]. Gamybos procese kaitinant, vėsinant, homogenizuojant galimas vienų modifikacijų virtimas kitomis ir tai kelia žvakučių kokybės problemų.Žvakučių gamyboje seniausiai žinomas hidrofilinis pagrindas yra želatinos-glicerolio pagrindas [10]. Polietilenglikoliai (PEG) dažnai pasirenkami vaginalinių žvakučių gamybos pagrindui [12, 13]. Pagalbinės medžiagos, kurios

Adresas susirašinėti: Asta Marija Inkėnienė, el.p. asta.inkeniene@go.kauko.lt

gali būti naudojamos žvakučių pagrindui – tirštikliai, paviršinio aktyvumo medžiagos (PAM), plastifikatoriai, tirpikliai. Šiomis medžiagomis modifikuojamas žvakučių pagrindo plastiškumas, kietumas ir lydymosi temperatūra bei vaistinių medžiagų atpalaidavimo savybė. Bičių vaškas pasižymi emulsuojančiomis, suteikiančiomis plastiškumo bei antiseptinėmis savybėmis, dažnai naudojamas kaip nešiklis, kietiklis, tirštiklis. Bevandenis koloidinis silicio dioksidas – gelifikuojanti medžiaga, kuri gali gelifikuoti augalinius aliejus, skystą parafiną. Jis veiksmingai didina klampą, kuri mažai priklauso nuo temperatūros pokyčių. Naudojamas kaip slidumą gerinanti medžiaga, tirštiklis, dispergantas ir drėgmės absorbentas [10]. Lanolinas (avių vilnos riebalai) pasižymi emulsuojančiomis savybėmis, gali sugerti didelius vandens kiekius ir išlaikyti drėgmę [10,14]. Paviršinio aktyvumo pagalbinės medžiagos turi įtakos pagrindo suirimo laikui, tad jų pagalba galima modeliuoti vaistinių medžiagų atpalaidavimą iš pagrindų. Dėl pagrinde esančių paviršinio aktyvumo medžiagų žvakutė, patekusi į veikimo vietą, lengvai suvilgoma gleivinės skysčiais. Polisorbatas (Tween) yra nejoninės paviršiaus aktyviosios medžiagos, turinčios tris skirtingų riebalų rūgščių esterių grandines ir sorbitano monooleatas (Span) yra sorbitolio ir įvairių riebiųjų rūgščių esteriai [4].

Vaistinė medžiaga gali būti absorbuojama vartojimo metu, kai atpalaiduojama iš pagrindo. Biologinį vaistinių medžiagų pasisavinimą iš žvakučių lemia pagrindas ir pagalbinės medžiagos, jų koncentracija [13,15,16]. Iš lipofilinių pagrindų vaistinės medžiagos atpalaiduojamos ir absorbcija prasideda, kai tik žvakutė išsilydo veikimo vietoje, o iš hidrofilinių pagrindų − tik pagrindui ištirpus. Lipofilinės vaistinės medžiagos geriau absorbuojamos iš hidrofilinių pagrindų, o hidrofilinės – iš hidrofobinių pagrindų. Siekiant greito gydomojo poveikio, hidrofilinėms vaistinėms medžiagoms pritaikomi lipofiliniai žvakučių pagrindai [4,8,17]. Polietilenglikolio pagrindas žvakučių gamyboje dažniausiai pasirenkamas dėl santykinai gero vaistinių medžiagų atpalaidavimo. Polietilenglikolio pagrindui ištirpus, vaistinė medžiaga atpalaiduojama greičiau, nei iš hidrofobinio pagrindo, nes čia vaistinė medžiaga pirmiausia turi pereiti iš lipofilinės fazės į hidrofilinę [18].

Aktualu tirti medžiagų atpalaidavimo priklausomybę nuo žvakučių pagrindo, gamybos būdo ir pagalbinių medžiagų. Tyrimo problema: kaip šie veiksniai paveikia vaistinės medžiagos atpalaidavimą iš žvakučių? Tyrimo objektas − pagalbinių medžiagų įtaka vaistinių medžiagų atpalaidavimui iš skirtingų pagrindų žvakučių.

Tyrimo tikslas − biofarmaciniu tyrimu *in vitro* atskleisti pagrindo, pagalbinių medžiagų ir gamybos būdo įtaką vaistinių medžiagų atpalaidavimui iš hidrofobinių ir hidrofilinių žvakučių pagrindų.

Tyrimo medžiagos ir metodai

Tiriamosios žvakutės (1 lentelė) buvo pagamintos taikant liejimo ir ritinimo gamybos metodus. Tiriamosios žvakutės masė 4 g. Vaistinės medžiagos: etanolinis medetkų ekstraktas, acetaminofenas, metamizolio natrio druska. Pagalbinės medžiagos: tirštikliai − bičių vaškas (UAB „Bičių korys“, Lietuva) ir koloidinis silicio dioksidas, plastifikatorius – anhidrinis lanolinas (Sigma-Aldrich, Vokietija), vaistinės medžiagos tirpiklis – išgrynintas vanduo, paviršinio aktyvumo medžiagos – sorbitano monooleatas ir polisorbatas, propilenglikolis (Carl Roth GmbH, Vokietija). Pagrindo medžiagos: želatina (Sigma-Aldrich, Vokietija) polietilenglikolis (PEG) 400, 4000 (Applichem GmbH, Vokietija), glicerolis (Sigma-Aldrich, Vokietija), kakavos sviestas (Henry Lamotte GmbH, Vokietija).

Vaistinių medžiagų atpalaidavimo tyrimas in vitro. Vaistinių medžiagų tirpimo tyrimas *in vitro* (*Ph. Eur. 01/2010, 2.9.3.*) atliktas naudojant vertikalią dializinę celę ir pusiau pralaidžią hidrofilinę membraną. Akceptorinė terpė – 25 ml išgrynintojo vandens, temperatūra palaikoma 37±0,5 ^{0}C, maišoma. Analizei imamo mėginio tūris – 1 ml. Mėginiai imami po 15, 30, 45, 60, 90 min. Vaistinių medžiagų koncentracija akceptorinės terpė mėginiuose nustatytos spektrofotometrijos metodu Agilent 8453 UV-Vis spektrofotometru. Atpalaiduotas fenolinių junginių kiekis tiriamuosiuose mėginiuose nustatomas spektrofotometriškai, kai bangos ilgis 765 nm bei išreiškiamas galo rūgšties ekvivalentais (GRE) mg/ml, naudojant galo rūgšties kalibracinę kreivę. Metamizolio natrio druskos tirpalo optinis tankis nustatytas esant 258 nm bangos ilgiui, acetaminofenas - 243 nm.

Žvakučių suirimo testas. Tyrimo metu buvo naudojamas suirimo prietaisas (Model DINT-02, MRC Labaratory equipment, Japan). Stiklinis indas užpildomas 500 ml akceptorinės terpės − išgryninto vandens 37±0,5 ^{0}C. Remiantis Europos farmakopėja (*Ph. Eur. 01/2008, 2.9.2.*), žvakutės lipofiliniu pagrindu turi suirti ne vėliau, kaip per 30 min., hidrofiliniu – ne vėliau kaip per 60 minučių. Žvakutė laikoma suirusi, kai nėra akimi matomų dalelių.

Tyrimo rezultatai

Žvakučių suirimo laiko priklausomybė nuo pagrindo ir pagalbinių medžiagų. Nustatytas ir palygintas žvakučių, pagamintų ritinimo ir liejimo būdais, skirtingais lipofiliniais ir hidrofiliniais pagrindais, skirtingomis pagalbinėmis medžiagomis, suirimo laikas (2 lentelė). Vertinta, ar tiriamųjų žvakučių suirimo laikas atitinka reglamentuotąjį.

Lipofilinio pagrindo žvakutės be kitų pagalbinių medžiagų suiro greičiausiai. Hidrofilinių pagrindų žvakutės suiro per ilgesnį laiką (37-42 min.), nei lipofilinio pagrindo. Ilgiausiai truko hidrofilinių polietilenglikolio pagrindo žva-

kučių irimas. Tyrimo rezultatai parodė, kad jų suirimui poveikį turėjo pagalbinės medžiagos. Pagalbinės medžiagos – tirštikliai (bičių vaškas) pailgino suirimą, lyginant su tik kakavos sviesto pagrindo žvakutėmis. Naudojant kitą tirštiklį (silicio dioksidą), žvakutės nesuiro. Paviršinio aktyvumo medžiagos, t.y. sorbitano monooleatas ir polisorbatas žvakučių suirimo laiko reikšmingai nepakeitė. Tyrimas parodė ir patvirtino kitų mokslininkų tyrimų rezultatus, kad greičiausias suirimo laikas yra būdingas kakavos sviesto pagrindo žvakutėms, o ilgiausias – PEG [19]. Suirimo laiko skirtumai gauti dėl gamybos metodo: liejimo būdu pagamintos žvakutės suiro greičiau, nei ritinimo. Visos tiriamosios žvakutės tenkino Europos farmakopėjoje reglamentuotą suirimo laiką.

Žvakučių pagrindo įtaka vaistinių medžiagų atpalaidavimo kinetikai. Nustatytas žvakučių pagrindo: kakavos sviesto, želatinos – glicerolio, želatinos – glicerolio – propilenglikolio ir PEG poveikis biologiškai aktyvių medžiagų – fenolinių junginių atpalaidavimui.

Remiantis tyrimo *in vitro* metu gautais rezultatais (1 pav. a), hidrofilinio želatinos – glicerolio pagrindo žvakutės pasižymėjo greitesniu fenolinių junginių atpalaidavimu, lyginant su lipofilinio ir polietilenglikolinio pagrindo žvakutėmis. Analizuojant atpalaiduotų fenolinių junginių kiekio priklausomybę nuo pagrindo medžiagų stebima, kad po 90 min. želatinos – glicerolio pagrindo žvakutės atpalaidavo didžiausią fenolinių junginių kiekį, o mažiausią - lipofilinio pagrindo žvakutės.

Greičiausiai acetaminofenas pradėjo atsipalaiduoti iš hidrofilinio pagrindo žvakučių ir daugiausiai jo išsiskyrė per 60 min. (1 pav. b). Mažiausiai acetaminofeno atpalaidavo lipofilinis pagrindas, pagamintas liejimo būdu. Ritinimo būdu medžiagos atpalaiduota 2,4 kartus daugiau, nei liejimo būdu. Panaši atpalaidavimo kinetika acetaminofeno iš hidrofilinio pagrindo ir lipofilinio, pagaminto ritinimo būdu.

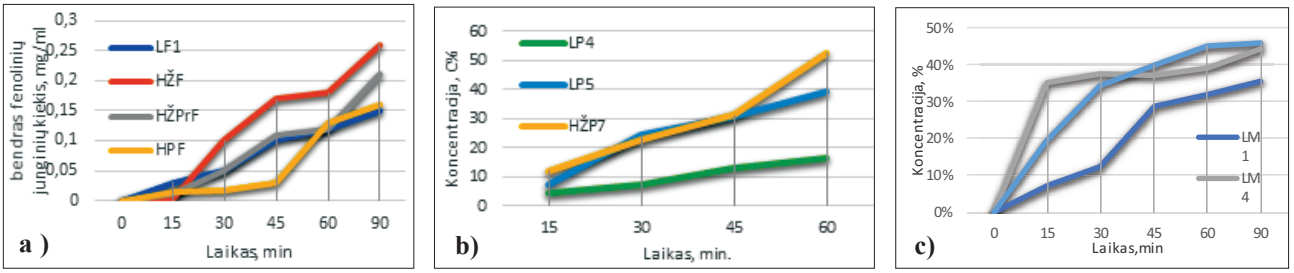
1 pav. c) pavaizduota lipofilinio LM1, lipofilinio LM4, kuriame metamizolio natris įterptas ištirpintas ir emulsuotas su žvakutės pagrindo medžiagomis, ir hidrofilinio HM pagrindo įtaka metamizolio natrio druskos atpalaidavimui iš rektalinių žvakučių. Remiantis rezultatais, daugiausiai metamizolio natrio atpalaidavo hidrofilinis, mažiausiai ir lėčiausiai − lipofilinis pagrindas. Žvakutės, kurių pagrinde metamizolio natris buvo emulsijos pavidalu, medžiagą atpalaidavo greičiausiai per pirmas 15 min., tolimesnė atpalaidavimo kinetika panaši, kaip ir iš hidrofilinio želatinos pagrindo.

1 lentelė. Tiriamosios žvakutės, jų sudėtis ir gamybos metodas.

Tiriamosios žvakutės	Pagrindas	Pagalbinės medžiagos	Vaistinė medžiaga	Gamybos būdas
LF1	kakavos sviestas		fenoliniai junginiai	liejimo
LF2	kakavos sviestas	1% bičių vaškas		
LF3	kakavos sviestas	1% lanolinas anhidrinis		
LF4	kakavos sviestas	1% bičių vaškas + 1% lanolinas anh.)		
HŽF	želatina-glicerolis-vanduo 1:5:2			
HŽPrF	želatina-glicerolis – vanduo 1:5:2	40% propilenglikolis		
HPF	polietilenglikolis (PEG) 400, 4000 1:1			
LP1	kakavos sviestas		12,5 % acetaminofenas	liejimo
LP2	kakavos sviestas	1% bičių vaškas		
LP3	kakavos sviestas	1% koloidinis silicio dioksidas		
LP4	kakavos sviestas	lanolinas anh.		
LP5	kakavos sviestas	lanolinas anh.		ritinimo
LP6	kakavos sviestas	lanolinas anh., vanduo		
HŽP7	želatina-glicerolis-vanduo 1:5:2			liejimo
LM1	kakavos sviestas		12,5 % metamizolio natrio druska	liejimo
LM2	kakavos sviestas	6% sorbito monooleatas		
LM3	kakavos sviestas	6% polisorbatas 40		
LM4	kakavos sviestas	vanduo		
HM5	želatina-glicerolis-vanduo 1:5:2			

2 lentelė. Tiriamųjų žvakučių suirimo laiko priklausomybė nuo pagrindo medžiagų.

Tiriamosios žvakutės	Suirimo laikas, min.	Tiriamosios žvakutės	Suirimo laikas, min.
LF1	11	LP3	nesuiro, suminkštėjo
LF2	25	LP4	12
LF3	10	LP5	31
LF4	21	HŽP7	42
HŽF	40	LM1	12
HŽPrF	27	LM2	33
HPF	53	LM3	13
LP1	10	LM4	23
LP2	27	HM5	37

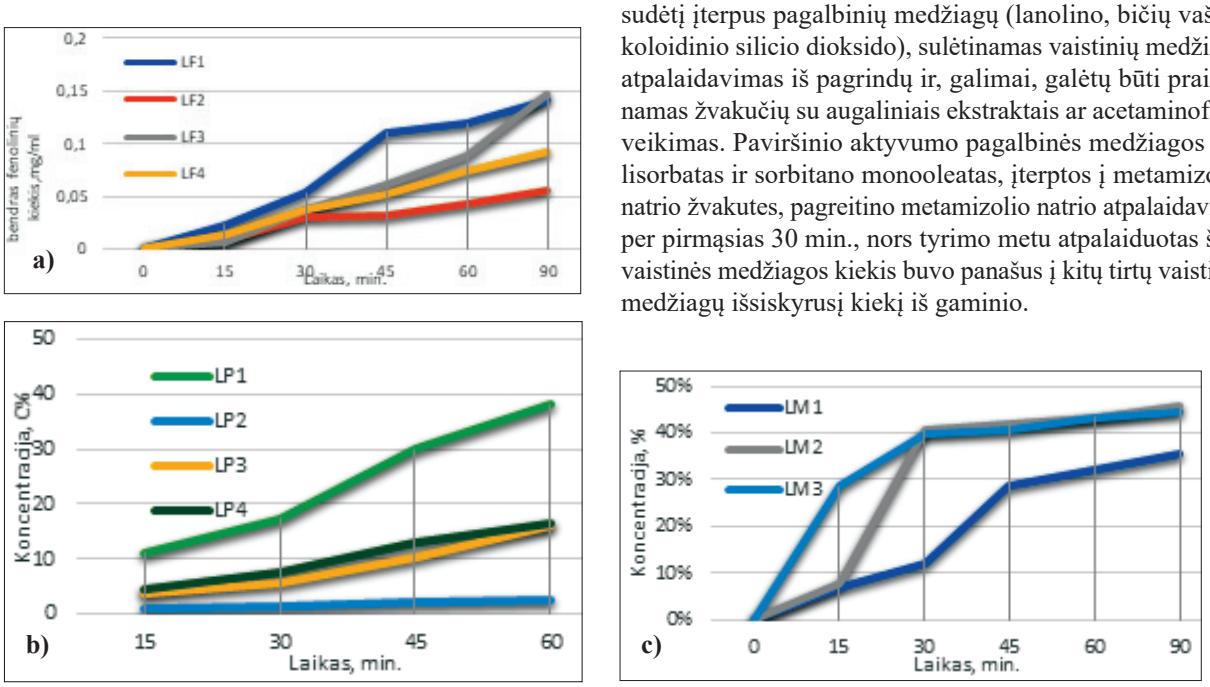


1 pav. Žvakučių lipofilinio (LF1, LP4 liejimas, LP5 ritinimas) ir hidrofilinio (HŽF, HŽPrF, HPF, HŽP7) pagrindo poveikis fenolinių junginių atpalaidavimui (a), acetaminofeno (b) ir metamizolio natrio druska (c)

Apibendrinant galima teigti, kad žvakučių pagrindas turi reikšmės vaistinių medžiagų atpalaidavimui iš žvakučių. Daugiausiai ir greičiausiai tirtos vaistinės medžiagos atsipalaidavo iš hidrofilinių želatinos-glicerolio pagrindų, lyginant su lipofiliniais kakavos sviesto pagrindais. Pastebėta, kad lipofilinių pagrindų gamybos būdas yra svarbus veiksnys – ritinimo būdu pagamintos žvakutės atpalaidavo vaistinės medžiagos daugiau ir greičiau, nei tos pačios sudėties liejimo būdu pagamintas pagrindas.

Pagalbinių medžiagų įtakos vertinimas. Siekiant ištirti pagalbinių medžiagų įtaką vaistinių medžiagų atpalaidavmui, į žvakučių pagrindus buvo įterptos skirtingos pagalbinės medžiagos: bičių vaškas, koloidinis silicio dioksidas, propilenglikolis, polisorbatas ir sorbitano monooleatas.

Lipofilinės kakavos sviesto žvakutės, į kurias nebuvo įterpta jokių pagalbinių medžiagų, pasižymėjo greitesniu vaistinių medžiagų atpalaidavimu, lyginant su kitomis tiriamosiomis žvakutėmis, kurių sudėtis buvo papildyta pagalbinėmis medžiagomis (2 pav. a, b ir c). Žvakučių pagrindai, kuriuose buvo bičių vaško, sulėtino fenolinių junginių ir acetaminofeno atpalaidavimą, bet bičių vaškas kartu su anhidriniu lanolinu kiek silpniau paveikė išsiskyrimo kinetiką. Lėtesniu fenolinių junginių ir acetaminofeno atpalaidavimu pasižymėjo kakavos sviesto žvakutės, į kurių pagrindą buvo įterpta 1 proc. anhidrinio lanolino. Remiantis šiais rezultatais galima teigti, kad į kakavos sviesto pagrindo žvakučių sudėtį įterpus pagalbinių medžiagų (lanolino, bičių vaško, koloidinio silicio dioksido), sulėtinamas vaistinių medžiagų atpalaidavimas iš pagrindų ir, galimai, galėtų būti prailginamas žvakučių su augaliniais ekstraktais ar acetaminofenu veikimas. Paviršinio aktyvumo pagalbinės medžiagos polisorbatas ir sorbitano monooleatas, įterptos į metamizolio natrio žvakutes, pagreitino metamizolio natrio atpalaidavimą per pirmąsias 30 min., nors tyrimo metu atpalaiduotas šios vaistinės medžiagos kiekis buvo panašus į kitų tirtų vaistinių medžiagų išsiskyrusį kiekį iš gaminio.



2 pav. Iš kakavos sviesto pagrindo žvakučių atpalaiduoto bendrojo fenolinių junginių, acetaminofeno ir metanizolio natrio kiekio priklausomybė nuo pagalbinių medžiagų: bičių vaško, žvakučių formuluotė LF2, LP2; koloidinio silicio dioksido – LP3; bičių vaško ir anhidrinio lanolino – LF4; anhidrinio lanolino – LF3, LP4; polisorbato – LM3; sorbitano monooleato − LM2. Lyginama su formuluotėmis, kuriose pagrindas kakavos sviestas LF1, LP1, LM1

Išvados

1. Žvakučių suirimo testu nustatyta, kad pagalbinių medžiagų − plastifikatorių, tirštiklių (lanolino, bičių vaško, koloidinio silicio dioksido) įterpimas ilgina suirimo laiką. Hidrofobinio ir hidrofilinio pagrindo žvakučių suirimo laikas neviršijo Europos farmakopėjoje reglamentuojamo suirimo laiko ribų. Lipofilinio pagrindo žvakutės suiro greičiau, nei hidrofilinio.

2. Biofarmacinis tirpimo tyrimas *in vitro* parodė, kad žvakučių pagrindas turi reikšmės vaistinių medžiagų atpalaidavimui. Daugiausiai ir greičiausiai tirtos vaistinės medžiagos atsipalaidavo iš hidrofilinių želatinos-glicerolio pagrindų, lyginant su lipofiliniais kakavos sviesto pagrindais, polietilenglikolio pagrindas pailgino žvakučių suirimo laiką ir sulėtino fenolinių junginių atpalaidavimą iš pagrindo.

3. Svarbus veiksnys – lipofilinių pagrindų gamybos būdas: ritinimo būdu pagamintos žvakutės atpalaidavo vaistinės medžiagos daugiau ir greičiau, nei tos pačios sudėties liejimo būdu pagamintas pagrindas.

Literatūra

1. Jannin V, Lemagnen G, Gueroult P, Larrouture D, Tuleu C. Rectal route in the 21st century to treat children. Advanced Drug Delivery Reviews 2014; 73:34-49. https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.012
2. Havaldar VD, Yadav AV, Dias RJ, Mali KK, Ghorpade VS, Salunkhe NH. Rectal suppository as an effective alternative for oral administration. Research Journal of Pharmacy and Technology 2015;8(6):759. https://doi.org/10.5958/0974-360X.2015.00122.5
3. Ham AS, Buckheit Jr. RW. Designing and developing suppository formulations for anti-HIV drug delivery. Therapeutic Delivery 2017; 8(9):805-817. https://doi.org/10.4155/tde-2017-0056
4. Ilomuanya MO, Ifudu ND, Odulaja J, Igwilo C. Assessment of the effect of base type and surfactant on the release properties and kinetics of paracetamol suppositories. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research 2012; 4(6):3280-3286.
5. Ogundipe OD, Oladimeji FA, Bankole VO. Quantitative analysis of the effects of drug-base ratio on the physical and release properties of paracetamol suppositories. The Pharma Innovation Journal 2017; 6(9):190-196.
6. Belniak P, Świąder K, Szumiło M, Hyla A, Poleszak E. Comparison of physicochemical properties of suppositories containing starch hydrolysates. Saudi Pharmaceutical Journal 2017;25(3);365-369. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.09.004
7. Inkėnienė, AM., Ramanauskienė K., Galkontas A. Paracetamolio atpalaidavimo kinetika iš ekstemporaliai pagamintų rektalinių supozitorijų. Mokslo taikomieji tyrimai Lietuvos kolegijoje. 2019;15:48-54.
8. Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. Adv Drug Deliv Rev 2015; 92:105-22. https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.06.008
9. Sasaki M, Ueno S, Sato K. Polymorphism and Mixing Phase Behavior of Major Triacylglycerols of Cocoa Butter. Cocoa Butter and Related Compounds. AOCS Press 2012; 151-172. https://doi.org/10.1016/B978-0-9830791-2-5.50009-8
10. Hasian JA. Formulation and in vitro evaluation of adults levodropropizine suppositories using various excipients. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research 2015; 7(11):763-772.
11. Naik B, Kumar V. Cocoa Butter and Its Alternatives: A Review. Journal of Bioresource Engineering and Technology 2014;1:07-17.
12. Abass H, Kamel R, Abdelbary A. Metronidazole bioadhesive vaginal suppositories: Formulation, in vitro and in vivo evaluation. Int J Pharm Pharm Sci 2012;4(1):344-53.
13. Tawfeek HM. Lornoxicam suppositories: in-vitro formulation and in-vivo evaluation. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (IJPSR) 2013;4(11): 4228-4235.
14. Devi DR, Malarvizhi K, Abinaya M, Vedha Hari BN. Innovation of Natural Product as Suppository Base. Asian Journal of Chemistry 2014;26(12):3705-3709. https://doi.org/10.14233/ajchem.2014.17058
15. Shegokar R, Singh KK. In vivo evaluation of suppocire paracetamol rectal suppositories. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2012; 4:205-9.
16. Sultan T, Hamid Sh, Hassan S, Hussain K, Ahmed A, Bashir L, Naz Sh and Pak. TM, J. Development and evaluation of immediate release diclofenac sodium suppositories. Pharm Sci 2018;31(5):1791-1795.
17. Nagendrababu B, Rao PV, Keerthi K, Vine L, Priyanka P. Formulation and Evaluation of Chlortenoxicam Rectal Suppositories. ARC Journal of Pharmaceutical Sciences (AJPS) 2018;4 (2):24-28. https://doi.org/10.20431/2455-1538.0402004
18. D'souza AA, Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. Expert Opin Drug Deliv 2016;13(9):1257-75. https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1182485
19. Muaadh AMA, Mashrai A, Al-dholimi N. Sustained Release Suppositories of Metoclopramide HCl: Formulation and In vitro Evaluation. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research 2018;10(1):169-175.

STUDY OF THE INFLUENCE OF EXCIPIENTS ON THE RELEASE OF DRUG SUBSTANCES FROM DIFFERENT SUPPOSITORY BASES

A. M. Inkėnienė, K. Ramanauskienė, E. Borkertaitė, K. Ščiglinskaitė

Keywords: suppositories, lipophilic, hydrophilic base, excipients, disintegration time, *in vitro* biopharmaceutical study.

Summary

Suppositories have a particularly strong influence on the drug bioavailability by rectal and vaginal route of administration, therapeutic activity and distribution of the drug. Many studies demonstrate that it is essential to select a base and excipients that provide the best biopharmaceutical properties and do not change the physicochemical properties of the active substance. The properties of the excipients may affect not only the release of the amount of drug from the suppositories, but also the rate of release. The drug substance can be absorbed after administration when released from the base. Thus, the biological availibility of drug substances from suppositories is determined by the base and excipients, their concentration. It is important to study the dependence of drug release on the base of suppositories, the method of production and excipients. Therefore, the research problem was raised: how do these factors affect the release of the drug substance from the suppositories? The object of the research is the influence of excipients on the release of drug substances from suppositories with different bases. The aim of the study was to reveal the influence of the base, excipients, production method on the release of drug substances from hydrophobic (cocoa butter) and hydrophilic (gelatin - glycerol and polyethylene glycol) suppository bases by biopharmaceutical research *in vitro*. The disintegration test of suppositories showed that the addition of excipients - plasticizers, thickeners (lanolin, beeswax, colloidal silicon dioxide) prolongs the disintegration time. The disintegration time of both hydrophobic and hydrophilic suppositories did not exceed the disintegration time limits regulated by the European Pharmacopoeia. Lipophilic-based suppositories disintegrated faster than hydrophilic ones.

An *in vitro* biopharmaceutical dissolution study has shown that suppositories bases have a role in the release of drugs from suppositories. The most and fastest tested drugs released from hydrophilic gelatin-glycerol bases compared to lipophilic cocoa butter bases, polyethylene glycol base prolonged the disintegration time of suppositories and slowed the release of phenolic compounds from the base. It has been observed that the method of production of lipophilic bases is also an important factor - the suppositories made by rolling released the drug substance more and faster than the base made by molding the same composition.

Correspondence to: asta.inkeniene@go.kauko.lt

Gauta 2021-10-13