

УДК 615.454:616.517

## ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ДИФТОРАНТОМ

В.О. Лебединець, Є.В. Гладух

Національна фармацевтична академія України

Псоріаз – один з найрозповсюдженіших хронічних, часто рецидивуючих дерматозів. Його частина в загальній структурі патологій шкіри становить 7–10 %, а у госпіталізованих хворих — до 25 %. Вважається, що 2–3 % людства страждає від псоріазу. В Україні за останні роки відзначається збільшення захворюваності. Відчутно збільшилося число хворих на важкі інвалідизуючі форми псоріазу, резистентні до різних методів терапії. На думку багатьох вчених, це пов'язано з екологічними проблемами і наслідками аварії на Чорнобильській АЕС [3,4]. Поряд з цим слід зазначити, що етіологія і патогенез псоріазу досі остаточно не з'ясовані, тому хвороба являє собою серйозну медичну і соціальну проблему. Ці факти свідчать про актуальність розробки нових препаратів і пошуку ефективних методів лікування псоріазу.

Загальноприйняті принципи терапії різних форм псоріазу базуються на застосуванні лікарських препаратів, які впливають на основні патологічні процеси при цій хворобі: пригнічення проліферації і нормалізацію порушень диференціювання епітеліоцитів, усунення запального процесу тощо. Арсенал антипсоріатичних засобів досить широкий, використовується безліч методик комплексної терапії, але на сьогодні жодна з них не гарантує повного успіху лікування і відсутність подальших ремісій. Для кожного методу вираженість ефекту майже завжди досягається тільки за певних умов: на тій чи іншій стадії захворювання, при відповідних показниках клінічних і лабораторних даних, тому лікування проводять з обов'язковим урахуванням форми, стадії, ступеня поширення, характеру проявлення дерматозу, а також загального стану організму хворого. Рационально спланована системна терапія з використанням оптимально підібраних лікарських форм значно покращує стан хворих [4].

Для лікування псоріазу використовують лікарські засоби різних фармакологічних груп, у тому числі нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Серед сучасних НПЗЗ можна виділити новий вітчизняний препарат – дифторант, який являє собою N-(4-диформетилтіофеніл)антранілову кислоту. Поглиблені фармакологічні дослідження дифторанту виявили, що ця сполука має

високий протизапальний, анальгетичний, жарознижуючий ефект, а також антипротеазну дію. Механізм протизапальної дії дифторанту полягає в антагоністичному впливі у відношенні до гістаміну і серотоніну. Препарат інгібує активність протеолітичних ферментів, знижує вміст кініногену в центрі запалення, пригнічує кініногенази і активує кінінази. Універсальність такої дії по відношенню до калікреїн-кінінової системи дуже вигідно вирізняє його не тільки серед багатьох структурних аналогів, але й серед ряду НПЗЗ іншої хімічної природи [1,5].

На основі дифторанту була розроблена м'яка лікарська форма – мазь дифторантова 5% на вазелін-ланоліновій основі, яка має певний терапевтичний ефект при лікуванні псоріазу. Але недосконалість запропонованої основи виявила цілий ряд недоліків препарату. Вазелін, як і вазелінове масло, при нанесенні на шкіру перешкоджає її газо- і теплообміну і майже не здатний до резорбції шкірою, викликає порушення всмоктувальної і видільної функцій шкіри, закупорює пори, перешкоджає нормальному функціонуванню потових залоз.

Нами була поставлена мета розробити сучасну лікарську форму з дифторантом, яка б дала можливість реалізувати всі важливі властивості препарату при дотриманні специфічних вимог до основ місцевих препаратів антипсоріатичної дії.

Відомо, що емульсійні основи типу о/в обумовлюють охолоджуючий, протисвербіжний ефект, пом'якшуючу і зволожуючу дію [2]. Лікарські форми на таких основах можна наносити на великі поверхні шкіри без порушення перспірації (що важливо при псоріазі), з них легко всмоктуються діючі речовини. Цей факт, очевидно, має місце завдяки наявності в емульсійних основах поверхнево-активних речовин, які впливають на проникність клітинних мембран, чим підвищують всмоктуваність препарату. Вивільнення активних речовин з емульсійних основ залежить також від гідратуючого впливу на шкіру води, яка є складовою частиною в таких системах.

Аналіз властивостей емульсійних систем, а також результати проведених фармакологічних досліджень дозволяють зробити висновки, що за певних умов емульсійна форма з дифторантом може бути досить ефек-

тивним засобом для місцевого застосування при комплексному лікуванні псоріазу.

#### Методи та результати досліджень

Для вибору типу основи і концентрації дифторанту досліджувалися препарати на різних основах і з різним вмістом активної речовини. Протизапальну активність лікарських форм вивчали на моделі термічного запалення лапи у мишей. Для тестів використовували білих мишей масою 20–22 г. У тварин викликали опік задньої правої лапки шляхом занурення у воду з температурою  $66,5 \pm 0,5$  °C на 4 секунди. Після цього лапки тварин досліджували груп змазували препаратами дифторанту (гелі на поліакрилових кислотах, поліетиленоксидні мазі, емульсійні мазі типу в/о і креми о/в) з концентраціями активної речовини 1–5%. Лапки тварин однієї з груп змазували маззю дифторантовою 5% виробництва НВЦ «БХФЗ», яка була препаратом порівняння. Нанесені препарати фіксували на 24 години за допомогою пов'язки. У контрольних тварин лапку не лікували. Через 24 години мишей забивали дислокацією шийних хребців. Лапки відрізали на рівні гомілково-стопного суглоба, зважували, обчислювали різницю в масі набряклої та ненабряклої лапи і визначали протизапальну активність зразка.

Результати фармакологічного скринінгу свідчать про те, що протизапальна активність притаманна всім представленим варіантам м'яких лікарських форм з дифторантом. Гель 1% зменшував набряк лапи на 41–43% відповідно у двох серіях дослідів. Зниження концентрації дифторанту в гелі до 0,5% призвело до суттєвого зниження фармакологічної активності. Серед препаратів на емульсійній основі найвищу протизапальну дію (46,6%) проявив 1% крем типу о/в, який вірогідно перевищує активність препарату порівняння в 2,4 рази. З підвищенням концентрації дифторанту суттєвого зростання ефекту не спостерігали. Важливо відмітити, що сама по собі емульсійна основа типу о/в також виявляє слабку протизапальну дію, що ймовірно

обумовлено її вираженими пом'якшуючими і зволожуючими властивостями.

Таким чином, у виборі типу основи і концентрації дифторанту ми зупинилися на 1% емульсійному кремлі о/в як на такому, що поряд зі значним фармакологічним ефектом має ряд переваг перед іншими основами — не виявляє надмірних у даному випадку осмотичних властивостей (як, наприклад, поліетиленоксидні мазі), добре всмоктується і легко змивається.

З метою вивчення вивільнення дифторанту з різних типів основ, а також окремо з групи емульсійних основ, проводили дослідження методом дифузії в агар. Досліджувалися музейні культури мікроорганізмів: грампозитивні (*Staphylococcus aureus*) і грамнегативні (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Фунгіцидну активність визначали по відношенню до дріжджоподібного гриба (*Candida albicans*). Посіви інкубували в термостаті при температурі 37 °C 24 години (при визначенні протигрибкової активності — при 28 °C 48 годин). Діаметри зон затримки росту мікроорганізму вимірювали з точністю до 0,1 мм. Результати представлені в табл. 1.

Окремо для емульсійних основ вивчали ступінь вивільнення діючої речовини в залежності від типів емульгаторів при інших рівних умовах. Слід зазначити, що для ефективної стабілізації емульсії було вирішено використовувати систему емульгаторів о/в і в/о. Ці дослідження представлені в табл. 2.

Зразки емульсій містили: 1% дифторанту, 20% олії кукурудзяної, комплекс емульгаторів у сумарній кількості 6%, 10% пропіленгліколю і води дистильованої до 100%. Варіювалася комбінація емульгаторів о/в і в/о таким чином, що емульгатор 1-го роду брали в кількості 1,5%, а 2-го роду — 4,5%. Відповідно, номери зразків означають емульсії, стабілізовані:

- 1 — препарат ОС-20/моностеарат гліцерину (МСГ);
- 2 — препарат ОС-20/спирти жирні фракції C<sub>16</sub>–C<sub>18</sub>;
- 3 — стеарат натрію/МСГ;

Таблиця 1  
Дослідження вивільнення дифторанту з різних основ методом дифузії в агар

Зразок	Діаметр затримки росту, мм			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. Coli</i>	<i>Ps. Aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Гель 1%	35,0±0,3	16,2±0,2	17,0±0,1	12,1±0,2
Крем 1% (о/в)	22,2±0,2	-	-	-
Мазь 1% (в/о)	17,1±0,2	-	-	-
Мазь 5% (БХФЗ)	23,0±0,1	-	-	-

Таблиця 2  
Зони затримки росту мікроорганізмів залежно від типів емульгаторів

Зразок	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
	Діаметр зон затримки росту, мм			
1	20,2±0,2	-	-	-
2	18,1±0,2	-	-	-
3	30,0±0,3	-	-	-
4	25,1±0,1	-	-	-

4 — стеарат натрію/спирти жирні фракції  $C_{16}$ – $C_{18}$ .

Отримані дані свідчать про те, що всі досліджені зразки виявляють антимікробну активність по відношенню до грампозитивної культури, причому найбільш активним виявився зразок № 3. Окремо слід відмітити, що ця основа не тільки виявила більшу зону затримки росту, але й протягом 4–5 дб затримувала ріст мікроорганізмів у цій зоні.

Проведені тести дозволили обґрунтувати оптимальний склад суми емульгаторів для стабілізації емульсійної системи з дифторантом і підтвердили необхідність застосування консервантів. Наступним етапом роботи стали порівняльні дослідження емульсій, стабілізованих МСГ і стеариновою кислотою з різними основними реагентами (триетаноламін, гідроокис калію і натрію, а також амонійні розчини).

Дослідження довели, що стабілізований стеаратом натрію зразок в експерименті виявляє більші анти-

мікробні властивості, ніж інші композиції. Виявилось також, що ступінь вивільнення дифторанту з емульсійних основ в агар прямо залежить від рН середовища водної фази. Це пояснюється тим, що при вираженій ліпофільності дифторант має вільне карбоксильне угруповання і розчиняється в лужних середовищах.

#### ВИСНОВКИ

1. За результатами проведених фармакологічних досліджень запропоновано нову лікарську форму з дифторантом – емульсійний крем типу о/в, який за проти-запальною активністю перевищує препарат порівняння (мазь дифторантову 5 %) у 2,4 раза при концентрації діючої речовини 1 %.

2. Проведені мікробіологічні дослідження дозволили обґрунтувати тип і суму емульгаторів, а також виявили антимікробну активність запропонованого препарату по відношенню до *Staphylococcus aureus*.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Даниленко В.С., Черноштан К.О. та ін. Дифторант – новий фторовмісний нестероїдний протизапальний препарат для дерматології та отоларингології // *Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матеріали наук. сесії Відділення хімії НАНУ.* – Х.: Основа, 1998. – С. 230–234.
2. И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко и др. *Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств.* В 2 т.; Т. 2. / Под ред. проф. И. М. Перцева, И. А. Зупанца. — Х.: Изд. НФАУ, 1999. – 431 с.
3. Левин М.Я., Латий О.В. *Характеристика обших воспалительных процессов у больных распространенным псориазом и псориатическим артритом* // *Журн. дерматовенерологии и косметологии.* — 1998. — № 1. — С. 28–30.
4. Львова Л.В. *Еще раз о псориазе* // *Провизор.* — 1999. — № 12. — С. 23–25.
5. Черноштан К.А., Даниленко В.С. *Новый препарат дифторант в лечении псориаза, красного плоского лишая и наружного диффузного отита* // *Ліки України.* — 1999. — № 10–11. — С. 16–18.