УДК 615.454.1:547.461.2

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КРЕМОВ ГЛЮКОЗИЛАММОНИЙНОЙ СОЛИ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4-КАРБЭТОКСИОКСАНИЛОИЛГИДРАЗИДА ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

И.А. Зупанец, Л.В. Брунь, Н.А. Ляпунов, А.И. Павлий
Национальная фармацевтическая академия Украины

Мягкие лекарственные формы (МЛФ) широко используются во многих отраслях медицины и занимают значительное место в номенклатуре лекарственных средств. Однако на украинском фармацевтическом рынке продукция представлена в основном зарубежными фирмами. В связи с этим возникает необходимость разработки новых отечественных МЛФ, что позволит разнообразить и насытить украинский рынок препаратов конкурентоспособной продукцией и снизить стоимость лечения больных [9].

Объектом наших исследований стал крем производного природного аминосахара глюкозамин (ГА) — глюкозиламмонийная соль этилового эфира 4-карбэтоксиоксанилоилгидразида щавелевой кислоты (ОГА) [4, 6]. Вещество обладает противовоспалительной, анальгетической, антиаллергической, противошоковой, репаративной и антимикробной активностью [7]. На основании данной субстанции разработан препарат «Оксаглюкамин», рекомендуемый для лечения гон- и коксартрозов [6]. Субстанция ОГА использовалась для создания наружной лекарственной формы в виде крема. Для исследования были выбраны крем «А» и крем «В» различных концентраций ОГА.

Цель данного исследования — провести отбор наиболее эффективного из представленных кремов с различным содержанием ОГА на основании оценки корреляции репаративного и противовоспалительного эффектов.

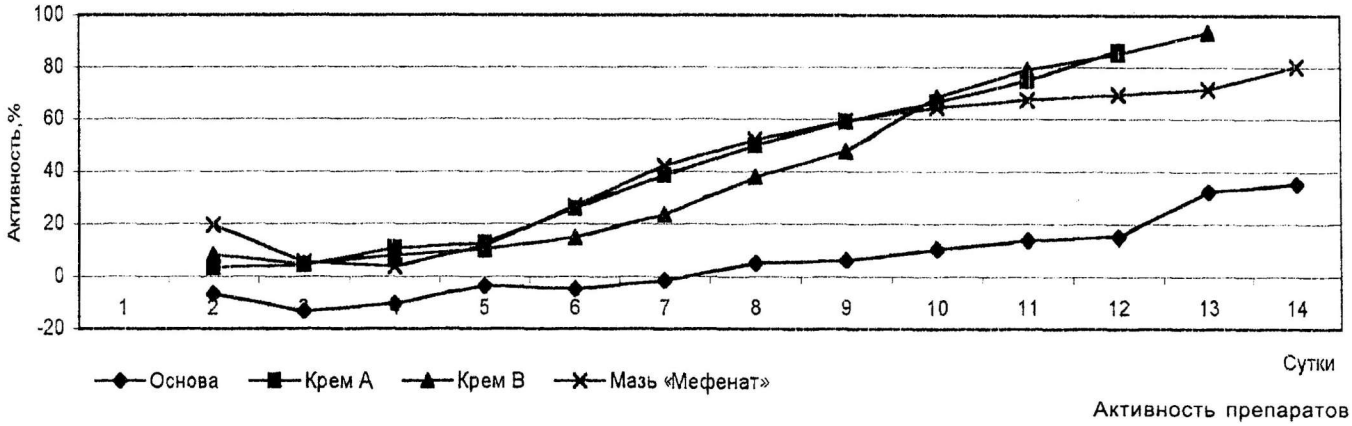
Материалы и методы

Репаративная регенерация исследована нами на модели стандартной скарифицированной раны у 50 белых беспородных крыс-самцов массой 180–220 г [2,3]. Лечение проводили с первого дня моделирования патологии. Изучаемые препараты наносили стерильным шпателем ежедневно раз в сутки в дозе 250 мг. Животные были разделены на пять групп по 10 особей в каждой. Крыс первой контрольной группы не лечили. На раны животных второй группы наносили основу препарата испытуемой лекарственной формы. Животных третьей контрольной группы лечили кремом «А», крыс четвертой экспериментальной группы — кремом «В». Животным пятой группы апплицировали препарат сравнения мазь «Мефенат» производства ОАО «Фармак» (серия 81100), выбранную в качестве препарата сравнения как аналог по фармакологическому действию, сочетающий репаративный и противовоспалительный эффекты [5]. Оценивали ранозаживляющую активность планиметрически [2, 3, 8, 12, 13, 14, 15] и с помощью лупы с окулярной сеткой, содержащей 10 квадратов со сторонами 1 мм. Эффективность препаратов оценивали по показателям суточного уменьшения площади ран, скорости заживления и проценту активности уменьшения площади ран при введении изучаемых лекарственных препаратов в сравнении с контролем. Скорость заживления ран определяли по формуле [2]:

$$V = 100 \times \frac{So - St}{So}$$

где: S_o — начальная площадь раны, мм^2;
S_t — площадь раны в день измерения, мм^2.

Противовоспалительная активность мази была изучена на модели термического воспаления. Для проведения эксперимента использовали белых беспородных мышей массой 20–25 г. Вызывали ожог правой задней лапки, погружая ее на 4 с в горячую воду температурой 66,5 °С. Затем животных разделяли на пять групп. Первую контрольную группу мышей не лечили. У мышей второй группы лапки смазывали основой препарата. Третью группу лечили кремом «А». Животным четвертой группы наносили крем «В». Последней группе апплицировали мазь «Мефенат». Через 24 часа животных всех опытных групп забивали дислокацией шейных позвонков. Отечную и неотечную лапки отрезали на уровне голеностопного сустава и, взвешивая на торсионных весах Т-500, вычисляли разницу в массе лапок [1,3]. Противовоспалительную актив-



ность (А, %) исследуемых препаратов определяли по формуле:

$$A = 100\% - \frac{Pon \times 100}{Pк}$$

где: $P_{оп}$ — среднее значение разности масс отечной и неотечной лапок в опыте;

$P_к$ — среднее значение разности масс отечной и неотечной лапок в контроле.

Полученные данные обрабатывали статистически по критерию Стьюдента (t) и с помощью компьютерной программы.

Результаты и обсуждения

Суточное уменьшение площади при неосложненном заживлении раны составляет 4% [8,10,11]. Данный показатель в среднем составил в контроле 4,74%±0,95, при лечении основой 4,53%±0,85, кремом «А» 7,54%±0,93, кремом «В» 6,94%±1,33, препаратом сравнения 6,03%±1,03. Тенденция скорости заживления ран в группах, леченных кремами ОГА различных концентраций, отличались друг от друга незначительно, в среднем в 1,05±0,02 раза ежедневно. Более активный крем отличался по отношению к контролю в 1,40±0,08 раза, к основе препарата в 1,47±0,06 раза, к препарату сравнения в 0,96±0,07 раза ежедневно. Результаты представлены в таблице. Показатели активностей заживления при лечении кремами ОГА также имели практически одинаковый характер, отличались в 1,24±0,08 раза. Наиболее активный крем «А» превышал контроль в 7,33±0,83 раза, основу препарата в 5,78±1,44 раза, мазь «Мефенат» в 1,1±0,25 раза ежедневно. Результаты представлены на рисунке.

Противовоспалительная активность при лечении основой препарата составила 14%, кремом «А» 57,97%, кремом «В» 39,57%, мазью «Мефенат» 30%. Показатели активностей при лечении кремами ОГА отличались в 1,46±0,08 раза. По отношению к основе препарата крем «А» отличался в 4,14, крем «В» в 2,83, мазь «Мефенат» в 2,14 раза. Наиболее активный крем «А» превышал мазь «Мефенат» в 1,93±0,25 раза ежедневно.

Показатели скорости и активности заживления и при нанесении основы препарата не коррелировали, противовоспалительная активность была незначительной, что указывает на ее слабый профилактический эффект. Сопряженность данных показателей при лечении кремами ОГА и мазью «Мефенат» указывают на лечебно-профилактический эффект данных лекарственных форм.

Преимущество выраженности репаративного и противовоспалительного эффекта крема ОГА с уменьшением дозы, вероятно, объясняется оригинальной струк-

Скорость заживления ран

Препарат	Сутки												
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Основа	0	11,32	20,44	28,60	31,79	36,48	49,97	63,84	69,15	73,35	80,55	86,93	87,75
Крем «А»	9,28	29,0	35,64	39,78	51,82	61,60	73,58	84,23	88,49	92,2	96,86		
Крем «В»	13,80	29,3	33,73	38,08	44,62	52,2	67,30	79,87	89,12	93,54	96,6	98,74	
Мазь «Мефенат»	24,12	29,84	30,66	39,1	52,36	63,93	74,75	84,37	87,7	89,97	93,0	94,5	96,48
Контроль	6,13	25,83	27,92	31,07	34,97	37,48	47,26	61,43	65,6	69,07	77,06	80,69	82,15

турой субстанции. Аминосахар (гликон) совмещен с этиловым эфиром 4-карбэтоксиоксанилоилгидразидом щавелевой кислоты (агликоном), который сочетает в себе молекулы анестезина и щавелевой кислоты. Щавелевая кислота, так же как и ГА, является естественным метаболитом организма человека, что усиливает тропность ОГА. Анестезин потенцирует репаративное действие совмещенных с ним компонентов [8]. Можно предположить, что, проникая при нанесении препарата внутрь клеток, часть молекул ОГА встраивается в мембраны, что обуславливает его дерматопротекторные свойства; часть молекул, проникая в цитоплазму клеток формирующейся грануляционной и окружающей ее поврежденной соединительной ткани, стимулируют синтез ГАГ, коллагена, белков, способствуя репарации. В этом заключается механизм действия данной лекарственной формы.

Повышение концентрации не привело к значительному увеличению эффективности лекарственной формы. Вероятно, это обусловлено различным количеством молекул вводимого с кремом ОГА. По-видимому, включение дополнительной молекулы ослабляет репаративное и противовоспалительное действие ОГА. В связи с этим увеличение концентрации синтезируемых под влиянием ОГА ГАГ не приводит к значительным различиям показателей скорости заживления, активностей препаратов и противовоспалительного действия. Поэтому крем меньшей концентрации оказывает более выраженное лечебно-профилактическое действие.

ВЫВОДЫ

1. Отобран наиболее эффективный крем ОГА определенной концентрации по выраженности репаративной и противовоспалительной активности.

2. С увеличением концентрации крема ОГА не происходит значительного увеличения репаративных и противовоспалительных свойств лекарственной формы.

3. Фармакологическая активность крема «А» незначительно превосходит мазь «Мефенат», что указывает на его конкурентоспособность.

4. Крем выбранной концентрации рекомендован для дальнейших доклинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активних веществ.— М.: Медицина.— 1974.— 123 с.

2. Даценко Б.М., Бирюкова С.В., Тамм Т.И. Методические рекомендации по експериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран (изд. официальное).— М., 1989.— 45 с.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації).— К., 2001.— С. 296–297.

4. Зупанец И.А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине. Дисс. ... докт. мед. наук.— Купавна, 1993.— 90 с.

5. Компендиум 2001/2002 – лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П.Викторова.— К.: Морион, 2001.— 1462 с.

6. Остеоартроз. Консервативна терапія / За ред. М.О. Коржа, Н.В. Дєдух, І.А. Зупанця.— Х.: Прапор, 1999.— 335с.

7. Пат. 14711528 (1986), Росія — Опубл. 2001.

8. Раны и раневая инфекция / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченок.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина.— 1990.— С. 275–297.

9. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца.— Х.: Изд-во НФАУ, 1999.— В 2 т.— Т.1.— 464 с.; Т.2.— 448 с.

10. Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. //Am. J. Mad.— 1999.— 104.— P. 98–135.

11. el-Sayed F.M., el-Khalek el-Timawy A.O. // Acta Pharm. Hung.— 1993.— Vol. 63, № 6.— P. 319–326.

12. Lamme E.N., Gustafsson T.O., Middelkoop E.W. // Arch. Dermatol. Res.— 1998.— Vol. 290, № 1–2.— P. 18–24.

13. Saha K., Mukherjee P.K., Das J., Pal M., Saha B.P. // J. Ethnopharmacol.— 1997.— Vol. 56, № 2.— P. 139–144.

14. Stocum David L.— New York etc.: Springer; Austrin: Landes.— 1995.— 230 p.

15. Yoshida A, Araki T, Omata T, et al. // Nippon Yakurigaku Zasshi.— 1991.— Vol. 98, № 5.— P. 369–377.