

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.454.1:638.135

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ МАЗЕЙ НА ОСНОВІ ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ

Н.В.Хохленкова, О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних

Національний фармацевтичний університет

У досліджах *in vitro* досліджене вивільнення фенольних сполук фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) із мазей, приготованих на різних основах. Встановлено, що обґрунтований склад, зокрема основа та інші допоміжні речовини, сприяють рівномірному, пролонгованому та повному вивільненню фенольних сполук ФГПП із досліджуваних мазей. Проведені фармакокінетичні дослідження мазі “Пролідоксид”.

У теперішній час мазі, креми, лініменти, гелі, пасти займають основне місце в арсеналі лікарських засобів місцевої терапії при лікуванні дерматологічних захворювань.

Важливою особливістю м'яких лікарських форм є наявність у їх складі великої кількості допоміжних речовин — зокрема основи (до 99% і більше), від яких значною мірою залежить дія препарату. Як показує досвід клінічного застосування, основа виконує не тільки формоутворюючу функцію та забезпечує необхідні фізико-хімічні властивості, але й активно впливає на терапевтичний ефект [2]. Тому досягнення фармакологічної ефективності м'яких лікарських форм неможливе без раціонального підбору допоміжних речовин — розчинників, стабілізаторів, емульгаторів. Важливим шляхом удосконалення цієї групи препаратів є розробка лікарських форм комплексної терапевтичної дії із заданими фармакологічними ефектами, необхідними для лікування конкретних захворювань. При цьому необхідним є пошук і раціональний підбір композицій як діючих, так і допоміжних речовин.

Метою нашої роботи було дослідження біодоступності мазей на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) із заданими терапевтичними властивостями.

Об'єкти досліджень — мазі з ФГПП, приготовані з використанням різних основ.

Матеріали та методи

Вивільнення фенольних сполук ФГПП із модельних зразків мазей проводили в досліджах *in vitro* методом дифузії в агаровий гель, відомий за назвою “агарових пластинок”. Метод засновано на утворенні забарвленої зони в результаті взаємодії фенольних сполук ФГПП із 1% розчином заліза (III) хлориду з утворенням синьо-фіолетового забарвлення [5]. Для цього 2% агаровий гель з додаванням реактиву (1% розчину заліза (III) хлориду) розливали в чашки Петрі з горизонтальною поверхнею дна двома порціями по 10 і 15 мл. Після застигання першої порції агару на її поверхню в кожному чашку поміщали 3 циліндри з нержавіючої сталі з зовнішнім діаметром 8 мм, потім заливали другий шар агару. Після застигання другого шару циліндри виймали і у лунки, що утворилися, поміщали досліджувані зразки по 0,3 г. Чашки закривали і термостатували при 37°C. Для кожного зразка вимірювали діаметр забарвленої зони (мм). Препаратом порівняння була мазь “Пропоцеум”, діючою речовиною якої є густий екстракт прополісу в концентрації 10%.

Фармакокінетичні дослідження в досліджах *in vivo* виконані на базі лабораторії експериментальної фармакокінетики, біоеквівалентності та токсикокінетики ДП ДНЦЛЗ під керівництвом зав. лабораторії к.біол.н. В.В.Лібіної біологічним методом.

Результати та їх обговорення

Оскільки мазі застосовуються з різними цілями і наносяться на проблемні поверхні (шкіру, слизові оболонки, тканини), які, у свою чергу, характеризуються різними етіопатологічними показниками (поверхня шкіри збуджена, дуже суха, ерозивна, покрита ексудативними виділеннями і т.п.), вони повинні мати різний склад і лікувальні властивості. Це підтверджується біофармацевтичною концепцією, що дозволяє створювати м'які лікарські засоби, які відповідають (у максимально можли-

Таблиця 1

М'які лікарські форми, розроблені на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу

Назва лікарського препарату	Склад носія	Фармакологічна дія	Рекомендації щодо застосування
Мазь "Пролідоксид"	ПЕО-400, ПЕО-1500	Протизапальна, антимікробна, місцевоанестезуюча, ранозагоювальна	Для лікування гнійних ран у I фазі ранового процесу, опіків, запальних інфільтратів
Мазь "Протримексид"	ПЕО-400, ПЕО-1500, диметилсульфоксид		
Мазь "Пролефен"	1,2-пропіленгліколь, блоксополімер ГДПЕ-067, спирти первинні вищих жирних фракцій C16-C20	Протизапальна, антимікробна, репаративна	Для лікування гнійних ран у II фазі ранового процесу, поверхневих і глибоких опіків на стадії проліферації, як додатковий засіб для лікування трофічних виразок
Мазь "Протріоксид"	ПЕО-400, ПЕО-1500	Протизапальна, антимікробна, місцевоподразнююча	Для застосування в спортивній медицині при забиттях, розтягуванні зв'язок, травматичних інфільтратах
Паста "Пропаскан"	Тіха-аскане, ПЕО-400, вода очищена	Захисна дія відносно органічних розчинників, антимікробна, протизапальна, репаративна	Для профілактики професійних дерматозів, лікування опікових уражень і запальних процесів

вому ступені) сучасним вимогам фармакотерапії та мають багатоспрямовану (комбіновану) дію [3, 12].

Лікарські засоби для місцевого лікування ран повинні створювати необхідну концентрацію лікарських речовин у рані, знижуючи або усуваючи побічні ефекти, що виникають при їх системному впливі на організм. Медико-біологічні вимоги щодо цих препаратів повинні бути обумовлені стадією ранового процесу, характером рани (великі гнійні рани, опіки I-IV ступеня, відкриті переломи з великими ушкодженнями м'яких тканин, трофічні виразки, променеві виразки тощо) і особливостями ранової інфекції [2].

ФГПП містить комплекс фенольних сполук (лутеолін, апігенін, кверцетин, робіданол та ін.), володіє бактерицидною, протизапальною активністю, стимулює регенерацію тканин і позитивно впливає на імунобіологічні процеси організму [6, 9]. Це вказує на раціональність застосування такої субстанції при розробці препаратів для лікування дерматологічних захворювань.

Препарати, призначені для місцевого лікування гнійно-запальних процесів, повинні забезпечувати:

- пригнічення інфекції;
- нормалізацію місцевого гомеостазу (ліквідацію гіперемії, ацидозу, надмірного протеолізу);
- активацію відторгнення некротичних тканин, адсорбцію токсичного ексудату рани, тобто продуктів мікробного і тканинного розкладення;
- блокування больового синдрому [2].

З урахуванням цих факторів нами були розроблені мазі "Пролідоксид" та "Протримексид", призначені для лікування ран у першій гнійно-некротичній фазі ранового процесу [1, 3], в яких ФГПП обумовлює антимікробну, протизапальну дію; міс-

цеву анестезію забезпечує лідокаїн. Тривалу (до 24 годин) і виражену (здатність поглинати 400-600% води) осмотичну дію забезпечує водорозчинна поліетиленоксидна основа (табл. 1). Висока дегідратуюча дія носія сприяє не тільки адсорбції ранового ексудату, але й зневоднює мікробні клітини, що призводить до істотного зниження її біологічної активності.

Поряд з цим лікувальна практика показує, що після очищення рани від гнійного ексудату необхідна заміна мазей з високою осмотичною активністю на препарати з менш вираженою осмотичною дією. Препарати, що використовуються для місцевого лікування ран у другій фазі ранового процесу (фазі грануляції), повинні забезпечувати:

- захист рани від вторинного інфікування з одночасним пригніченням зростання в ній "залишкової мікрофлори";
- протекторну дію відносно зростаючих грануляцій, захищаючи їх від механічної травми, висушування і т.п.;
- неспецифічну активацію обмінних процесів у тканинах і поліпшення регіонарного (локального) кровообігу;
- направлену стимуляцію репаративних процесів у рані [1, 2].

Тому для лікування ран у другій фазі ранового процесу було розроблено мазь "Пролефен" (табл. 1). При цьому ФГПП, глибоко проникаючи в шкірну клітковину, сприяє нормалізації порушеного обміну в шкірі, прискорює репарацію клітин у шкірі, регулює водно-сольовий баланс, активізує ферментні процеси; крім того, за рахунок левоміцетину — антибіотика широкого спектра дії, що входить до складу мазі, забезпечується захист ран

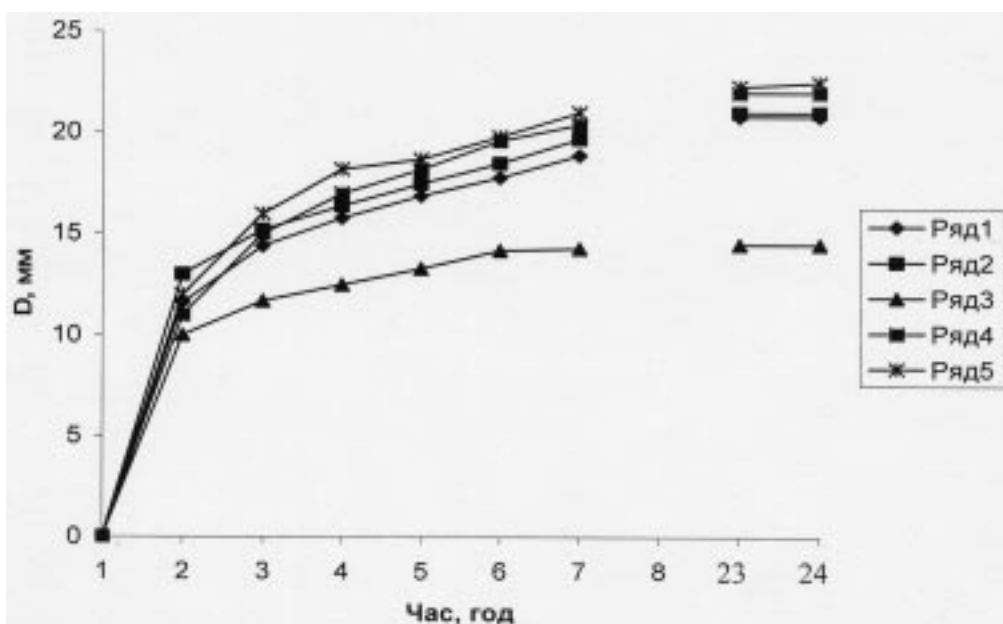


Рис. Залежність діаметра забарвленої зони від часу: ряд 1 — мазь "Пролідоксид"; ряд 2 — мазь "Протріоксид"; ряд 3 — мазь "Пропоцеум" на емульсійній основі; ряд 4 — паста "Пропаскан"; ряд 5 — мазь "Пролефен".

від повторного інфікування. На основі структурно-механічних і біофармацевтичних досліджень мазі "Пролефен" розроблена комбінована пропіленгліколева мацева основа із блоксополімером ГДПЕ-067 і спиртами первинними синтетичними жирних фракцій C₁₆- C₂₀. Це в'язко-пластичний гель, утворений на основі гідрофільного розчинника. Окрім надання препарату необхідних реологічних властивостей ця основа забезпечує вивільнення лікарських речовин, посилюючи їх антибактеріальну, репаративну дію, а також створює в рані помірний рівень дегідратації.

Для лікування і профілактики мікротравм у спортивній медицині запропоновано мазь "Протріоксид" (табл. 1). Додавання до складу мазей тримекаїну забезпечує анестезуючий ефект. Добре вивільнення діючих компонентів і їх пенетрацію через шкіру забезпечує поліетиленоксидна основа.

Важливим також є застосування м'яких лікарських препаратів, зокрема паст, при лікуванні професійних дерматозів, опікових уражень та запальних процесів, що виникають при цих патологіях. Тому на підставі фізико-хімічних, біофармацевтичних та мікробіологічних досліджень було розроблено гідрофільну захисну пасту на основі гелю "Тиха-аскане", діючою речовиною якої також є ФГПП (табл. 1). Обрана основа забезпечує препаратом необхідні реологічні властивості та повільну осмотичну активність.

Результати досліджень вивільнення фенольних сполук ФГПП з досліджуваних мазей представлені на рис.

Важливим фактором, що впливає безпосередньо на швидкість вивільнення діючої речовини, є її концентрація в мазі. Тому при розробці досліджуваних мазей було обґрунтовано ефективну

концентрацію ФГПП, що становить 5%. На повноту та швидкість вивільнення діючої речовини із мазей істотно впливає співвідношення компонентів основи, а також спосіб введення активної субстанції в лікарську форму. Враховуючи розчинність ФГПП у неводних розчинниках, до складу мазей його було введено шляхом розчинення у ПЕО-400 (мазі "Протріоксид", "Пролідоксид" "Протримексид", паста "Пропаскан") та у пропіленгліколі (мазь "Пролефен").

Обрані гідрофільні основи забезпечують пролонговане та більш повне вивільнення фенольних сполук ФГПП у порівнянні з маззю "Пропоцеум" на емульсійній основі, в якій діючою речовиною є густий екстракт прополісу. Інші лікарські речовини, що входять до складу мазей (тримекаїн, лідокаїну гідрохлорид, диметилсульфоксид, левоміцетин), не впливають на вивільнення ФГПП.

Для оцінки ступеня і кінетики трансдермального всмоктування ФГПП проведені дослідження мазі "Пролідоксид" при нашкірному нанесенні кроликам без ушкодження шкірного покриву (далі — норма) і при експериментальній патології [4]. Фармакокінетичні характеристики оцінювали за показниками концентрацій в плазмі крові однієї з основних діючих речовин, що утримуються у ФГПП — кверцетину.

Для аналітичного визначення концентрацій кверцетину в плазмі розроблено метод рідинної хроматографії з попередньою рідиннофазною екстракцією і концентруванням компоненту, що тестується. Розраховані системні константи фармакокінетики, що характеризують ступінь і швидкість всмоктування ФГПП у кров, динаміку його розподілу в тканини і виведення з організму при нашкірних аплікаціях мазі "Пролідоксид" твари-

Таблиця 2
Основні фармакокінетичні параметри кверцетину при однократному нашкірному нанесенні кроликам мазі “Пролідоксид”

Параметри фармакокінетики	У тварин у нормі	У тварин при патології
C_{max} , мкг/мл	0,80	1,59
T_{max} , год	2,0	0,5
$K_{0,1}$, год ⁻¹	0,01	0,009
K_{el} , год ⁻¹	0,155	0,239
$T_{1/2}$, год	4,47	2,90
MRT, год	6,96	4,67
$AUC^{0 \rightarrow 6}$, мкг год/мл	3,74	7,51
$AUC^{0 \rightarrow \infty}$, мкг год/мл	6,56	10,26
$C_{max}/AUC^{0 \rightarrow \infty}$, год ⁻¹	0,122	0,155
C_{maxP}/C_{max}	—	1,99
f' , %	100,0	156,4 (200,8)*

Примітка: * — у дужках наведені значення відносної біодоступності, розраховані як $AUC^{0 \rightarrow \infty}_P/AUC^{0 \rightarrow 6}_N$.

нам у нормі і при експериментальній патології. При патології, пов'язаній з порушенням цілісності шкірного покриву, ступінь і швидкість трансдермального всмоктування значно вищі, ніж у нормі.

У табл. 2 наведені основні фармакокінетичні параметри мазі “Пролідоксид”, розраховані модельно-незалежним методом статистичних моментів на підставі даних про концентрації кверцетину в плазмі крові кроликів у нормі та в умовах патології після однократного нанесення препарату.

При ушкодженні шкіри час досягнення максимальної концентрації кверцетину в крові реєструється значно швидше, ніж у нормі ($T_{max} = 0,5$ год), при цьому величина C_{max} у 2 рази вище. Відношення C_{maxP}/C_{max} складає 1,99. Розрахунок і співвідношення площ під фармакокінетичними кривими в двох порівнюваних групах тварин свідчать про більш високий ступінь трансдермального

всмоктування препарату при патології шкіри. Ступінь відносної біодоступності (f') при порушенні цілісності шкірного покриву складає 200,8% в інтервалі періоду реєстрації концентрацій кверцетину і 156,4% — при екстраполяції фармакокінетичної кривої від 0 до ∞ . Таким чином, системна біодоступність мазі “Пролідоксид” при патології в 1,5-2 рази вище, ніж у нормі. При цьому константи, що характеризують швидкість розподілу та виведення препарату (K_{el} , $T_{1/2}$ і MRT) в умовах патології, складають, відповідно, 0,239 год⁻¹, 2,9 год і 4,67 год.

У результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що при нашкірному нанесенні мазі “Пролідоксид” має як місцеву, так і загальнорезорбтивну дію, що обумовлює її високу фармакологічну активність. ФГПП швидко проникає через усі шари шкіри в системний кровообіг. Розраховані системні константи фармакокінетики, які характеризують ступінь і швидкість всмоктування препарату в кров, динаміку його розподілу в тканинах і виведення з організму.

ВИСНОВКИ

1. У дослідях *in vitro* досліджене вивільнення фенольних сполук ФГПП із мазей, приготованих на різних основах. Виявлено, що обґрунтований склад, зокрема основа, а також інші допоміжні речовини сприяють рівномірному, пролонгованому та більш повному вивільненню фенольних сполук ФГПП із досліджуваних мазей у порівнянні з маззю “Пропоцеум” на емульсійній основі.

2. У результаті проведених експериментів *in vivo* встановлено, що при нашкірному нанесенні мазі “Пролідоксид” має як місцеву, так і загальнорезорбтивну дію, що обумовлює її високу фармакологічну активність.

3. Розраховані системні константи фармакокінетики, які характеризують ступінь і швидкість всмоктування мазі “Пролідоксид” у кров, динаміку її розподілу в тканини і виведення з організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Апітерапія: погляд у майбутнє. Матер. II з'їзду апітерпевтів України (31 жовт.-1 листоп. 2002 р., м. Харків) / Ред. В.П.Черних, О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних та ін. — Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2002. — 424 с.*
2. Блатун Л.А. // *Фармац. вестник.* — 2002. — №3 (242). — С. 12-19.
3. Тихонов А.И., Ярних Т.Г., Черных В.П. и др. *Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Под ред. А.И.Тихонова.* — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
4. Хохленкова Н.В., Либина В.В., Резниченко А.А. // *Фармаком.* — 2004. — №1. — С. 45-48.
5. *ФС 42У-34-20-95 “Фенольный гидрофобный препарат прополиса”.*
6. Gibaldi M. *Preface. In.: Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics.* — Lea and Febiger, Malvern, P. A., 1991. — P. 7-11.
7. Marcucci M.C. // *Apidologie.* — 1995. — №26. — P. 83-99.
8. Nikolovska-Coleska Z., Klisarova Lj., Suturkova Lj. // *Bull. of the Macedonian Pharmac. Association.* — 1995. — №41 (1-2). — P. 118-119.

9. Panchagnula P., Thomas N. // *Int. J. Pharmac.* — 2000. — P. 131-150.
10. Robson M.C., Steed D.L., Franz M.G. // *Curr. Probl. Surg.* — 2001. — №38 (2). — P. 72-140.
11. Tikhonov A.I., Yarnykh T.G., Khokhlenkova N.V. *International Scientific Conference "Pharmacy in contemporary society"*. — Kaunas, 2003. — P. 93-97.
12. Tikhonov O.I., Yarnykh T.G., Dankevich O.S. // *Sci. Pharm.* — 2001. — 69 (3). — P. 264-265.
13. Tikhonov O.I., Yarnykh T.G., Tikhonova S.O. // *Sci. Pharm.* — 2001. — 69 (3). — P. 266-267.
14. Voskoboynikova I.V., Tyukavkina N.A., Kolhir V.K. // *Phytotherapy Res.* — 1992. — Vol. 1. — P. 368-372.

УДК 615.454.1: 638.135

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ МАЗЕЙ НА ОСНОВЕ ФЕНОЛЬНОГО ГИДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТА ПРОПОЛИСА

Н.В.Хохленкова, А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных

В опытах *in vitro* исследовано высвобождение фенольных соединений фенольного гидрофобного препарата прополиса (ФГПП) из мазей, приготовленных на различных основах. Установлено, что обоснованный состав мазей, в частности основа и другие вспомогательные вещества, способствуют равномерному, пролонгированному и полному высвобождению фенольных соединений ФГПП из исследуемых мазей. Проведено фармакокинетическое исследование мази "Пролидоксид".

UDC 615.454.1: 638.135

RESEARCHES OF BIOAVAILABILITY OF OINTMENTS ON THE BASIS OF PHENOLIC HYDROPHOBIC PROPOLIS DRUG

N.V.Khokhlenkova, A.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh

In the experiments *in vitro* the release of phenolic compounds of phenolic hydrophobic propolis drug (PHPD) from the ointments prepared on different bases has been studied. It has been found that the substituted composition of ointments, in particular the base and other auxiliary substances promote to even, prolonged and complete release of the phenolic compounds of PHPD from the ointments examined. The pharmacokinetic research of "Prolidoxide" ointment has been conducted.

Довідник "ВФ"

Вышло из печати учебное пособие

Лекции по органической химии В.П.Черных:

Учеб. пособие для студ. вузов. —

Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005. — 480 с.

В лекциях по органической химии, которые на протяжении многих лет читаются студентам фармацевтического университета, в простой и доступной форме изложены общие подходы к рассмотрению теоретических вопросов современной органической химии. Даны представления о реакциях и реагентах, механизмах органических реакций и их направлениях, физических и химических свойствах органических веществ. Подчеркнута роль и значимость органической химии как науки, показана генетическая связь между классами органических соединений.

Для студентов фармацевтических вузов и факультетов.