ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором І.А.Єгоровим

УДК 615.451.35:638.135:615.849

РОЗРОБКА АЕРОЗОЛЬНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ У РАДІОЛОГІЇ

І.В.Андрєєва, С.О.Тихонова, Т.М.Шакіна, Є.І.Компанєєць

Національна фармацевтична академія України
Державний науковий центр лікарських засобів

Проведені дослідження номенклатури препаратів вітчизняного та закордонного виробництва для профілактики і лікування променевих уражень шкіри та слизових оболонок. Встановлена відсутність лікарських засобів з специфічною протипроменевою активністю. Розроблені різні склади модельних сумішей плівкоутворюючих речовин з ФГПП. Встановлено, що стабільну систему утворюють суміші, які містять в якості плівкоутворюючих речовин полівінілпіролідон і безпосередньо ФГПП.

Злоякісні пухлини у більшості економічно розвинених країн світу посідають друге місце в структурі смертності населення [8, 11]. Особливо актуальна ця проблема для України, яка зазнала наслідків Чорнобильської катастрофи. При середньому для України спонтанному рівні летального раку 2 тис. на рік на 1 млн. населення в умовній опроміненій українській субпопуляції (2,4 млн.) абсолютний спонтанний рівень за 15 років після Чорнобильської аварії становить 95 тис. випадків. Чорнобильський фактор додає до спонтанних захворюваннь на рак "локальний" приріст, який складає 10%. Але і дози опромінення, які одержало населення в інших регіонах країни, сумісно з послабленням імунної системи можуть призвести до такого явища, як соматичний канцерогеноз [5]. На це впливають також і несприятливі зовнішні фактори довкілля, саме з ними, на думку ВООЗ, пов'язані 75-80% всіх випадків виникнення онкологічних захворювань. Серед речовин, визнаних експертами Міжнародного агентства вивчення раку (МАВР) як безумовно канцерогенні для людини, можна виділити: хімічні агенти — бензол, миш'як, берилій, етиленоксид тощо; промислові процеси, пил, мінеральні волокна; хронічні інфекції, викликані Helicobacter pylori, Shistosoma haematolium, вірусом гепатитів В і С, радон та ін. Неважко помітити, що більшість із перелічених факторів є забруднюючими і реально знаходиться в оточуючому середовищі [10].

Однак у теперішній час рак перестав бути фатальним явищем. Так, наприклад, у 80-ті роки у світі була досягнута більш ніж 50% виживаємість онкологічних хворих [6, 13]. Цьому сприяли, зокрема, досягнення променевої терапії, яка проводиться зараз у 45% випадків захворювання і є провідним методом лікування онкологічних хворих [12, 15]. Цей метод застосовується і самостійно, і як важливий компонент комбінованої та комплексної терапії (різноманітні комбінації хірургічного та хіміогормонального методів).

Разом з тим у значній частині випадків ушкоджуюча дія іонізаційного випромінювання, яке підводиться до злоякісних новоутворень, призводить до патологічних змін у здорових тканинах і наступного формування локальних (місцевих) променевих уражень, які відрізняються затяжним і тривалим хронічним перебігом, мають здатність до розвитку дистрофічних змін, рецидивування і неповного загоєння з розвитком атрофічних і келоїдних рубців, а також до злоякісного переродження. Лікувальному впливові вони піддаються з великими труднощами [2, 9, 13]. Слід відзначити, що проблему ускладнює ще й те, що променеві ураження іноді виникають навіть тоді, коли толерантність здорових тканин не перевершена, але курс, який проводиться хворому, не перший.

Серед номенклатури лікарських препаратів, які можуть бути застосовані для лікування та профілактики променевих ушкоджень, слід відзначити досить велику кількість засобів симптоматичної терапії, але майже повну відсутність препаратів зі специфічною протипроменевою дією. Також привертає увагу наявність переважного асор-

Таблиця 1

Лікарські засоби, які можуть бути застосовані для профілактики та лікування променевих уражень

№ п/п	Назва лікарського препарату	Форма випуску	Фармокологічна дія	Країна та фірма-виробник
1	Пантенол	Аерозоль	Регенеруюча, протизапальна	Німеччина, "Ankerpharm"
2	Мазь метилурацилова 10%	Мазь	Протизапальна	Україна, "Красная звезда"
3	Солкосерил	Желе, мазь	Стимулююча, регенеруюча	Швейцарія, "Solko Basel"
4	Актовегін	Крем, мазь, гель	Стимулююча	Норвегія, "Nycomed pharma"
5	Целестодерм-В з гараміцином	Крем	Протизапальна, протиалергійна	США, "Schering Plough"
6	Дипрогент	Крем, мазь	Протизапальна, протиалергійна	США, "Schering Plough"
7	Альгофін	Мазь	Протизапальна, стимулююча, регенеруюча	Україна, "Красная звезда"
8	Армон	Крем	Ранозагоююча, регенеруюча	Румунія, S.C."Biotehnos"S.A.
9	Лінімент алое	Лінімент	Ранозагоююча, протизапальна, регенеруюча	Росія, "Биофарма"
10	Каротолін	Рідина	Регенеруюча, стимулююча, ранозагоююча	Україна, "Біостимулятор"
11	Куріозин	Рідина	Регенеруюча, стимулююча, ранозагоююча	Угорщина, "Gedeon Richter"
12	Олазоль	Аерозоль	Анестезуюча, антимікробна, ранозагоююча	Україна, "Стома"
13	Трофодермін	Крем	Протизапальна, антимікробна, стимулююча	США, "Pharmacia-Upjohn"
14	Гіпозоль	Аерозоль	Протизапальна, антимікробна, ранозагоююча	Україна, "Мікрофарм"
15	Димексид	Рідина	Анестезуюча, протизапальна	Україна, "Галичфарм"
16	Доктор ТАЙСС (мазь окопника)	Мазь	Регенеруюча	Німеччина, "Naturwaren"
17	Олія обліпихова	Олія	Протизапальна, регенеруюча	Росія, "Нижфарм"

тименту ліків закордонного виробництва і невеликої кількості засобів у зручній аерозольній упаковці. Для терапії та профілактики ушкоджень специфічної локалізації, наприклад, при опромінюванні пухлин в області дна порожнини рота та язика, засобів, які б могли зручно наноситися, взагалі немає. Нанесення піни може привести до аспірації дихальних шляхів, а обробка шпателем з маззю — до виникнення блювотного рефлексу. Найбільш виправданим і зручним у цих випадках може бути нанесення плівки із захисною та лікувальною дією.

Результати проведеного аналізу, наведені в табл. 1 та на рис. 1, дозволили зробити висновок,

Рис. 1. Порівняльна характеристика лікарських препаратів за країнами-виробниками.

що створення аерозольного плівкоутворюючого препарату для застосування в радіології є актуальним і доцільним завданням.

За сучасними даними до числа найефективніших засобів стимуляції загоєння ушкоджень шкіри і слизових оболонок променевого генезу належать фенольні сполуки природного походження [1, 2, 9]. В основі радіопротекторної, зокрема мембраностабілізуючої дії поліфенолів, можуть лежати їх антиоксидантні властивості та здатність виступати у ролі "вловлювача" вільних радикалів і гальмувати процеси ферментативного і неферментативного перекисного окислення мембран ліпідів [1]. Професор О.І.Тихонов разом з В.А.Барабоєм на базі Київського НДІ рентгенології та онкології дослідив протипроменеві властивості біологічно активних субстанцій прополісу і довів, що фенольні сполуки прополісу є найперспективнішими джерелами потенційно активних променевих засобів [2, 9].

Протипроменевий ефект прополісу пов'язаний, головним чином, з фенольною гідрофобною та смолобальзамічною фракціями. Ефект цих компонентів вищий, ніж сумарного препарату і не поступається ефекту лікарських засобів, які справ-

Таблиця 2

Склади модельних суміщей аерозолів та їх властивості

№ п/п	Назва інгредієнтів	Кількість	Строк спостереження, діб			
			на момент приготування	I	III	V
1	2	3	4	5	6	7
1	ФГПП	0,2	Мілкодисперсна суспензія жовтого кольору, на дні смолистий осад	Те ж	Те ж	Те ж
	Полівінілпіролідону	0,5				
	Спирту етилового	7,25				
	Етилацетату	7,0				
	Рицинової олії	0,05				
	Хладону 12	15,0				
2	ФГПП	0,2	Суспензія жовтого кольору, в ній білий пластівцевоподібний осад, на стінках адсорбується екстракт у вигляді смолистого осаду	Те ж	Те ж	Те ж
	Полівінілпіролідону	0,5				
	Спирту етилового	6,75				
	Етилацетату	7,0				
	Етилцелюлози	0,5				
	Рицинової олії	0,05				
	Хладону 12	15,0				
3	ФГПП	0,2	Суспензія жовтого кольору, в ній білий пластів-цевоподібний осад, на дні — смолистий коричневий осад	Те ж	Те ж	Те ж
	Полівінілпіролідону	0,5				
	Спирту етилового	3,75				
	Етилацетату	5,0				
	Етилцелюлози	0,5				
	Рицинової олії	0,05				
	Хладону 12	20,0				
4	ФГПП	0,3	Суспензія жовтого кольору, на дні та на стінках балону рясний смолистий коричневий осад	Те ж	Те ж	Те ж
	Спирту етилового	7,63				
	Полівінілпіролідону	0,75				
	Етилцелюлози	0,75				
	Твіну-80	0,07				
	Етилацетату	10,5				
	Хладону 12	10,0				
5	ФГПП	0,3	Суспензія жовтого кольору, на дні та на стінках балону смолистий коричневий осад	Те ж	Те ж	Те ж
	Полівінілпіролідону	0,75				
	Спирту етилового	2,630				
	Етилацетату	10,5				
	Етилцелюлози	0,75				
	Твіну-80	0,07				
	Хладону 12	15,0				
6	ФГПП	0,1	Розчин жовтого кольору, на дні балону темно-коричневий осад	Те ж	Те ж	Те ж
	Полівінілпіролідону	3,5				
	Спирту етилового	1,0				
	Етилацетату	3,5				
	Етилцелюлози	0,3				
	Пентолу	0,05				
	Азот газоподібний					

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
7	ФГПП	0,2	На поверхні розчину утворюється коричнева плівка, на дні — смолистий осад	Те ж	Те ж	Те ж
	Пентолу	0,05				
	Твіну-80	0,1				
	Азот газоподібний					
8	ФГПП	0,05	На дні і стінках балону рясний смолистий осад	Те ж	Те ж	Те ж
	Рицинової олії	0,05				
	Хладону 12	10,0				
9	ФГПП	0,05	Мілкодисперсна суспензія жовтого кольору	Те ж	Те ж	Суспензія відстоюється, утворюється осад
	Пентолу	0,05				
	Хладону 12	10,0				
10	ФГПП	0,05	Розчин коричневого кольору	Те ж	Те ж	Те ж
	Полівінілпіролідону	0,5				
	Спирту етилового	8,55				
	Хладону 12	5,0				
11	ФГПП	0,1	Розчин коричневого кольору	Те ж	Те ж	Те ж
	Полівінілпіролідону	1,0				
	Спирту етилового	13,99				
	Азот газоподібний					
12	ФГПП	0,12	Розчин коричневого кольору	Те ж	Те ж	Те ж
	Полівінілпіролідону	1,5				
	Спирту етилового	13,375				
	Азот газоподібний					
13	ФГПП	0,15	Розчин коричневого кольору	Те ж	Те ж	Те ж
	Полівінілпіролідону	2,0				
	Спирту етилового	11,5				
	Азот газоподібний					
14	ФГПП	0,12	Розчин коричневого кольору	Те ж	Те ж	Те ж
	Спирту етилового	25,0				
	Хладону 12	5,0				
15	ФГПП	0,25	Розчин коричневого кольору	Те ж	Те ж	Те ж
	Спирту етилового	25,0				
	Хладону 12	5,0				
16	ФГПП	0,37	Розчин коричневого кольору	Те ж	Те ж	Те ж
	Спирту етилового	25,0				
	Хладону 12	5,0				
17	ФГПП	0,1	Суспензія жовтого кольору, на дні — рясний смолистий осад	Те ж	Те ж	Те ж
	Гідросилу	10,0				
	Хладону 12	25,0				

дили себе на практиці (обліпихова олія, галаскорбін), або навіть перевищує його [9].

Як препарати з радіопротекторною дією можуть бути використані лікарські засоби, розроблені спеціалістами кафедри аптечної технології ліків: настойка прополісу та "Прополін". Зараз фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) виробляється у Харкові ПНВП "Апітек" та в Євпаторії МП "Тівітас" у кількості, достатній для промислового виробництва різних лікарських форм.

Продовжуючи напрямок наукової роботи кафедри аптечної технології ліків, ми працюємо над розробкою плівкоутворюючого препарату для ви-

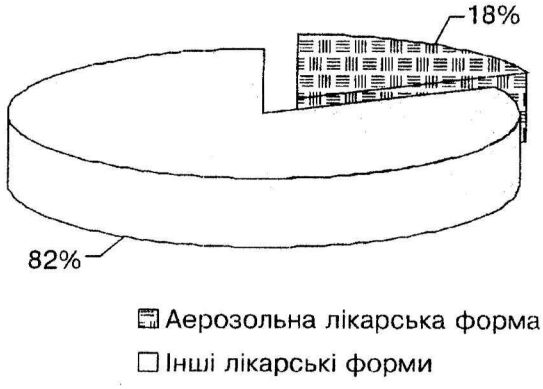

Рис. 2. Порівняльна характеристика препаратів за лікарською формою.

користання у радіології. Як найбільш зручна лікарська форма для нанесення на ушкоджені ділянки шкіри і слизових оболонок з метою їх профілактики і лікування нами вибрана аерозольна лікарська форма.

Матеріали та методи

Для розробки був вибраний плівкоутворюючий препарат, тому що він має ряд переваг, а саме: зручність нанесення на специфічну локалізацію променевих ушкоджень, наприклад, область язика і дно порожнини рота з метою профілактики або лікування, ізоляція ушкодженої ділянки від можливого інфікування; у ряді випадків загоєння під плівкою проходить швидше; рубці під плівкою утворюються більш плоскі та еластичні і не деформують поверхню шкіри; забезпечується зручність спостереження за раною, накритою плівкою.

Метою нашої роботи стала розробка складу і технології аерозольного препарату з антипроменевою, протизапальною, капілярозміцнюючою, анестезуючою та репаративною дією. Реалізація цієї мети вимагала вирішення деяких задач, а саме: вивчення можливості одержання стабільної системи плівкоутворюючого аерозолю, шляхи пошуку якої виявлені в цій роботі.

Як основну діючу речовину, що забезпечує антимікробну, протизапальну і репаративну дію, використовували фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) (ФС 42У-34-20-95). Крім того, до складу плівкоутворюючого аерозолю повинен входити розчинник, плівкоутворювач і пропелент.

Розчинник забезпечує розчинення лікарських засобів у пропеленті і зберігає їх у розчиненому стані як у процесі наповнення, так і в процесі експлуатації, а також зменшує наповнення балонів і сприяє створенню аерозолю певної дисперсності.

Як плівкоутворюючі речовини можуть виступати водорозчинні сополімери типу вінілпіролідону з вінілацетатом або не розчинні у воді та в біологічних рідинах організму поліметакрилати та акрилати.

Як пропеленти можуть використовуватись фреони, стиснуті гази (азот, окис азоту, оксид вуглецю (IV), леткі органічні розчинники (хлоровмісні вуглеводні). Найбільше розповсюдження у виробництві фармацевтичних аерозолів одержали фреони та азот газообразний.

Результати та їх обговорення

Для вивчення можливості одержання стабільної системи аерозольного препарату нами були приготовані модельні суміші різних плівкоутворюючих речовин з ФГПП. З метою підбору оптимальних допоміжних речовин було одержано 17 модельних сумішей і визначена їх стабільність протягом 5 діб (табл. 2).

Аналізуючи одержані результати, наведені в табл. 2, можна зробити висновок, що стабільну систему — розчин коричневого кольору утворюють суміші за номерами: 10 ,11, 12, 13, 14, 15, 16. Як плівкоутворювачі в них виступають безпосередньо ФГПП та полівінілпіролідон, а як пропеленти — азот газоподібний та хладон 12. Ці системи виявили відносну стабільність при зберіганні впродовж 5 діб. Утворення осаду не спостерігалось.

Проведені спостереження дозволили зробити висновок про те, що найперспективнішими для подальших досліджень є аерозольні склади на основі ФГПП, спирту етилового та полівінілпіролідону. Як пропеленти у таких системах можуть виступати азот газоподібний або хладон 12. Враховуючи попередні результати експериментальних досліджень, ми заклали вибрані модельні суміші на більш тривалий термін зберігання.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження номенклатури лікарських препаратів, які можуть бути використані для лікування і профілактики променевих ушкоджень, показали, що препаратів зі специфічною протипроменевою активністю практично немає.

2. Показана можливість використання ФГПП для створення препарату, який може застосовуватись у радіології.

3. Вивчені модельні суміші різних плівкоутворюючих речовин з ФГПП і експериментальним шляхом встановлено, що стабільну систему утворюють суміші, які містять полівінілпіролідон, ФГПП та спирт етиловий. Як пропеленти в них виступають хладон 12 та азот газоподібний.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Барабой В.А., Горчакова Н.О., Олійник С.А. // Укр. біохім. журн. — 1994. — Т. 66, №6. — С. 3-22.*
2. *Барабой В.А. Лечение местных лучевых повреждений кожи и слизистых оболочек. Радиобиологический съезд: Тез. докл. — К., 1993. — Т. 1. — С. 73-74.*

3. *Компендіум — 1999/2000 — лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. — К.: МОРІОН, 1999. — 1200 с.*
4. *Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: Астра-ФармСервис, 1998. — 1600 с.*
5. *Николенко В.Ю., Бондаренко Г.А., Головченко Ю.И. и др. // Межд. мед. журн. — 1999. — Т. 5, №3. — С. 109-111.*
6. *Пилипенко Н.И. // Межд. мед. журн. — 2000. — Т. 6. — №1. — С. 85-89.*
7. *Симонова Л.И., Крапивный А.А., Якимова Т.П. и др. // Фотобиол. и фотомед. — 1998. — №1. — С. 95-100.*
8. *Стариков Н.И. // Межд. мед. журн. — 2000. — Т. 6, №1. — С. 5-6.*
9. *Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Черних В.П. та ін. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. О.І.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.*
10. *Худолей В.В., Дятченко О.Т. // Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44, №3. — С. 2-5.*
11. *Boss W. // Int. J. Radiat. Biol. — 1991. — Vol. 59, №2. — P. 586.*
12. *James I. // N. Enlg. J. Med. — 1996. — Vol. 335, №16. — P. 1240.*
13. *Lichter S.Allen, Lawrence S.Theodore // New Enlg. J. Med. — 1995. — №6. — P. 370-379.*
14. *Lloyd P.C., Edwards A.A., Leonard A. et al. // Radiobiol.-Radiother. — 1992. — Vol. 61, №3. — P. 335-343.*
15. *Recht A., Come S., Henderson I. et al. // New Enlg. J. Med. — 1996. — Vol. 334, №21. — P. 1356-1362.*

УДК 615.451.35:638.135:615.849

РАЗРАБОТКА АЭРОЗОЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ФЕНОЛЬНОГО ГИДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТА ПРОПОЛИСА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В РАДИОЛОГИИ

И.В.Андреева, С.А.Тихонова, Т.Н.Шакина, Е.И.Компанеец

Проведены исследования номенклатуры препаратов отечественного и зарубежного производства для лечения и профилактики лучевых повреждений кожи и слизистых оболочек. Установлено отсутствие лекарственных средств со специфической противолучевой активностью. Разработаны различные составы модельных смесей пленкообразующих веществ с ФГПП и установлено, что стабильную систему образуют смеси, содержащие в качестве пленкообразующих веществ поливинилпирролидон и непосредственно ФГПП.

UDC 615.451.35:638.135:615.849

DEVELOPMENT OF AN AEROSOLE MEDICINE ON THE BASIS OF PHENOL HYDROPHOBIC PREPARATION OF PROPOLIS FOR APPLICATION IN RADIOLOGY

I.V.Andreyeva, S.A.Tikhonova, T.N.Shakina, E.I.Kompaneyets

The investigations of nomenclature of home-product and foreign preparations which are used for treatment and preventive maintenance of beam damages of a skin and mucous environments have been carried out. Absence of drugs with specific antibeam activity has been established. Various compositions of film-forming substance' model mixtures with phenol hydrophobic preparation of propolis (PhHPP) have been worked out. It has been determined that a stabile system is formed by mixtures containing polyvynilpyrrolidone and PhHPP as film-forming substances.