ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.451.35:638.135:615.849

ВИБІР ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ В ПЛІВКОУТВОРЮЮЧОМУ АЕРОЗОЛІ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФОБНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ

І.В.Андрєєва, О.І.Тихонов, Т.В.Жукова

Національний фармацевтичний університет

Визначені фізико-хімічні властивості спиртових розчинів (питома електрична провідність, в'язкість, показник заломлення). Встановлена область критичної концентрації міцелоутворення. Проведені біологічні дослідження по встановленню оптимальної концентрації діючої речовини. Визначена оптимальна концентрація фенольного гідрофобного препарату прополісу у препараті — 1%.

Злоякісні новоутворення є однією з найгостріших проблем у світі. Особливо актуальна ця проблема для України, яка зазнала наслідків глобальної радіаційної катастрофи [1, 3, 5].

Відомо, що нині майже 70% онкологічних хворих отримують радіотерапію як частину програми їх первинного лікування або ж у зв'язку з рецидивом хвороби. Сумарні поглинуті дози випромінювання знаходяться на межі толерантності нормальних тканин, які оточують злоякісне новоутворення, і саме ця обставина на тлі загальновідомих пошкоджуючих властивостей самого іонізуючого випромінювання створює підгрунтя для виникнення різних типів променевих уражень [2, 7, 8, 11].

До числа найефективніших засобів лікування та профілактики ускладнень променевих уражень шкіри і слизових оболонок належать фенольні сполуки природного походження, які містяться, зокрема, у виділеному з прополісу фенольному гідрофобному препараті прополісу (ФГПП), що має протипроменеву, протизапальну, репаративну та капілярозміцнюючу дію [6, 9]. Слід відзначити, що ранні місцеві пошкодження слизових оболонок та шкіри супроводжуються відчуттям болю, для купірування якого доцільне застосування місцевих анестетиків.

В останній час гостро постає питання про щадні і зручні шляхи нанесення лікарських препаратів на уражені ділянки тіла. Однією з перспективних лікарських форм при лікуванні захворювань шкірних покривів і слизових оболонок є плівкоутворюючі аерозолі [4, 10]. Особливо треба підкреслити їх переваги при нанесенні на пошкодження специфічної локалізації, наприклад, області порожнини рота та дна язика.

У зв'язку з тим, що асортимент препаратів на основі природних сполук для профілактики та лікування променевих пошкоджень обмежений, проблема створення нового лікарського препарату в аерозольній упаковці, що має виражену комплексну протипроменеву, анестезуючу, протизапальну, капілярозміцнюючу та репаративну дію, є надзвичайно актуальною.

Матеріали та методи дослідження

На кафедрі аптечної технології ліків НФаУ розробляється плівкоутворюючий аерозоль, призначений для використання у медичній радіології, основною діючою речовиною якого є фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФС 42У-34-20-95).

З метою встановлення оптимальної концентрації діючої речовини проведені фізико-хімічні та біологічні дослідження спиртових розчинів ФГПП.

Питому електричну провідність проводили за допомогою мосту змінного струму Р-5 68. Джерелом змінного струму був звуковий генератор. Міст працював на частоті 1000 Гц, на електроди комірки подавалася напруга 10 В. Вимірювання проводили у термостаті при 25°С.

В'язкість розчинів визначали віскозиметром Оствальда за методикою, викладеною у ДФУ.

Показник заломлення розчинів вимірювали за допомогою лабораторного рефрактометра RL-2.

Для вибору концентрації біологічними методами використовувалась експериментальна модель локального променевого ушкодження. Дослідженню піддавались безпородні щури-самці вагою від 130 до 300 г. У кожній серії було не менше 20 тварин, яким опромінювали відтягнутий клапоть шкіри, що забезпечувало радіаційну безпеку внутрішніх органів.

Таблиця 1

Фізико-хімічні показники розчинів ФГПП

Найменування показників	Масова частка ФГПП, $\omega_{ФГПП}$, %						
	0,25	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	5,0
Питома електрична провід-ність, $\kappa \cdot 10^6$, $Ом^{-1} \cdot м^{-1}$	0,50±0,06	0,62±0,05	0,66±0,01	0,75±0,03	0,85±0,01	0,92±0,11	1,15±0,02
В'язкість, $\mu_{відн.}$	0,840±0,013	0,861±0,023	0,874±0,009	0,895±0,023	0,910±0,009	0,930±0,011	1,060±0,015
Показник заломлення, n_D	1,3620±0,0002	1,3629±0,0001	1,3639±0,0001	1,3650±0,0003	1,3665±0,0001	1,3690±0,0002	1,3720±0,0003

Результати та їх обговорення

З метою підбору оптимальної концентрації ФГПП в запропонованій лікарській формі були визначені фізико-хімічні властивості його спиртових розчинів (питома електрична провідність, в'язкість, показник заломлення) (табл. 1).

Визначення цих характеристик показало, що питома електрична провідність, в'язкість, показник заломлення збільшуються зі зростанням концентрації.

Вивчені концентраційні залежності фізико-хімічних властивостей спиртових розчинів ФГПП дозволили нам визначити критичну концентрацію міцелоутворення (ККМ) для суміші поверхнево-активних речовин (ПАР), які входять до його складу.

ККМ — важлива кількісна характеристика досліджуваного комплексу ПАР, з якою пов'язані технологічні властивості розчину.

В залежності від концентрації розчини ПАР можуть бути як в молекулярній, так і в колоїдно-міцелярній формі. Перехід від молекулярного стану до колоїдного відбувається у певній концентраційній області, характерній для ФГПП. На кривих залежності така будов є злом, що свідчить про зміни у системі. При цьому одна з гілок кривої описує властивості системи у молекулярному стані, а друга — у колоїдному.

Дослідження ККМ проводили, використовуючи рефрактометричний метод, а також метод, заснований на вимірюванні питомої електричної провідності (див. рис.).

Наявність різких зламів на кривих $n_D=f(-\lg\omega_{ФГПП})$, $\kappa=f(-\lg\omega_{ФГПП})$ в інтервалі концентрацій від 1,35% до 1,48 пов'язана зі зміною стану компонентів системи. При концентраціях, менших за 1,35, ми маємо істинний розчин, де значення ККМ від-

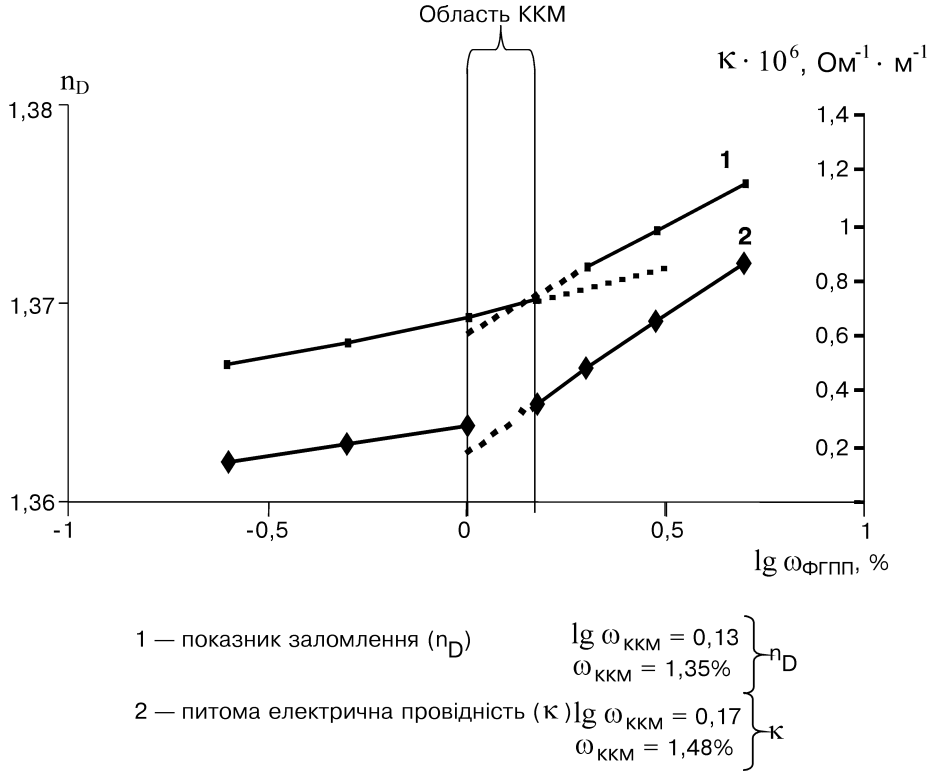

Рис. Визначення області критичної концентрації міцелоутворення.

Таблиця 2

Вплив концентрації ФГПП у аерозольному препараті на його протипроменеву ефективність у щурів

Концентрація субстанції, %	Кількість щурів	Терміни епітелізації, доба	Початок відростання шерсті, доба	Завершення відростання шерсті, доба
0,5	20	23,0±3,0	30,0±1,5	37,0±2,0
1,0	20	19,0±3,0	24,5±2,0	30,5±2,0
1,5	20	18,0±2,0	23,0±2,5	27,0±2,0
Опромінений контроль	20	31,0±2,0	42,0±2,0	49,5±2,5
Обліпихова олія	20	23,0±2,0	33,5±2,0	42,5±2,5

повідає істинній розчинності поверхнево-активних речовин, які входять у ФГПП, а при більш високих концентраціях більше за 1,48 утворюється міцелярна колоїдна система. Фізико-хімічні властивості спиртових розчинів ФГПП змінюються стрибком в області, яка відповідає утворенню міцел.

Одержані експериментальні дані добре узгоджуються із фазовою теорією міцелоутворення, згідно з якою вважається, що при міцелоутворенні виникає нова фаза із граничною дисперсністю.

Таким чином, на підставі отриманих даних ми можемо зробити висновок, що у розчинах ФГПП відбувається процес міцелоутворення в межах від 1,35% до 1,48%.

На підставі проведених досліджень для подальшого вивчення ми обрали концентрацію меншу за 1,35%, саме у такій концентрації ми маємо істинний розчин, який відповідає вимогам стабільності лікарського препарату.

Фармакологічні дослідження, метою яких, зокрема, був вибір концентрації ФГПП, що забезпечує максимальний терапевтичний ефект, проводилися в Українському НДІ онкології та радіології (м. Київ) під керівництвом доктора біологічних наук, проф. В.А.Барабоя.

У спеціальній серії експериментів порівнювали ефективність аерозольних препаратів з концентрацією діючої речовини 0,5%, 1,0% та 1,5% (табл. 2). Препаратом порівняння була обліпихова олія.

Як видно з даних табл. 2, з ростом концентрації діючої речовини протипроменевий ефект препарату збільшується. Однак цей приріст при переході від концентрації 1% до 1,5% зростає незначно.

У зв'язку з цим ми у подальшому зупинились на концентрації субстанції у препараті, яка складає 1%.

Враховуючи результати біологічних досліджень по вибору концентрації діючої речовини, а також на підставі проведення фізико-хімічних досліджень остаточно до складу аерозолю обрана концентрація ФГПП 1%, що забезпечує терапевтичний ефект і необхідні технологічні властивості.

ВИСНОВКИ

1. Визначені фізико-хімічні властивості спиртових розчинів ФГПП (питома електрична провідність, в'язкість, показник заломлення).
2. Встановлена область критичної концентрації міцелоутворення.
3. Проведені біологічні дослідження по встановленню оптимальної концентрації діючої речовини.
4. Визначена оптимальна концентрація ФГПП у препараті — 1%.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Мечев Д.С., Ивчук В.П. // Променева діагностика, променева терапія. — 2000. — №1. — С. 56-57.*
2. *Протоколи променевої терапії: Протираковий дослідницький центр Британської Колумбії, Канада. — Х., 2000. — 198 с.*
3. *Стариков И.С. // Междунар. мед. журн. — 2000. — Т. 6, №1. — С. 76-79.*
4. *Технология аэрозольных лекарственных форм / Г.С.Башура, А.А.Яремчук, Ю.А.Кошелев и др. — Бийск: ЗАО "Алтайвитамины", 1997. — С. 66-70.*
5. *Alaa Mohamed Nafady, Mohamed Ahmed El-Shanawany, Mahmoud Hamed Mohamed et al. // Chem. Pharm. Bull. — 2003. — Vol. 26, №7. — P. 1057-1059.*
6. *Demetzoc C., Mitaku S., Hotellier F. et al. // Ann. Pharm. Franc. — 1999. — №5. — P. 317-318.*
7. *Morgan G.W., Breit S.N. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, №2. — P. 361-369.*
8. *Niewald M., Feldmann U., Feiden W. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — Vol. 41, №3. — P. 681-688.*
9. *Stosic P., Gorunovic M., Scalsounis A.L. // Plant. Med. Phytother. — 1999. — №4. — P. 275-282.*
10. *Yukihiro Arao, Hiroe Maruyama, Kenji Matsumoto et al. // Biol. Pharm. Bull. — 2003. — Vol. 51, №8. — P. 984-985.*
11. *Wallner K., Harrison L. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 32, №2. — P. 465-471.*

УДК 615.451.35:638.135:615.849

ВЫБОР ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА В ПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕМ АЭРОЗОЛЕ С ФЕНОЛЬНЫМ ГИДРОФОБНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА

И.В.Андреева, А.И.Тихонов, Т.В.Жукова

Определены физико-химические свойства спиртовых растворов (удельная электрическая проводимость, вязкость, показатель преломления). Установлена область критической концентрации мицеллообразования. Проведены биологические исследования по установлению оптимальной концентрации действующего вещества. Определена оптимальная концентрация фенольного гидрофобного препарата прополиса в препарате — 1%.

UDC 615.451.35:638.135:615.849

ACTING SUBSTANCE CHOICE IN FILM-FORMING AEROSOL WITH PHENOLIC HYDROPHOBIC PROPOLIS PREPARATION

I.V.Andreyeva, A.I.Tikhonov, T.V.Zhukova

Physical and chemical properties for alcoholic solutions (specific electric conductivity, viscidity, refraction index) have been defined. The area of critical (maximum) concentration has been determined. The biological researches according to the optimum concentration of active substance have been examined. The optimum concentration of propolis phenolic hydrophobic preparation has been determined and it equals to 1%.

Довідник “ВФ”

Вийшов з друку підручник
А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, И.А.Зупанец, О.С.Данькевич,
Е.Е.Богуцкая, Н.В.Бездетко, Ю.Н.Азаренко;
Под ред. А.И.Тихонова

Биофармация:
Учеб. для студ. фармац. вузов и фак.

Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 240 с.

В учебнике приведены современные сведения по биофармации: основные термины и понятия, фармацевтические факторы и их содержание, различные аспекты биологической доступности лекарственных веществ, фармако-технологические методы оценки распадаемости, растворения и высвобождения лекарственных веществ из лекарственных препаратов. По видам лекарственных форм широко представлены биофармацевтические исследования, направленные на создание новых лекарственных препаратов.

Для студентов фармацевтических вузов и факультетов.