ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З РОТОКАНОМ ПРОТИЕКЗЕМНОЇ ДІЇ

*Л.О.Печеніжська, О.Х.Пімінов, А.П.Краснoперова**

Національна фармацевтична академія України
Харківський національний університет*

Ключові слова: фармакокінетика; комбінована мазь; екзема; радіоактивна індикація

Наведені результати вивчення фармакокінетики комбінованої мазі з ротоканом на поліетиленоксидній основі протиекземної дії. Фармакокінетичне дослідження проводили методом in vivo за вивільненням радіоактивного міді сульфату, який входив до складу мазі, що досліджується. При цьому як мітку використали радіоактивний ізотоп сірки ^{35}S. Методом радіоактивної індикації доведено, що фармакокінетика вивчаємої мазі у щурів з експериментальним запаленням шкіри відрізняється більш швидким накопиченням препарату у шкірі, елімінацією в тканинах та органах, ніж у здорових тварин. Максимальне утримання міді сульфату (^{35}S) в шкірі, нирках, фекаліях дозволяє зробити висновок про те, що накопичення діючих речовин мазі відбувається в шкірі, а їх виведення відбувається через нирки та шлунково-кишковий тракт.

За даними вітчизняної та закордонної літератури внаслідок широкого використання космобіотиків, впливу різних факторів навколишнього середовища, які різко послаблюють опір організму, за останні роки значно збільшилась кількість хворих на хронічні, часто рецидивуючі дерматози. Серед них екземи за даними різних авторів складають від 17 до 40%. [2, 3].

Екзема супроводжується ускладненнями частіше за інші захворювання шкіри. Необхідність тривалого багаторазового стаціонарного лікування робить актуальною цю проблему з урахуванням медичного та економічного аспектів.

Екзема належить до мультифакторної патології. Складність та недостатня з'ясованість патогенезу екземи, незрозуміла етіологія обумовлюють наявність багатьох методів лікування. На жаль, на теперішній час нема жодного досить надійного способу лікування, який би забезпечував повне одужання [1, 5, 7].

Для лікування екзем нами була розроблена комбінована мазь, до складу якої входили: фітокомплекс "Ротокан", кислота саліцилова, камфора та міді сульфат. Запропонована мазь впливає на етіологічні, патогенетичні, симптоматичні фактори, а також чинить профілактичну дію.

При створенні нових препаратів особливо важливого значення набувають фармакокінетичні дослідження, які, сприяючи розробці більш ефективних препаратів, а також схем лікування, дозволяють підтримувати задану концентрацію лікарських речовин в організмі протягом необхідного часу [6, 8].

Матеріали та методи

Нами був використаний метод радіоактивної індикації, який дає можливість проводити більш точний контроль за фармакокінетикою лікарських речовин і вважається більш чутливим у порівнянні з іншими фізико-хімічними методами.

Радіоізотопні методи дозволяють проводити дослідження проникнення діючих речовин у м'які тканини у таких концентраціях, які відбуваються за фізіологічними умовами. Крім того, за допомогою радіоактивних ізотопів можна простежити за часом утримання радіоактивних речовин у тканинах живої істоти.

Фармакокінетичні дослідження розробляємої мазі проводили методом in vivo за вивільненням міді сульфату, який входив до складу вивчаємої мазі. При цьому як мітку використовували радіоактивний ізотоп сірки — ^{35}S.

Всі інші компоненти складу вводили згідно з технологією, враховуючи їх фізико-хімічні властивості.

Досліди проводили на безпородних білих щурах-самцях з середньою вагою 150-200 г, яких утримували на звичайному раціоні.

Для вивчення фармакокінетики була виготовлена комбінована мазь з ротоканом, до складу якої вводили радіоактивний розчин міді сульфату. Фармакокінетичні дослідження мазі були проведені на 140 щурах, які були розподілені на дві групи. В першій групі були здорові тварини, а у тварин другої групи за 24 години

Л.О.Печеніжська — ст. викладач кафедри фармтехнології з фармакологією Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національної фармацевтичної академії України (м. Харків)

А.П.Краснoперова — доктор хім. наук, зав. відділом радіохімії та радіоекології НДІ при Харківському національному університеті

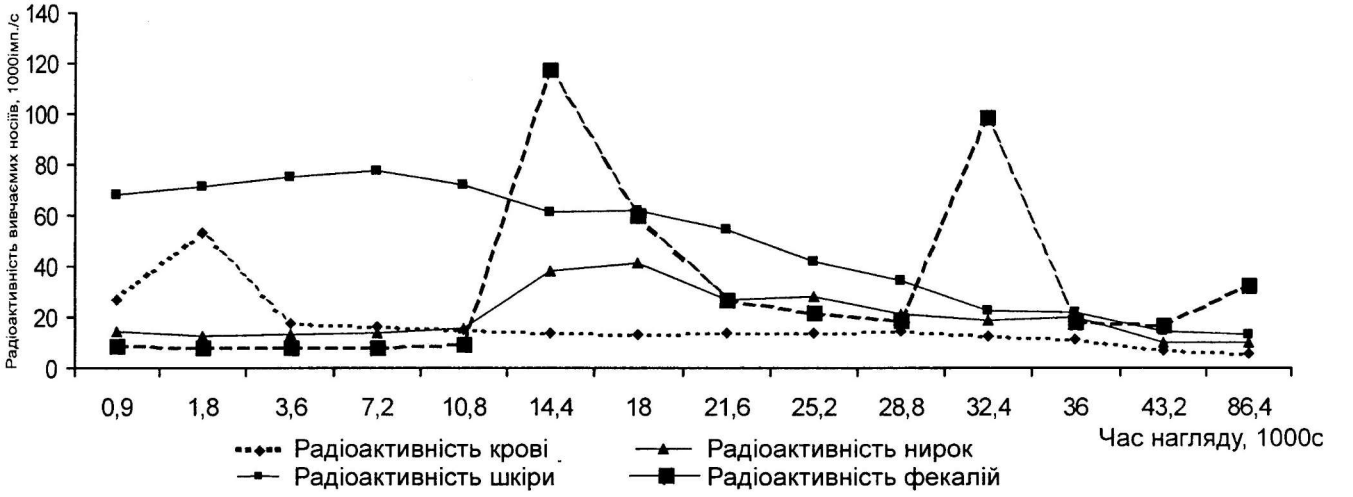

Рис. 1. Динаміка розподілу міді сульфату, міченого за ^{35}S, в організмі здорових щурів при одноразовому використанні мазі.

до початку експерименту було викликане запалення шкіри шляхом нанесення на звільнену від шерсті ділянку шкіри 0,1 мл 50% олійного розчину скипидару.

Досліджувану мазь, мічену за ^{35}S, наносили всім щурам у кількості 0,5 г. Проводили евтаназію щурів групами по п'ять тварин через 1/4, 1/2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 24 години. Для проведення радіометричного аналізу брали 0,5 мл крові та по 50 мг шкіри, нирок, фекалій. Розподіл радіоактивної міді вивчали методом сирих наважок на α,β-автоматі NR R610 "Tesla"; похибка у визначенні складала не більше 10-15%. З цією метою зразки, що досліджувались, рівномірно розподіляли на мішені з металевої фольги діаметром 17 мм та проводили вимірювання радіоактивності мішеней. Час експозиції — 10 сек.

Результати та їх обговорення

Динаміка розподілу міді сульфату, міченого за ^{35}S, в організмі здорових щурів при одноразовому застосуванні розроблюваної мазі наведена на рис. 1. Як видно з отриманих результатів, у досліджуваних зразках є хвилеподібна зміна рівня радіоактивності. При цьому максимальна концентрація міді сульфату визначається в шкірі та у фекаліях тварин. Максимальний рівень радіоактивності за ^{35}S у шкірі щурів був зафіксований нами на другій та п'ятій годинах, а повільне зниження на четвертій годині.

У крові пік рівня радіоактивності був зафіксований на 30-ій хвилині, а різке зниження — на першій та дванадцятій годинах.

У тканинах нирок відбувається повільне зростання рівня радіоактивності, який досягає максимуму на 4-5 годині, після чого спостерігається його повільне зниження.

У фекаліях пік радіоактивності спостерігається на четвертій та дев'ятій годині, а починаючи з п'ятої та десятої години, відбувається його різке зниження.

Для більш об'єктивної оцінки якості мазі, що досліджувалась, була додатково вивчена фармакокінетика на білих щурах з експериментальним запаленням шкіри. Отримані в результаті експерименту дані представлені на рис. 2.

Як видно з отриманих даних, у тканинах хворих тварин також спостерігалися хвилеподібні зміни рівня концентрації міді сульфату, міченої за ^{35}S.

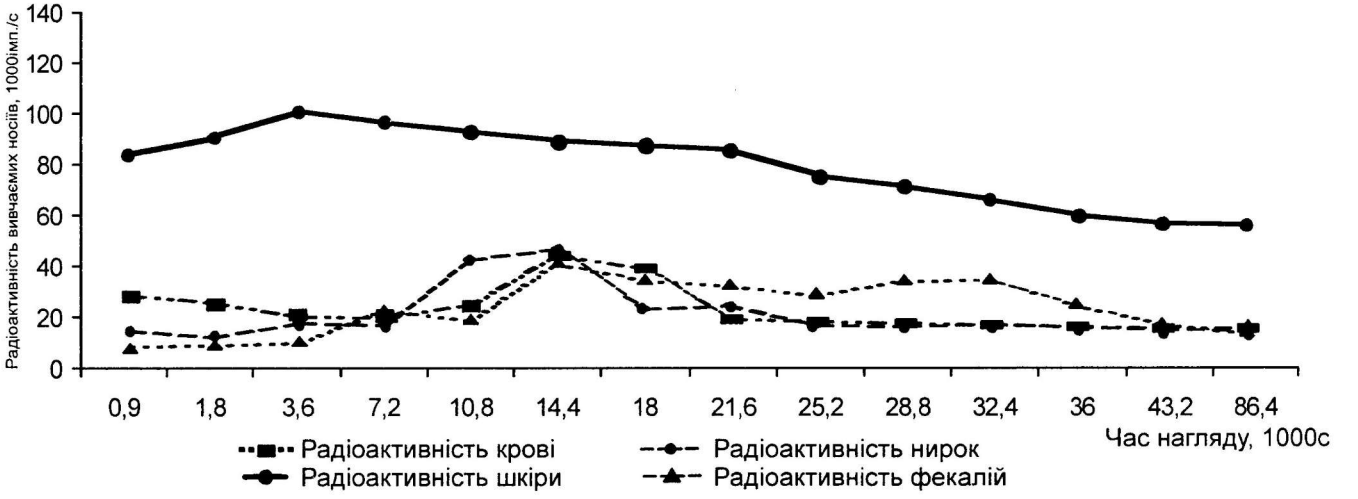

Рис. 2. Динаміка розподілу міді сульфату, міченого за ^{35}S, в організмі щурів з експериментальним запаленням шкіри при одноразовому використанні мазі.

Характер динаміки накопичення міді сульфату в організмі хворих тварин відрізняється зсувом падінь рівня радіоактивності.

Динаміка розподілу міді сульфату в організмі щурів з експериментальним запаленням шкіри при одноразовому застосуванні показує, що максимальна радіоактивність шкіри щурів спостерігається на першій та другій годині, після чого відбувається повільне зниження рівня радіоактивності.

Максимальна радіоактивність у крові зафіксована на 4-5 годинах, після чого спостерігається її повільне зниження.

У тканинах нирок максимальний рівень радіоактивності спостерігається на першій, третій та четвертій годинах, а зниження — на другій та сьомій годинах.

У фекаліях пік радіоактивності спостерігається на 2, 4, 8 та 9 годинах, а зниження — на 3, 5, 10 годинах (відбувається запізнювання піку).

Підсумовуючи вищевикладене, доцільно зробити висновок про те, що фармакокінетика мазі, яка розроблюється, у тварин з експериментальним запаленням шкіри відзначається більш прискореним накопиченням препарату в шкірі, елімінацією накопичення у тканинах і органах і відповідним спізнюванням часу настання наступних максимумів та знижень його концентрації в крові у порівнянні з фармакокінетикою здорових щурів. Максимальне утримання міді сульфату у шкірі, нирках, фекаліях дозволяє припустити, що накопичення діючих речовин мазі здійснюється в шкірі, а їх виведення відбувається через нирки і ШКТ.

Таким чином, моделювання фармакокінетики комбінованої мазі з ротоканом визначає перспективу її подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

1. В експерименті на білих безпородних щурах-самцях вивчена фармакокінетика комбінованої мазі з ротоканом на здорових та хворих тваринах.

2. Доведено, що фармакокінетика вивчаємої мазі у тварин з експериментальним запаленням шкіри відзначається більш швидким накопиченням препарату в шкірі.

3. Доведено, що накопичення діючих речовин мазі відбувається в шкірі, а виведення здійснюється через нирки та ШКТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглая Е.П. Разработка и исследование препаратов для местного лечения ран в фазе регенерации: Дисс. ... канд. фарм. наук. — Х., 1996. — 193 с.

2. Каруна Б.И. Экзема. — К.: Здоров'я. — 1989. — 176 с.

3. Корсун В.Ф., Кубанова А.А., Соколов С.Я. Фитотерапия экземы. — Мн.: Наука і техніка, 1995. — 276 с.

4. Косякова Н.И., Гражданкин Е.В., Банникова Н.П. и др. //Матер. I Нац. конф. Рос. Ассоциации аллергологов и иммунофармакологов. Москва, 28-31 янв. — 1997. — С. 204.

5. Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов / Под ред. Ю.И. Москалева. — М.: Атомиздат, 1966. — 574 с.

6. Тихонов А. И., Ткачук И. А., Данькевич О. С.. Биофармацевтические исследования сиропов с фенольным гидрофильным препаратом прополиса: Матер. міжнародної конф. "Теорія і практика створення лікарських препаратів". — Х.: УкрФА. — 1998. — С. 281.

7. Stogmann W. //Chir. Prax. — 1990. — 42, №3. — P. 5-19-550.

8. Transdermal absorption of series of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NS AIDs): [Pap] 18Nat. Meet. Span. Soc. Pharmacol. Alicante, 2-4 nov. — 1994.

Адреса для листування: 61000, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67-91-81.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 02.03.2000 р.