

Recommended by Doctor of Pharmacy, Professor V. I. Chueshov

UDC 615.014.4:615.322:615.454.2:001.891

<https://doi.org/10.24959/nphj.18.2195>

A. S. Kutsanian, N. A. Shram, D. I. Dmitrievskiy

National University of Pharmacy

The study of stability of suppositories with the glifazin herbal complex during storage

The result of the search in the direction of creating an effective and save drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM) was development of suppositories with the glifazin herbal complex obtained from the herb of bean (*Phaseolus vulgaris*) and mung bean (*Phaseolus aureus*).

Aim. To study stability of suppositories with glifazin during storage.

Materials and methods. The study objects were rectal suppositories with the hypoglycemic activity containing the glifazin herbal complex in its composition and made on the hydrophilic polyethylene oxide base by the molding method. While storing suppositories their quality parameters (description, uniformity of mass, average weight, dissolution time, pH, microbiological purity, quantitative content of phenolic compounds) were determined using physical, physicochemical, pharmacotechnological and microbiological methods in accordance with the requirements of the State Pharmacopeia of Ukraine (SPHU).

Results and discussion. It has been experimentally proven that all quality parameters of the drug meet the requirements of the draft of the Quality Control Methods (QCM).

Conclusions. The results of the studies conducted have shown that suppositories are stable when stored in a dry, dark cool place for 2 years.

Key words: suppositories; glifazin herbal complex; diabetes mellitus; stability

А. С. Куцанян, Н. А. Шрам, Д. І. Дмитрієвський

Дослідження стабільності супозиторіїв з рослинним комплексом гліфазин у процесі зберігання

Результатом цілеспрямованого пошуку у напрямку створення ефективного і безпечного лікарського засобу (ЛЗ) для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу стала розробка супозиторіїв з рослинним комплексом гліфазин, який отримано з трави квасолі звичайної та золотавої.

Мета роботи. Дослідження стабільності супозиторіїв з гліфазином у процесі зберігання.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були супозиторії з гіпоглікемічною активністю, що містять у своєму складі рослинний комплексний препарат гліфазин, виготовлені на поліетиленоксидній основі методом виливання. У процесі зберігання супозиторіїв за допомогою фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних і мікробіологічних методів визначали показники їх якості відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ): опис, однорідність маси, середня маса, час розчинення, рН, мікробіологічна чистота, кількісний вміст фенольних сполук.

Результати та їх обговорення. Експериментально доведено, що всі показники якості препарату відповідають вимогам проекту методик контролю якості (МКЯ).

Висновки. Результати проведених досліджень показали, що досліджувані супозиторії є стабільними при зберіганні у сухому, захищеному від світла, прохолодному місці протягом 2 років.

Ключові слова: супозиторії; рослинний комплекс гліфазин; цукровий діабет; стабільність

А. С. Куцанян, Н. А. Шрам, Д. И. Дмитриевский

Исследование стабильности суппозиторий с растительным комплексом глифазин в процессе хранения

Результатом поиска в направлении создания эффективного и безвредного лекарственного средства для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа явилась разработка суппозиторий с растительным комплексом глифазин, который получен из травы фасоли обыкновенной и золотистой.

Цель работы. Исследование стабильности суппозиторий с глифазином в процессе хранения.

Материалы и методы. Объектом исследования были суппозитории с гипогликемической активностью, содержащие в своем составе растительный комплексный препарат глифазин, изготовленные на полиэтиленоксидной основе методом выливания. В процессе хранения суппозиторий с помощью физических, физико-химических, фармакотехнологических и микробиологических методов определяли показатели их качества в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины (ГФУ): описание, однородность массы, среднюю массу, время растворения, рН, микробиологическую чистоту, количественное содержание фенольных соединений.

Результаты и их обсуждение. Экспериментально доказано, что все показатели качества препарата отвечают требованиям проекта методик контроля качества (МКК).

Выводы. Результаты проведенных исследований показали, что суппозитории являются стабильными при хранении в сухом, защищенном от света прохладном месте в течение 2 лет.

Ключевые слова: суппозитории; растительный комплекс глифазин; сахарный диабет; стабильность

Diabetes mellitus (DM) is a serious health problem, and does not depend on the age and nationality of a patient. As evidenced by the UN resolution, DM has been recognized as one of the most dangerous diseases in the world [1]. Currently, more than 380 million people suffering from DM have been registered. According to the State Center of Statistics of Ukraine today 2.9 % of the country's total population are people with the confirmed diagnosis of DM, among them 90 % are patients with type 2 DM. In the EU almost 4-6% of the population suffers from type 2 DM. Therefore, a great attention is paid to prevention and treatment of DM in national health programs of all countries worldwide [2, 3].

According to modern concepts the increase in the concentration of glucose in the blood of patients with type 2 DM is caused by two processes: reduced sensitivity of the liver and tissues to the action of insulin (insulin resistance) and dysfunction of β -cells of pancreatic islets [4].

Taking into account multifactorial pathogenesis of type 2 DM the pathogenetic pharmacotherapy of this disease is considered to be the most appropriate, it involves correction of the pathological links of DM [4, 5, 6, 7].

However, all antidiabetic medicines have certain disadvantages in varying degrees, and it complicates the effectiveness of DM treatment [5, 8]. Creation of products based on medicinal plants with the antidiabetic properties is of great interest. Due to the content of many biologically active substances (BAS) medicinal plants exhibit diverse properties, including the antidiabetic ones, and reduce the glucose level in the blood, normalize the lipid and protein metabolism, reveal the antioxidant, anti-inflammatory, hypolipidemic properties, proving reasonability of their use in the complex therapy of type 2 DM [9, 10, 11].

In the National University of Pharmacy (NUPh) the complex drug with the hypoglycemic activity under the conditional name glifazin was obtained from the herb of bean (*Phaseolus vulgaris*) and mung bean (*Phaseo-*

lus aureus). Its biological properties were studied in detail by prof. Sytnik A. G. and prof. Maloshtan L. M. [8]. Using this herbal substance a number of drugs has been developed.

The aim of the work was to study stability of suppositories with glifazin during storage.

Materials and methods

The study objects were rectal suppositories with glifazin made on the hydrophilic polyethylene oxide base by the molding method [12]. Suppositories were stored at two temperature conditions:

1. at the temperature of 11.5 ± 3.5 °C;
2. at the temperature of 20.0 ± 5.0 °C and the relative humidity of 60 ± 5 %. During the experiment suppositories were stored in blisters from PVC film.

While storing suppositories such quality parameters as description, uniformity of mass, average weight, dissolution time, pH, microbiological purity, quantitative content of phenolic compounds were determined using physical, physicochemical, pharmacotechnological and microbiological methods in accordance with the requirements of the State Pharmacopeia of Ukraine (SPhU) [2, 13, 14, 15, 16].

Microbiological studies were performed at the premises of the State Institution "Institute of Microbiology and Immunology named after I. I. Mechnikov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" according to the requirements of the SPhU. The quantitative determination of phenolic compounds of glifazin in suppositories was conducted by UV spectrophotometry at a wave length of 271 ± 2 nm; as a standard onoside (7-O-[3-O-glucopyranoside-3',4'-methylenedioxy-6'-methoxyisoflavanone) with the absorption maximum at 271 nm was used [17].

Results and discussion

The quality parameters of the samples of suppositories with glifazin controlled by the draft of the Quality Control Methods (QCM) are given in Tab. 1.

Table 1

The quality parameters of suppositories with glifazin

Quality parameter	Requirements of the QCM draft	Methods of control
Description	Suppositories from a light brown to a dark brown color with a slight characteristic odor	SPhU, visually
Identification:		
Phenolic compounds	the appearance of a blue spot on the chromatogram with the solution iron (III) chloride and potassium ferricyanide	SPhU, 2.2.27
Polyethylene oxide base	the absorption maximum at $\lambda = 271$ in the UV spectrum of the solution a blue coloration with potassium thiocyanate and cobalt nitrate	SPhU, 2.2.25
Average weight, g	from 3.80 to 4.20	SPhU, 2.9.5
Uniformity of mass, %	± 5 % of the average weight	
pH	from 5.80 to 6.70, the solution of 2 suppositories per 100 ml of water	SPhU, 2.2.3
Dissolution time, min	not more 60	SPhU, 2.9.2
Quantitative content of the total amount of phenolic compounds, in 1 g	from 0.0034 to 0.0041	SPhU, 2.2.25
Microbiological purity: aerobic microorganisms in 1 g	the total aerobic microbial count in 1 g is not more than 103; the total yeast and mould count in 1 g is not more than 102; the absence of <i>Escherichia coli</i> in 1 g	SPhU, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13

Taking this fact into account and analyzing all the circumstances connected with the storage of suppositories at different times of the year (when the room temperature may be higher than 15.0-25.0 °C) it is recommended to store suppositories with glifazin in a cool place (8.0-15.0 °C) for 2 years.

CONCLUSIONS

The results of the studies conducted have shown that suppositories are stable when stored in a dry, dark cool place for 2 years.

Conflict of Interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. ВОЗ. Програма ВОЗ по диабету. – Режим доступа : <http://www.who.int/diabetes/ru/>
2. Визначення показників якості та вивчення стабільності ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня для дітей / Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник, О. А. Рухмакова та ін. // Ліки України. – 2013. – № 2 (15). – С. 16–18.
3. Even more about diabetes. Dollars and sensible therapeutics. – Available at : <http://www.slideshare.net/Arhg-randRounds/abbotsford-feb-26-2014>
4. Эндокринология : нац. рук-во / под ред. И. И. Дедова, Т. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-медиа, 2012. – 1072 с.
5. Балаболкин, М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей) / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. – М. : Медицина, 2005. – 511 с.
6. Древал, А. В. Роль сахароснижающих таблетированных препаратов в лечении сахарного диабета 2 типа / А. В. Древал, И. В. Мисникова // Рос. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 6. – С. 332–334.
7. Майоров, А. Ю. Современный сахароснижающие средства в лечении сахарного диабета 2 типа / А. Ю. Майоров, И. В. Науменкова // Рос. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 24. – С. 1105–1111.
8. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу. Досягнення НФаУ : монографія / В. П. Черних, Л. М. Малощтан, Н. І. Горбенко та ін. – Х. : БУРУНІК, 2010. – 208 с.
9. Конечна, Р. Т. Фітозасоби в лікуванні цукрового діабету / Р. Т. Конечна, В. П. Ковінов // Вісник нац. ун-ту «Львівська політехніка». – 2008. – № 622. – С. 63–70.
10. Mapanga, R. F. The renal effects of blood glucose-lowering plant-derived extracts in diabetes mellitus – an overview / R. F. Mapanga, C. T. Musabayane // Ren. Fail. – 2010. – Vol. 32, Issue 1. – P. 132–138. doi : 10.3109/08860220903367585
11. Medicinal plants and diabetes mellitus / V. Such, M. Zemlicka, E. Svaidlenka et al. // Czech and Slovak Pharmacy. – 2008. – Vol. 57, Issue 2. – P. 78–84.
12. Гіпоглікемічний засіб у формі ректальних супозиторіїв. Пат. на корисну модель 29740 Україна, МПК (2006) А 61 К 36/00, А 61 К 9/20 / Куцян А. С., Ковальов С. В., Ситник О. Г., Дмитрієвський Д. І., Ковальов В. М. – № u2007 10734 ; заявл. 28.09.2007 ; опубл. 21.01.2008, Бюл. № 2.
13. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств : в 3-х т. / под ред. В. П. Георгиевского. – Х. : НМТ, 2011. – Т. 3. – 520 с.
14. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
15. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 2 доп. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
16. Випробування стабільності : настанова 42–3.3.:2004.
17. К стандартизации субстанции и лекарственной формы глифазина / А. С. Куцян, С. В. Ковалев, Д. И. Дмитриевский и др. // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2008. – Т. 6, вип. 2 (22). – С. 80–82.

REFERENCES

1. VOZ. *Programma VOZ po diabetu*. Available at: <http://www.who.int/diabetes/ru/>
2. Yarnykh, T. H., Melnyk, H. M., Rukhmakova, O. A. et al. (2013). *Liky Ukrainy*, 2 (15), 16–18.
3. *Even more about diabete. Dollars and sensible therapeutics*. Available at: <http://www.slideshare.net/Arhg-randRounds/abbotsford-feb-26-2014>
4. Dedova, I. I., Melnichenko, T. A. (2012). *Endokrinologiya*. Moscow: GEOTAR-media, 1072.
5. Balabolkin, M. I., Klebanova, E. M., Kreminskaya, V. M. (2005). *Lechenie sakharnogo diabeta i ego oslozhenii*. Moscow: Meditsina, 511.
6. Dreval, A. V., Misnikova, I. V. (2005). *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*, 13 (6), 332–334.
7. Maiorov, A. Yu., Naumenkova, I. V. (2001). *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*, 9 (24), 1105–1111.
8. Chernykh, V. P., Maloshtan, L. M., Horbenko, N. I. et al. (2010). *Suchasni aspekty peroralnoi farmakoterapii tsukrovoho diabetu 2 typu. Dosiahnennia NFaU*. Kharkiv: BURUNIK, 208.
9. Konechna, R. T., Kavinov, V. P. (2008). *Visnyk natsionalnoho universytetu «Lvivska politekhnikha»*, 622, 63–70.
10. Mapanga, R. F., Musabayane, C. T. (2010). The Renal Effects of Blood Glucose-Lowering Plant-Derived Extracts in Diabetes Mellitus—an Overview. *Renal Failure*, 32 (1), 132–138. doi: 10.3109/08860220903367585
11. Such, V., Zemlicka, M., Svaidlenka, E. et al. (2008). Medicinal plants and diabetes mellitus. *Czech and Slovak Pharmacy*, 57 (2), 78–84.

12. Kutsanian, A. S., Kovalov, S. V., Sytnyk, O. H., Dmytriiivskyi, D. I., Kovalov, V. M. (2008). Hipohlikemichniy zasib u formi rektalnykh supozytoriiiv. *Patent na korysnu model 29740 Ukraine, MPK (2006) A61K 36/00, A61K 9/20*. № u200710734; declared 28.09.2007; published 21.01.2008, № 2.
13. Georgievskii, V. P. (2011). *Analiticheskaia khimiia v sozdanii, standartizatsii i kontrole kachestva lekarstvennykh sredstv, v 3–kh tomakh*. Kharkiv: NMT, 3, 520.
14. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy. (1–st ed.)*. (2001). Kharkiv: RIREH, 556.
15. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy. (1–st ed., 2–nd ad.)*. (2008). Kharkiv: RIREH, 620.
16. *Nastanova 42–3.3.:2004*. Vyprobuvannia stabilnosti.
17. Kutsanian, A. S., Kovalev, S. V., Dmitrievskii, D. I. et al. (2008). *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 6 (2 (22)), 80–82.

Information about authors:

Kutsanian A. S., external PhD student of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy. E-mail: farm-ak@ukr.net
Shram N. A., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant, Slavyansk Pharmaceutical College

Dmitrievskiy D. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy

Відомості про авторів:

Куцанян А. С., здобувач кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: farm-ak@ukr.net

Шрам Н. А., канд. фарм. наук, викладач, Слов'янський фармацевтичний коледж

Дмитрієвський Д. І., д-р фарм. наук, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет

Информация об авторах:

Куцанян А. С., соискатель кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет. E-mail: farm-ak@ukr.net

Шрам Н. А., канд. фарм. наук, преподаватель, Славянский фармацевтический колледж

Дмитриевский Д. И., д-р фарм. наук, профессор кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет

Надійшла до редакції 08.11.2017 р.