УДК 615.454:615.32

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА БИОДОСТУПНОСТЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Л.В. Иванов, А.Ф. Пиминов, Ю.В. Зеленин Национальная фармацевтическая академия Украины

Для мягких лекарственных средств биодоступность во многом зависит от сравнительного сродства лекарственных веществ (ЛВ) к коллоидным пространственным структурам мази (крема) и мембранам клеток биологической поверхности, т. е. от распределения ЛВ в системе коллоидных структур-мембран клеток.

В работах Иванова Л.В. и его сотрудников показано, что механизмы модуляции биодоступности под действием ряда вспомогательных веществ заключаются в эффективном связывании их с мембранами различных клеток, вытеснении ЛВ из мембран по конкурентному механизму, изменению текучести липидов мембран клеток, а также дегидратации клеток [1-4].

Для ЛВ, имеющих в структуре заряды, важным моментом для их биодоступности является присутствие в мягких лекарственных формах йоногенных ПАВ.

Целью работы явилось изучение механизмов влияния ряда ПАВ на биодоступность и фармакологическую активность мягких лекарственных средств, имеющих в качестве фармакологически активных веществ отрицательно или положительно заряженные вещества.

Материалы и методы

Для изучения механизмов влияния ПАВ на биодоступность использовали метод флуоресцентных зондов [5]. В качестве флуоресцентного зонда использовали 1-анилинонафталин-8-сульфонат (1,8-АНС) производства «Serva» (ФРГ) [5]. В качестве клеток, моделирующих клетки биоповерхностей использовали липосомы. Получение липосом, введение в них зонда и ПАВ, а также анализ сродства ПАВ к липосомам осуществляли согласно ранее описанным методикам [1,3,4].

Исследовали следующие ПАВ: ОС-20, твин-80, этоний, лаурилсульфат, цетилперидиний, цетилбензалконий, додецилбензалконий, бензалконий хлорид и др.

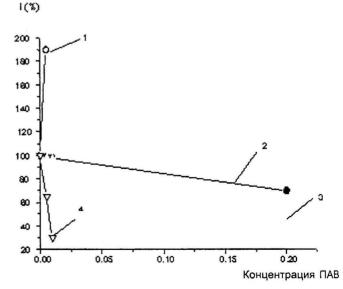
Результаты и обсуждение

Отрицательно заряженный зонд 1,8-АНС с одной стороны моделирует отрицательно заряженные ЛВ, имеющие в молекуле гидрофобный фрагмент (нестероидные противовоспалительные вещества), а с другой — явля-

ется чувствительным индикатором, изменяющим заряд на мембранах клеток и мицеллах ПАВ.

Зонд 1,8-АНС растворяется в воде и липофильной фазе, однако интенсивность флуоресценции зонда резко возрастает при переходе его в липофильное окружение и наоборот.

Добавление небольших количеств (0,01%) лаурилсульфата к липосомам приводило к резкому снижению интенсивности флуоресценции 1,8-АНС в липосомах (рисунок), а добавление 0,2% — к полному тушению флуоресценции зонда вследствие его полного вытеснения из мембраны липосом. Это можно объяснить эффективным связыванием анионного ПАВ с липосомами, последующим увеличением отрицательного заряда на мембране и отталкиванием отрицательно заряженного зонда от мембраны в воду, которая тушит флуоресценцию зонда. Введении катионного ПАВ-этония в липосомы, напротив, приводило к резкому увеличению флуоресцен-



Влияние ПАВ на интенсивность флуоресценции зонда 1,8-АНС в липосомах: 1 — этоний; 2 — твин-80; 3 — твин-80 (щелочная среда); 4 — лаурилсульфат

ции зонда в мембране (см. рисунок) вследствие увеличения положительного заряда мембраны и увеличения связывания отрицательно заряженного зонда с липосомами.

Уменьшение флуоресценции в присутствии твин-80 связано с вытеснением зонда из мембраны молекулами ПАВ.

Нами проведены эксперименты, в которых определялась флуоресценция зонда отдельно в липосомах, в растворе исследуемого ПАВ, а также в их смеси (липосомы и ПАВ). При этом флуоресценция зонда в липосомах была принята за 100%.

Исходя из данных, представленых в таблице следует, что введение зонда в водные растворы ПАВ приводит к заметному изменению интенсивности флуоресценции, особенно в случае йоногенных ПАВ. Так, в растворе этония флуоресценция зонда была практически такая же высокая, как и в липосомах, что свидетельствует об эффективном взаимодействии зонда с катионным ПАВ.

Высокое сродство зонда наблюдалось к додецилбензалконию, цетилперидинию и бензалконию хлорида с различной длиной алкильного хвоста. Наилучшее взаимодействие зонда с молекулой бензалкония хлорида происходило при длине алкильной цепи \mathbf{C}_{14} и это демонстрировало тонкие механизмы влияния заряда, размеров и структуры как молекулы ЛВ, так и пространственных коллоидных структур на распределение заряженных молекул ЛВ в мягких лекформах.

Интенсивность флуоресценции 1,8-АНС в растворе паурилсульфата была низкой, что указывает на слабое взаимодействие зонда с молекулами лаурилсульфата вследствие электростатического отталкивания молекул.

Анализ данных показал (таблица), что хорошее сродство к липосомам наблюдалось для нейоногенного ПАВ — препарата ОС-20, лаурилсульфата натрия и бензалкония хлорида (наибольшее сродство для бензалкония хлорида с длиной алкильной цепи C_{14}). Этоний, додецилбензалконий и цетилбензалконий имели небольшое сродство к липосомам.

Исходя из этого, можно определить несколько механизмов влияния ПАВ на биодоступность: увеличение биодоступности за счет изменения заряда мембран под действием йоногенных ПАВ, увеличение биодоступности вследствие переноса ЛВ на мембраны с помощью ПАВ (ОС-20) и вытеснение ЛВ из мембран молекулами ПАВ.

Способность ПАВ увеличивать сродство ЛВ к мембранам можно использовать не только для увеличения биодоступности ЛВ, но и для увеличения антимикроб-

| Вещество (ПАВ) | Флуоресценция зонда в системе: липосомы+ вещество (%) | Флуоресценция зонда в растворе ПАВ (%) |
|--------------------|--|--|
| Этоний | 190 | 102 |
| Д6 | 193 | 110 |
| Цб | 205 | 113 |
| БХ-12 | 228 | 150 |
| БХ-14 | 200 | 185 |
| БХ-16 | 190 | 130 |
| OC-20 | 95 | 98 |
| Твин-80 | 112 | 13 |
| Лаурил- сульфат | 31 | 10 |

ных свойств и противовоспалительного действия мазей при их местном применении. Хорошей иллюстрацией этого являются данные о влиянии лаурилсульфата натрия и ОС-20 на увеличение диаметов зон задержки роста Staphylococcus aureus 209 Р эмульсиями, содержащими 1% нитазола и стабилизированными 5% смеси различных эмульгаторов [6].

Полученные результаты, а также данные о механизмах влияния неводных гидрофильных растворителей на дегидратацию клеток и антимикробную активность [1, 3, 4] были нами использованы при создании кремов гомеопатического действия, в которых состав вспомогательных веществ (ПЭО-400, пропиленгликоль, нейоногенные и йоногенные ПАВ и др.) автономно обеспечивал необходимое противоотечное и бактерицидное действие.

выводы

- 1. Методом флуоресцентных зондов изучены механизмы взаимодействия ряда нейоногенных и йоногенных ПАВ с липосомами, а также механизмы взаимодействия ПАВ с флуоресцентной моделью (зонд 1,8-АНС) лекарственных веществ, имеющих в молекуле отрицательный заряд.
- 2. Показано, что зонд 1,8-АНС эффективно взаимодействует с катионными ПАВ, некоторыми нейоногенными ПАВ и слабо взаимодействует с анионными.
- 3. Механизмы увеличения биодоступности и фармакологической активности заряженных ЛВ могут быть связаны с изменением заряда мембран клеток биологических поверхностей под действием йоногенных ПАВ и со способностью некоторых ПАВ переносить ЛВ на мембраны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние состава двухкомпонентных растворителей на биологические мембраны / Иванов Л.В., Ляпунов Н.А., Цымбал Л.В. и др. // Хим.-фармац. ж. — 1986. — № 12. — С. 1437–1443.

Цымбал Л.В. и др. // Хим.-фармац. ж.— 1986.—№ 12.— С. 1437–1443.

- 2. Иванов Л.В. Изучение кинетики дегидратации клеток эритроцитов под действием ряда гидрофильных неводных растворителей // Фармаком.— 1998.— № 5.— С. 43–46.
- 3. Иванов Л.В. Изучение взаимодействия некоторых гидрофильных неводных растворителей с биомембранами различных клеток методами спиновых и флуоресцентных зондов // Фармаком.— 1999.— № 2.— С. 45–47.
- 4. Иванов Л.В., Орлова И.Н. Биофармацевтические исследования, направленные на оптимизацию состава, свойств и пути введения лекарственных препаратов // В сб.: «Технология и стандартизация лекарств».— Т. 2.— Х., 2000.— С. 558–615.
- 5. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран.— М.: Наука,— 1980.— 320 с.
- 6. Исследование эмульсионных лекарственных форм. II. Лиофобные эмульсии. / Ляпунов Н.А., Иванов Л.В., Чернобай Ю.В. и другие // Хим.-фармац. жури.— 1985.— № 3.— С. 214—219.

УДК 615.322:615.276

ИЗУЧЕНИЕ МОДУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ЛЯДВЕНЦА РОГАТОГО НА РАЗЛИЧНЫЕ СТАДИИ И КОМПОНЕНТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

О.И. Набока, Л.Н. Воронина, В.Н. Ковалев, В.В. Король, Л.Г. Савченко, Л.В. Галузинская

Национальная фармацевтическая академия Украины

Цель исследования. В настоящее время отмечается тенденция к более широкому использованию лекарственных средств растительного происхождения.

Фитохимическое изучение травы лядвенца рогатого (Lotus corniculatus L.) семейства бобовых (Fabaceae), проведенное на кафедре фармакогнозии НФАУ, позволило выявить в ее составе высокое содержание полифенольных соединений, представленных фенолкарбоновыми кислотами, флавоноидами, кумаринами. Липофильная фракция содержит хлорофиллы, токоферолы, каротиноиды, жирные кислоты [1].

Широкий спектр биологической активности указанных фитокомпонентов, а также сведения эмпирической медицины послужили основанием для экспериментального изучения влияния действующих веществ некоторых экстрактов (сухого и густого) лядвенца рогатого на формирование фаз экссудации и пролиферации в условиях их моделирования.

Методы и результаты исследований

Антиэкссудативное действие изучали на модели каррагенинового отека задней конечности белых крыс массой 180–230 г. Флогогенный агент (1% раствор каррагенина) вводили субплантарно в объеме 0,1 мл [4].

Суммарный полифенольный экстракт лядвенца рогатого (Locorin) в дозах 25, 50, 100 мг/кг и препарат

сравнения ортофен (Е $Д_{50}$ =8 мг/кг) вводили рег оз за 1 час до инъекции флогистика.

Развитие отека регистрировали в «пиковый» момент каррагенинового воспаления – через три часа после начала эксперимента [3].

Влияние препаратов лядвенца рогатого на репаративные процессы в очаге повреждения изучали на модели линейных резаных ран. Наркотизированным белым крысам массой $230-280\,\mathrm{r}$ в области спины делали линейный разрез, швы накладывали на расстоянии $10\,\mathrm{m}$ один от другого [5]. В течение 5 последующих дней животным наносили на раневую поверхность мази на основе действующих веществ лядвенца рогатого (Lotus) в различных концентрациях -1% и 3%.

В качестве основных объектов исследования использовали водную (В – 1% и В – 3%) и хлороформенную (Х – 1% и Х – 3%) вытяжки лядвенца рогатого на мазевой гидрофильно-гидрофобной основе.

Одновременно исследовали в аналогичном опыте ранозаживляющее действие мази календулы 10%, нашедшей широкое применение для лечения различных видов ран [2].

Данные экспериментов свидетельствуют об ингибировании экссудативных проявлений в очаге каррагенинового воспаления экстрактом лядвенца рогатого по