

А. О. БАРАНОВА, Л. О. ПОЦЕЛУЄВА, канд. біол. наук, Е. Г. КУПРІЯНОВ-АШИН, канд. фармац. наук, І. М. ПЕРЦЕВ, д-р фармац. наук, проф.,  
В. Г. ГУНЬКО, канд. фармац. наук, Г. М. ХАРІН

## БІОФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ Й ОЦІНКА НЕШКІДЛИВОСТІ МАЗІ БІНАЗИ

Казан. мед. ін-т ім. С. В. Курашова, Укр. фармац. академія

У попередніх роботах (1, 5) було обґрунтовано оптимальні склади мазей бінази, забезпечуючих потрібну фармакотерапевтичну або профілактичну дію. Особливий інтерес являє виготовлена на олеогелі (вазелинове масло — аеросил) мазь, яка має оптимальну консистенцію, належну мікробну чистоту і здатність до інтенсивного вивільнення ферменту. Це зумовлює перспективність її подальшого доклінічного вивчення.

Фармакокінетику й оцінку ступеня відносної біодоступності (СВБД) 0,5% мазі бінази на олеогелі вивчали інтраназально на трьох групах кролів породи шиншила обох статей (маса тіла 4,5—4,8 кг). Мазь вводили за допомогою зонда в кількостях, еквівалентних за обсягом величині поверхні слизової оболонки верхніх відділів носоглотки тварин (у середньому 150—250 мм<sup>2</sup>). Доза бінази у перерахунку на масу тіла тварин становила відповідно 0,7 мг/кг, 0,83 мг/кг та 1,7 мг/кг. Тваринам контрольної групи вводили інтраназально лікарську форму порівняння (ЛФП) — 0,5% водний розчин бінази по 0,25 мл у кожний носовий хід. Доза ферменту дорівнювала 0,83 мг/кг, що відповідає середній терапевтичній дозі при інтраназальному введенні (4).

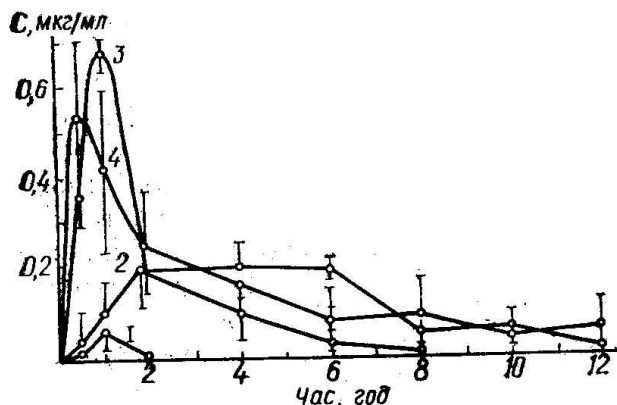
За 15 хв до введення (фоновий рівень) та через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 і 12 годин після введення з крайової вушної вени відбирали проби крові, в яких визначали рівень РНҚазної активності і концентрацію фермента в сироватці крові (С, мкг/мл) (2). СВБД розраховували на підставі значень площин під кінетичними кривими розподілу бінази ( $AUC^{0-12}$  мкг·год/мл) при введенні мазі та ЛФП, розрахованих за правилом трапеції, та виражали у відсотках.

При вивченні нешкідливості мазь бінази вводили кроликам інтраназально в дозі 2 мг/кг, що перевищує середню терапевтичну дозу при інтраназальному застосуванні (0,83 мг/кг) у 2,5 раза. По закінченню експерименту оцінювали морфологію і гістологічну структуру слизової оболонки носової порожнини та внутрішніх органів (серця, нирок, печінки, легенів, головного мозку, тонких кишок). Об'єкти фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали і заливали парафіном. Зрізи фарбували гематоксилін-еозином і досліджували під мікроскопом при збільшенні  $\times 60$  та  $\times 320$ .

Дані, що характеризують фармакокінетику бінази після введення її тваринам у вигляді досліджуваної лікарської форми та ЛФП, представлені на рисунку. Як бачимо, після інтраназального введення ЛФП (крива 4) вже після 0,5 год у сироватці крові відмічається максимальна концентрація ферменту, що свідчить про його абсорбцію з місця введення в системний кровообіг і добре погоджується з одержаними раніше даними (3, 7). Елімінація бінази при цьому проходить двофазно: фаза розподілу триває протягом перших 6 годин, а фаза кінцевої елімінації припадає на інтервал 6—12 годин від початку експерименту.

Аналіз кривих 1—3 показує, що після інтраназальної аплікації мазі також має місце абсорбція ферменту у крові тварин, однак величина її суттєво залежить від дози бінази у мазі. Так, при використанні дози нижче середньої терапевтичної (крива 1) у сироватці крові виявляється дуже мала (менше за 0,05 мкг/мл) кількість ферменту.

При введенні до складу мазі бінази у середній дозі 0,83 мкг/кг (крива 2) максимум концентрації спостерігається через 2 години, ступінь абсорбції становить 35,8%, а елімінація відбувається протягом 8 годин. При використанні дози, що вдвоє перевищує середню терапевтичну дозу (крива 3), проходить швидко (максимум через 1 годину) і інтенсивна абсорбція (ступінь абсорбції 63,2%) бінази у кров, а також



двофазна елімінація, що збігається в часі з процесами, які властиві для ЛФП. Цікаво, що в цьому випадку рівень концентрації бінази у крові протягом 6 годин навіть трохи перевищував результат для ЛФП і

Фармакокінетика бінази в сироватці крові кроликів після введення 0,5 % мазі і водного розчину:

1 — мазь (доза ферменту 0,7 мг/кг), 2 — мазь (0,83 мг/кг), 3 — мазь (1,7 мг/кг), 4 — розчин (0,83 мг/кг).

тільки близько 8 годин вони порівнювались. Порівняння кривих 3 та 4 способом накладення показує, що вони є симбатними, а тому можливий незалежний розрахунок СВБД (6), який дорівнює 42,47 %.

Одержані результати свідчать, що для досягнення найбільш вагомої резорбтивної дії бінази при використанні мазі лікувально-профілактичної дії доза ферменту, яку вводять до складу мазі, повинна бути трохи вище терапевтичної, на що треба зважити при розробці способів використання даної лікарської форми. При цьому особливої актуальності набуває розробка упаковки мазі бінази, яка б забезпечувала можливість її дозування. У разі використання такої «дозованої» мазі з профілактичною метою кількість мазі, що видається на один прийом, повинна дорівнювати середній терапевтичній дозі бінази при інтраназальному застосуванні.

Результати дослідження нешкідливості мазі бінази при використанні ферменту в дозі, яка забезпечує потрібну резорбтивну дію, показали, що морфологія і гістологічна структура внутрішніх органів та слизової оболонки носової порожнини кроликів не зазнає змін, які б характеризували нозологічну форму патологічного процесу.

## Висновки

1. Розроблено мазь бінази, яка забезпечує високий ступінь біодоступності ферменту і залежно від дози може бути застосована як профілактичний або лікувальний засіб при грипі та інших вірусних інфекціях.

2. Мазь бінази на основі олеогелю є відносно нешкідливою для організму тварин і перспективною для подальшого біологічного вивчення.

1. Гунько В. Г., Перцев І. М., Купріянов-Ашин Е. Г. та ін. // Фармац. журн.— 1992.— № 5—6.— С. 50.
2. Купріянов-Ашин Э. Г., Куриненко Б. М., Поцелуева Л. А. и др. // Хим.-фармац. журн.— 1988.— № 10.— С. 1165—1171.
3. Перцев І. М., Купріянов-Ашин Е. Г., Поцелуєва Л. О. та ін. // Фармац. журн.— 1988.— № 5.— С. 50—54.
4. Перцев І. М., Купріянов-Ашин Е. Г., Поцелуєва Л. О. та ін. // Там же.— 1988.— № 6.— С. 67—68.
5. Поцелуєва Л. О., Купріянов-Ашин Е. Г., Перцев І. М. та ін. // Там же.— 1992.— № 2.— С. 45.
6. Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филон В. А. Фармакокінетика.— М.: Медицина, 1980.— 423 с.
7. Шнейдер М. А., Штильбанс Е. Б., Заиконникова И. В. и др. // Антибиотики и химиотерапия.— 1990.— № 3.— С. 27—33.

Надійшла в редакцію 24.04.92.

*А. А. Баранова, Л. А. Поцелуева, Э. Г. Куприянов-Ашин, И. М. Перцев,  
В. Г. Гунько, Г. М. Харин*

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА БЕЗВРЕДНОСТИ  
МАЗИ БИНАЗЫ**

Изучена фармакокинетика биназы и проведена оценка степени относительной биодоступности фермента в эксперименте на лабораторных животных. Показано, что разработанная мазь биназы является относительно безвредной для организма животных и перспективна для дальнейшего изучения.

*A. A. Baranova, L. A. Potseluyeva, E. G. Kupriyanov-Ashin,  
I. M. Pertsev, V. G. Gun'ko, G. M. Kharin*

**BIOPHARMACEUTIC STUDY OF INNOCOUSNESS OF BINASE OINTMENT  
SUMMARY**

The authors studied the pharmacokinetics of binase and evaluated the degree of relative bioavailability of the enzyme in the experiment on animals. It was shown that the binase ointment is relatively innocous for the animal and perspective for further investigation.

●