

Т.В. Звягінцева, Г.О. Сирова, Т.І. Єрмоленко, І.В. Трутаєв, В.В. Лапшин, Є.П. Бойко

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ПІДТВЕРДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ІНДИФЕРЕНТНОСТІ ДОПОМІЖНИХ КОМПОНЕНТІВ «МІГРЕПІНУ»

Харківський національний медичний університет

**Ключові слова:** фармакологічна індиферентність, допоміжні компоненти.

**Ключевые слова:** фармакологическая индиферентность, вспомогательные вещества.

**Key words:** pharmacological indifference, excipients.

В експерименті на тваринах (щури, миші) вивчено властивості „Мігрепіну” (12,5 мг/кг, 17,65 мг/кг відповідно). Протибольові – на моделі „оцтових судом”, антиексудативні – на моделі „формалінового набряку”, протисудомні – на моделі „прозерінових судом”. Вивчено вплив допоміжних компонентів „Мігрепіну” на фармакологічну ефективність його діючих речовин. Одержані в експерименті дані свідчать про фармакологічну індиферентність допоміжних компонентів, які входять до складу нового трикомпонентного лікарського засобу „Мігрепін”.

В експерименте на животных (крысы, мыши) изучены свойства «Мигрепина» (12,5 мг/кг, 17,5 мг/кг соответственно). Противоболевые - на модели «уксуснокислых судорог», антиэкссудативные – на модели «формалинового отека», противосудорожные на модели «прозериновых судорог». Изучено влияние вспомогательных веществ «Мигрепина» на фармакологическую эффективность его действующих компонентов. Полученные в эксперименте данные свидетельствуют о фармакологической индиферентности вспомогательных веществ, входящих в состав нового отечественного трехкомпонентного лекарственного средства «Мигрепин».

The properties of the “Migrepin” were studied in experiments in animals (mice-17.5mg/kg, rats-12.5mg/kg). The analgetic properties were studied on the model of “acetic-acid cramp”, antiexudative-on the model of “formalin edema” and anticonvulsive on the model of “proserin cramp”. The influence of the “Migrepin” excipients on pharmacological efficiency of its active components was studied. The achieved results tell us about pharmacological insensibility of the excipients that are the part of the new domestic three-component medication “Migrepin”.

Можливість підсилення фармакологічних ефектів і зменшення побічних ефектів призвело до приходу ери комбінованих препаратів. Так, комбінована лікарська терапія, заснована на незаперечних доказах, стала стандартом лікування злоякісних пухлин, ВІЛ, артеріальної гіпертензії, виразкової хвороби шлунка. Актуальною проблемою сучасної фармації і фармакології є створення комбінованих лікарських засобів зі значними протизапальними та анальгетичними властивостями [2]. Можливість отримання більш інтенсивного фармакологічного ефекту від комбінації у порівнянні з кожним компонентом і стало метою створення «Мігрепіну», нового вітчизняного лікарського препарату, що містить калієву сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти (12,5%), кофеїн (5%), карбамазепін (50%) та допоміжні речовини (32,5%): картопляний крохмаль, лактоза, кальцію стеарат, нагрію кроскармелоза. Вченими Національного фармацевтичного університету було синтезовано та вивчено анальбен (калієву сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти); встановлено наявність протибольової, протизапальної, жарознижуючої, гепатопротекторної, антиоксидантної властивостей та відсутність алергізуючої, ульцерогенної, гепатотоксичної дії [1,6,13-15]. За допомогою методів квантової хімії обґрунтовано та доказано в експерименті на тваринах фармакологічні властивості кофеїну потенціювати протибольовий ефект калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти [8], вивчено квантово-фармакологічні властивості молекули карбамазепіну [5], експериментально обґрунтовані його властивості потенціювати протибольову дію калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти і кофеїну, а також те, що введення карбамазепіну до складу комбінації калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти і кофеїну сприяє протисудомній активності дослідній комбінації [11]. В попередніх

дослідженнях нами вивчено залежність фармакологічної ефективності «Мігрепіну» від дози та обґрунтовано оптимальну дозу дослідної комбінації [9,10].

Важлива роль допоміжних речовин у реалізації потенційної активності діючих речовин лікарської форми, а також у технологічному процесі обумовлюють ряд пропонованих до них вимог. Вони повинні володіти необхідною хімічною чистотою, стабільністю фізичних показників, фармакологічною індиферентністю. Особливе значення має науково обґрунтований підбір допоміжних речовин для створення пероральних лікарських форм препаратів, дія яких може здійснюватися тільки у визначених, спеціально створених за допомогою допоміжних речовин, умовах. Це, зокрема, стосується препаратів, активна субстанція яких руйнується в кислому середовищі шлунка, а також лікарським формам пролонгованої дії, що вимагає визначеного, строго дозованого виходу активного початку з лікарської форми, і ряду інших [3,7]. Значна кількість використовуваних у даний час вітчизняною фармацевтичною промисловістю допоміжних речовин включено до Державного реєстру лікарських засобів; на ці речовини оформлені фармакопейні статті, що регламентують їхню якість. При розробці лікарських форм, підборі допоміжних речовин, велике значення має використання накопиченого досвіду їхнього застосування й експериментального вивчення. Аналіз даних, наведених у публікаціях останніх років, свідчить про те, що багато речовин, що вважалися раніше індиферентними, не цілком відповідають такій характеристиці [4]. Так, було встановлено: лактоза, що вважалася довгий час одним з найбільш індиферентних розріджувачів, може активно впливати на фармакокінетику й активність деяких лікарських речовин. У результаті комплексоутворення вона знижує терапевтич-

ний ефект ізоназиду. У присутності лактози збільшується швидкість всмоктування тестостерону, а також вивільнення фенобарбіталу з твердих дозованих лікарських форм. Такі речовини основного характеру, як карбонат магнію, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози знижують стійкість солей алкалоїдів у таблетках [3]. Багато лікарських речовин у присутності визначених допоміжних компонентів можуть хімічно змінюватися. На відміну від раніше існуючого ставлення до допоміжної речовини як до інертного компонента лікарської форми, у даний час вважається, що за певних умов можливий прояв біологічного ефекту допоміжної речовини, здатного вплинути на фармако-токсикологічний потенціал діючого початку. Допоміжні речовини можуть підсилювати, знижувати дію лікарських речовин або змінювати характер їх дії під впливом різних причин (комплексотворення, молекулярні реакції й ін.) [7].

Тому **МЕТОЮ РОБОТИ** було вивчити вплив допоміжних речовин на фармакологічну ефективність діючих компонентів «Мігрепіну» в експерименті на тваринах.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Досліди проведено на статевозрілих щурах лінії WAG обох статей вагою 180-205 г (протибольова та антиексудативна протизапальна дія) і білих безпородних мишах обох статей вагою 20-30 г (протисудомна дія). Для вивчення протибольової та антиексудативної дії «Мігрепіну» було введено тваринам двох груп: щури I групи одержували комбінацію діючих і допоміжних речовин «Мігрепіну» в дозі 12,5 мг/кг одразу, внутрішньошлунково у вигляді 0,01% завису на 3% крохмальному слизу. Дослідну комбінацію лише діючих речовин «Мігрепіну» (калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти 1,563 мг/кг, кофеїну 0,625 мг/кг, карбамазепіну 6,250 мг/кг) вводили щурам II групи в аналогічних умовах. В якості референт-препарату для дослідження протибольової та антиексудативної активності використовували диклофенак натрію (D-Na) відповідно в дозах 5 мг/кг і 8 мг/кг (III група). Контрольній групі тварин (для дослідження протибольової активності) вводили 3% крохмальний слиз (IV група). Протибольові властивості вивчали на моделі «оцтових судом». Антиексудативну дію – на моделі «формального набряку».

Протисудомну активність вивчали на моделі «прозеринових судом» у мишей за часом початку і кількістю судом та кількістю тварин, що вижили. «Мігрепіну» вводили мишам в дозах з урахуванням коефіцієнту видової чутливості: миші I гр. одержували «Мігрепіну» в дозі 17,65 мг/кг, II гр. комбінацію калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти (2,21 мг/кг), кофеїну (0,88 мг/кг) і карбамазепіну (8,83 мг/кг); тварини III групи одержували препарат порівняння карбамазепіну у дозі 125 мг/кг в аналогічних умовах; IV група була контрольною і одержувала крохмальний слиз (0,2 мл на 20 г миші). Всі дослідження виконано згідно методичних рекомендацій [12].

Піддослідні тварини (по 6 тварин в групі) утримувалися в умовах віварію, згідно правил гуманного ставлення до лабораторних тварин. Усі втручання проводили з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та

наукових цілей» (Страсбург, 1986) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2007).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням загальноприйнятих методів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено, що кількість судом при введенні діючих (II гр.) та діючих і допоміжних речовин (I гр.) «Мігрепіну» і диклофенак-натрію (III гр.) статистично достовірно менша, ніж у контролі (IV гр.). В групах I і II спостерігається статистично вірогідне зменшення судом відносно групи порівняння (відповідно на 68%, 67%). Статистично вірогідної різниці між результатами I і II групи не спостерігається. Дані свідчать про наявність у «Мігрепіну» протибольової дії периферичного характеру і про фармакологічну індиферентність допоміжних речовин, що входять до складу «Мігрепіну» (Рис. 1).

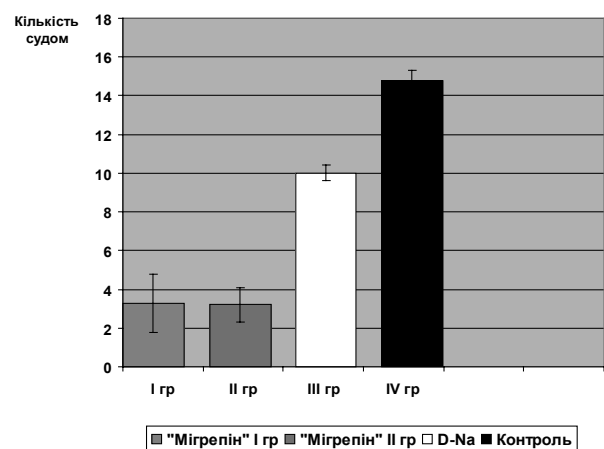


Рисунок 1. Вивчення периферичної протибольової дії діючих (II гр.), діючих та допоміжних (I гр.) компонентів «Мігрепіну» на моделі «оцтових судом».

Вивчення антиексудативної протизапальної дії «Мігрепіну» показало, що він виявляє антиексудативну протизапальну дію, яка за силою перевищує D-Na. Так, об'єм кінцівки щурів через 4 години після субплантарного введення формаліну на тлі «Мігрепіну» в дозі 12,5 мг/кг (I гр.) -16,8±0,6 проти 15,3±0,4, що статистично вірогідно не відрізняється від даних в II групі. В контрольній групі (IV гр.), в групі щурів, яким вводиться D-Na (III гр.) та «Мігрепіну» (I та II гр.) спостерігаються статистично вірогідні зміни відносно вихідного об'єму (табл. 1).

Антиексудативну дію розраховано нами у відсотках. Відсоток пригнічення запалення у разі застосування «Мігрепіну» є значно більший, ніж у препарату порівняння (9,4%) і складає 84,4% (I гр.), 78% (II гр.). Статистично вірогідної різниці по вихідному об'єму і об'єму кінцівок через 4 години в I і II групах не спостерігається. Це свідчить про те, що допоміжні речовини «Мігрепіну» не впливають на фармакологічну антиексудативну активність його діючих компонентів.

При вивченні протисудомної дії 100% загибель мишей відмічалася в контрольній групі (IV гр.). Протисудомна дія спостерігається в досліді, як у тварин I так і II групи, про це свідчить те, що 4 з 6 мишей вижили. Час появи судом, кількість приступів судом у тварин I та II груп була однаковою.



**Таблиця 1**  
**Вивчення антиексудативної протизапальної дії діючих (II гр.) та діючих і допоміжних (I гр.) компонентів «Мігрепіну» на моделі «формалінового набряку»**

Умови досліджу	„Мігрепін”, I група	„Мігрепін”, II група	D-Na, III група	Контроль на патологію, IV група
Вихідний об'єм	15,3±0,4	14,8±0,3	14,3±0,4	15,7±0,4
Об'єм через 4 години	16,8±0,6 *, **, ***	16,9±0,3 *, **, ***	23,3±1,3 *	25,3±2,3 *

**Примітки:**

- \* - різниця, статистично вірогідна з вихідним фоном;
- \*\* - різниця, статистично вірогідна з контролем;
- \*\*\* - різниця, статистично вірогідна з диклофенак-натрієм

Судомна готовність у мишей під впливом «Мігрепіну» (I гр.) і трикомпонентної комбінації діючих інгредієнтів «Мігрепіну» (II гр.) не знижувалася, стійкість зростала, про що свідчить 67% тварин, що вижили в обох досліджуваних групах. В групі порівняння (III гр.) судомна готовність знижувалася: судоми спостерігаються у 4 мишей з 6, стійкість зростала, про що свідчить 100% тварин, що вижили. Отримані дані свідчать про наявність у «Мігрепіну» протисудомної дії і про фармакологічну протисудомну індіферентність допоміжних речовин «Мігрепіну» (табл. 2).

**Таблиця 2**  
**Вивчення протисудомної дії діючих (II гр.) та діючих і допоміжних (I гр.) компонентів в „Мігрепіну” на моделі «прозеринових судом»**

Вивчені показники	„Мігрепін”, I група	„Мігрепін”, II група	Карбамазепін, III група	Контроль, IV група
Час появи судом, х-в	10	10	10-20	10
Кількість тварин з судомами	6	6	4	6
Кількість тварин, що вижили	4	4	6	0

**ВИСНОВКИ**

В експерименті на тваринах (щури, миші) вивчено вплив допоміжних речовин на фармакологічну ефективність діючих компонентів нового вітчизняного комбінованого трикомпонентного засобу «Мігрепін». Вивчено протибольові властивості «Мігрепіну» на моделі «оцтових судом», антиексудативні протизапальні – на моделі «формалінового

набряку» (12,5 мг/кг у щурів), протисудомні – на моделі «прозеринових судом» (17,5 мг/кг у мишей).

Одержані дані свідчать про фармакологічну індіферентність допоміжних речовин, що входять до складу «Мігрепіну».

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Безугла Н.П. Клініко-фармакологічне обґрунтування застосування нового ненаркотичного анальгетика анальбену для лікування ревматоїдного артриту та деформуючого остеоартрозу. Автореф. дис. к.м.н. – Київ, 2002. – 16 с.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. Нестероидные противовоспалительные средства/Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей.-2-е издание, испр. и дополн.-М.: Универсум Паблишинг, 1997.– 218-234.
3. Емшанов С.В. – Методические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования // Химико-фармацевтический журнал. – №2. – 2008. – с. 38-43.
4. Загорін В.А. До питання якості допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблетованих лікарських форм // Фармацевтический журнал. – №4. – 2000. – с. 15-20.
5. Звягінцева Т.В., Чекман І.С., Сирова Г.О., Небесна Т.Ю. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей молекули карбамазепіну // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – №5 – 6/6 – 7. – С. 25-29.
6. Пат. №2101011 Российская Федерация, МКИ 6А61 К31/19, 9/20. Средство, обладающее анальгетическим действием / Левитин Е.Я., Кабачный В.И., Яковлева Л.В., Черных В.П. (Украина) - №94004615/4; заявлено 11.02.94; опубл. 10.01.98. Бюл.№1.
7. Сизяков С.А., Алексеев К.В. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования // Фармация. – №4. – 2008. – с. 52-56.
8. Сирова Г.О., Небесна Т.Ю., Звягінцева Т.В., Чекман І.С. Квантово-фармакологічне обґрунтування потенціовальних протибольових властивостей кофеїну // Фармацевтический журнал. – 2008. – №6. С. 86-90.
9. Сирова Г.О. Експериментальне вивчення антиоксидантної дозозалежної ефективності нового комбінованого препарату з групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів. Український біофармацевтичний журнал, 2009, т. I. №2. с. 30-33.
10. Сирова Г.О.. Вивчення дозозалежних жарознижуючих властивостей нового лікарського засобу. Український біофармацевтичний журнал, 2009, т. I. №3. с. 8-11.
11. Сирова Г.О. Вивчення в експерименті протибольової та протисудомної дії нової комбінації, що містить карбамазепін // Медична хімія. – 2009. – т.11. №2. С. 119-121.
12. Стефанов О.В. (ред.) Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ, 2001. – 528 с.
13. Яковлева Л.В., Шаповал О.М. Аналіз результатів клінічних випробувань лікарських препаратів, розроблених НФаУ // Клінічна фармація. – 2000. – т.4., №2. – С. 41-45.
14. Яковлева Л.В., Шаповал О.М., Левітін Е.Я. Вивчення впливу нового препарату анальбену на функціональний стан шлунково-кишкового тракту // Лекарства – человеку, Харьков. 2001. – С. 590-593.
15. Яковлева Л.В., Ель Ділаті Камаль Туфік. Фармакологічне вивчення нових лікарських форм анальбену // Вісник фармації. – 2004. – 4(40). – С. 53-55.

**Відомості про авторів:**

- Звягінцева Т.В., д. мед. наук, професор, зав. кафе. фармакології та медичної рецептури ХНМУ.
- Сирова Г.О., канд. фарм. наук, зав. каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.
- Єрмоленко Т.І., канд. фарм. наук, доц. каф. фармакології та медичної рецептури ХНМУ.
- Трутаєв І.В., канд. біол. наук, асистент каф. біотехнології Харківського НФаУ, директор з виробництва ОАО ХФЗ «Червона зірка».
- Лапшин В.В., канд. мед. наук., доц. каф. дитячої хірургії ХНМУ.
- Бойко Є.П., студент IV курсу I медичного факультету Харківського національного медичного університету.

**Адреса для листування:**

61022, Україна, м. Харків, пр. Леніна, 4, Харківський національний медичний університет, Сирова Ганна Олегівна  
тел.: 057-707-73-07, 050-606-92-50, E-mail: AnnaSirova@rambler.ru