



Фади Ал Зедан, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин

Изучение интенсивности высвобождения амлодипина из различных основ-носителей назальных мазей

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: амлодипін, мазі назальні, основи-носії, вивільнення.

Ключевые слова: амлодипин, мази назальные, основы-носители, высвобождаемость.

Key words: amlodipine, ointments nasal, bases-carriers, release.

Встановлено, що вид основи-носія впливає на вивільнення амлодипіну з інтраназальних мазей. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення амлодипіну з інтраназальних мазей забезпечує носій на емульсійній основі.

Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение амлодипина из интраназальных мазей. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость амлодипина из интраназальных мазей обеспечивает носитель на эмульсионной основе.

It is established that the basis-carrier kind makes significant impact on liberation of amlodipine from intranasal ointments. The dispersive analysis of results of researches has shown that optimum release amlodipine from intranasal ointments provides the carrier on emulsion to a basis.

Потребность практической медицины в фармакотерапевтических средствах для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензии и ее цереброваскулярных осложнений, стабильно возрастает в связи с тем, что летальность и инвалидизация от этих патологий занимает первое место среди причин смертности населения Украины. По прогнозам, до 2020 г. их удельный вес увеличится, что в значительной мере связано со старением населения. Артериальная гипертензия (АГ) принадлежит к наиболее распространенным заболеваниям и является наиболее частой хронической патологией, с которой приходится иметь дело врачам общей практики. Согласно результатам исследований, распространенность АГ в Украине в 2007 г. составляла 29 899 на 100 тыс. населения (33% популяции) [1,2].

Хотя фармакотерапевтический арсенал антигипертензивных средств довольно значителен, отечественная составляющая в нем небольшая и представлена, в основном, таблетированными препаратами-генериками. Пероральный путь введения антигипертензивных препаратов не обеспечивает быстрое снижение артериального давления, часто приводит к значительным потерям лекарственных веществ за счет частичной деструкции в желудочно-кишечном тракте и биотрансформации в печени, да и время достижения клинического эффекта достаточно продолжительно во времени [3].

Эти недостатки возможно оптимизировать путем использования альтернативного трансмукозного пути введения амлодипина, в частности, интраназального с использованием соответствующих мягких лекарственных форм.

Важным преимуществом интраназального применения лекарственных веществ является наличие центрального действия (за счет того, что оболочки обонятельных нервов лишены гематоэнцефалического барьера, и субстанция из полости носа сразу же поступает в головной мозг, высокая биодоступность, отсутствие эффекта первого

прохождения через печень и связанных с этим неблагоприятных реакций, удобство и легкость применения, которое приводит к улучшению комплаентности пациентов, скорость развития системного эффекта [5,6]. При интраназальном введении скорость развития терапевтического эффекта соизмерима с инъекционным путем введения. Системный эффект при интраназальном применении развивается уже через 5–10 мин после применения [3,7].

Для интраназального введения целесообразно использовать мягкие лекарственные формы (мази, кремы, гели), обеспечивающие необходимую скорость диффузии лекарственного вещества через полость носа и удобные в применении [8,9].

Исходя из биофармацевтических концепций, создание новых мягких лекарственных средств для интраназального применения невозможно без учета фармацевтических факторов, влияющих на степень и скорость высвобождения лекарственных веществ, а также их биодоступности [10–12]. Одним из основных факторов при этом является вид основы-носителя. Благодаря оптимальному выбору основы в значительной степени можно управлять уровнем терапевтического эффекта. Поэтому первоочередной задачей при разработке интраназальной формы амлодипина является научное обоснование вида основы-носителя.

Цель работы

Биофармацевтическое обоснование рационального состава интраназальной мягкой лекарственной формы амлодипина.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для разрабатываемой мягкой интраназальной формы амлодипина изучены мазевые основы, широко применяемые в производстве мазей, описанные в специализированной литературе и не вызывающие аллергических и сенсibiliзирующих проявлений после нанесения [13,14]. Состав композиций представлен в *табл. 1*.

Таблица 1

Состав интраназальных мазевых композиций с амлодипином

| Компоненты | Основы-носители (№№) | | | | | | | | | |
|--------------------------------|----------------------|-----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Амлодипин | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Полиэтиленоксид 400 | 10 | 10 | 40 | 15 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Натрий-КМЦ | 2 | | | | | | | | | |
| Глицерин | 10 | 2,5 | | | | 5 | | 5 | 5 | 5 |
| Твин 80 | 1 | | | 2,5 | 2 | 2 | | | | |
| Метилцеллюлоза | | 5 | | | | | | | | |
| Пропиленгликоль | | 2,5 | | 10 | | | | | | |
| Полиэтиленоксид 1500 | | | 59 | 10 | | | | | | |
| Проксанол 268 | | | | 20 | | | | | | |
| Масло подсолнечное | | | | | 15 | | | 15 | 15 | |
| Моноглицериды дистиллированные | | | | | 4 | 8 | | 5 | | |
| Эмульгатор №1 | | | | | 7,5 | | | 5 | | |
| Масло вазелиновое | | | | | | 20 | | | | |
| Воск эмульсионный | | | | | | 6 | | | | |
| Вазелин | | | | | | | 15 | | | |
| Ланолин | | | | | | | 59 | | | |
| Парафин | | | | | | | 15 | | | |
| Воск пчелиный | | | | | | | | 3 | | |
| Моностеарат глицерина | | | | | | | | | 5 | |
| Олеат-ПЭГ-400 | | | | | | | | | 5 | |
| Стеарат- ПЭГ-400 | | | | | | | | | 5 | |
| Эстер П | | | | | | | | | 3 | |
| Карбопол 940 | | | | | | | | | | 0,75 |
| Р-р натрия гидроксида 10% | | | | | | | | | | 0,5 |
| Вода очищенная до | 100 | 100 | | 100 | 100 | 100 | | 100 | 100 | 100 |

Учитывая целесообразность высокой степени дисперсности лекарственных веществ в назальных препаратах [15] и физико-химические свойства амлодипина [16], последний вводили во все основы после предварительного растворения в полиэтиленоксиде 400.

Для полученных в одинаковых условиях мазевых композиций для всех образцов устанавливали показатели термо- и коллоидной стабильности по ГОСТ 29188.3. Выявлено, что композиция по прописям №10 не выдерживает испытание и расслаивается с выпадением осадка. Во всех остальных исследованных композициях не наблюдалось расслоения в условиях повышенной температуры и центрифугирования.

Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для интраназальной мягкой лекарственной формы амлодипина проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [17]. Для всех отобранных композиций устанавливали высвобождаемость амлодипина как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение амлодипина из назальных мазей изучали методом равновесного диализа по Кривчинскому [18] при температуре $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофановую полупроницаемую мембрану – пленку «Купрофан» по ГОСТ

7730-89. В качестве диализной среды с учетом растворимости амлодипина использовали спирт этиловый [16]. Концентрацию высвободившегося через 30 минут амлодипина устанавливали спектрофотометрически [19].

Результаты и их обсуждение

В табл. 2 приведены матрица планирования и результаты определения концентрации амлодипина в диализатах (номера соответствуют состава композиций, приведенных в табл. 1).

В табл. 3 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, природа изученных мазевых основ-носителей оказывает значимое ($F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$) влияние на высвобождение амлодипина из приготовленных интраназальных лекарственных форм.

Проведена проверка различия средних значений результатов высвобождения эналаприла малеата с помощью множественного рангового критерия Дункана [17]. При этом установлено, что по влиянию мазевых основ на интенсивность высвобождения амлодипина их можно расположить в следующий ряд (номера соответствуют составам композиций, приведенных в табл. 1):

$$5 > 4 > 1 > 9 (6; 2) > 8 > 3 (7)$$

Таблица 2

**Матрица планирования и результаты определения высвобождения амлодипина (%)
из мазевых носителей назальной лекарственной формы (интервал 30 минут)**

| Вид основы в соответствии с табл. 1 (фактор А) | Номера испытаний | | | Сумма | Среднее |
|--|------------------|-------|-------|--------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | | |
| 1 | 39,88 | 39,14 | 39,88 | 118,9 | 39,63 |
| 2 | 37,66 | 37,66 | 36,93 | 112,25 | 37,42 |
| 3 | 16,25 | 16,99 | 16,25 | 49,49 | 16,5 |
| 4 | 44,31 | 45,05 | 45,05 | 134,41 | 44,8 |
| 5 | 52,43 | 53,17 | 53,17 | 158,77 | 52,92 |
| 6 | 36,93 | 38,4 | 37,66 | 112,99 | 37,66 |
| 7 | 15,51 | 16,25 | 16,25 | 48,01 | 16,00 |
| 8 | 36,93 | 36,93 | 37,66 | 111,52 | 37,17 |
| 9 | 38,4 | 38,4 | 37,66 | 114,46 | 38,15 |
| Сумма | | | | 977,05 | |

Таблица 3

**Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения амлодипина
из назальных мазевых основ (интервал 30 минут)**

| Источник изменчивости | Число степеней свободы | Сумма квадратов | Средний квадрат | F _{эсп.} | F _{табл.} |
|-----------------------|------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Вид основы | 8 | 2333,46 | 291,68 | 1325,82 | 2,57 |
| Ошибка | 18 | 3,96 | 0,22 | | |
| Общая сумма | 26 | 2337,42 | | | |

Исходя из полученных данных для дальнейших исследований отобрана назальная мазь с амлодипином на эмульсионной основе по прописи №5:

Амлодипин – 1,0.

Полиэтиленоксид 400 – 10,0.

Твин 80 – 2,0.

Масло подсолнечное – 15,0.

Моноглицериды дистиллированные – 4,0.

Эмульгатор №1 – 7,5.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение амлодипина из интраназальных мазей.

2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость амлодипина из интраназальных мазей обеспечивает носитель на эмульсионной основе.

Список литературы

1. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – №6. – С. 30–31.
2. Ленфант К. Гипертензия и ее последствия: Состояние проблемы в мире / К. Ленфант // Здоров'я України. – 2006. – №5. – С. 32.
3. Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / І.Л. Кечин. – К., 2009. – 41 с.
4. Варпаховская И.П. Лекарственные препараты для интраназального применения / И. П. Варпаховская // Медлайн Экспресс. – 2001. – №15 (137). – С. 16–19.
5. Гуревич К.Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств / К.Г. Гуревич // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С. 23–28.
6. Павх О.І. Розробка складу і технології назальної мазі на основі рослинних настоек та ефірних олій: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / О.І. Павх. – К., 2010. – 23 с.
7. Вспомогательные вещества, используемые в технологии лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) (обзор) / О.А. Семкина, М.А. Джавахян, Т.А. Левчук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, №9. – С. 45–48.
8. Иванов Л.В. Биофармацевтические исследования, направленные на оптимизацию состава, свойств и пути введения лекарственных препаратов / Л.В. Иванов, И.Н. Орлова // Технология и стандартизация лекарств. – Х., 2003. – Т. 2. – С. 558–613.
9. Грецкий В.М. Носители лекарственных веществ в мазах / В.М. Грецкий, Г.В. Цагарейшвили. – Тбилиси: Мецниереба, 1979. – 202 с.
10. Соколова Л.В. Вплив мазевих основ на антимікробні властивості назальних препаратів на основі природних компонентів / Л.В. Соколова, О.І. Павх // Матеріали XIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль, 2009. – С. 204.
11. Николаев Н.П. Технология мазей / Н.П. Николаев – К.: Морион, 1998. – 250 с.
12. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: Навч. посіб. для студ.

- вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева – Х.: Золоті сторінки, 2010 – 600 с.
13. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / [Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева Е.Л.] – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
14. *Лисянская А.П.* Биофармацевтические исследования интраназальной мягкой лекарственной формы с эналаприла малеатом / Лисянская А.П., Гладышев В.В., Кечин И.Л. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. XXII, №4. – С. 42–45.
15. *Фади Ал Зедан* О перспективности создания аппликационных лекарственных форм амлодипина / Ал Зедан Фади, С.А. Гладышева // Мат. XV Міжнарод. мед. конгресу студ. та мол. вчених. – Тернопіль, 2011. – С. 372.
16. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин, С.М. Махкамов. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
17. *Krowczynski L.* Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst. przem. pharm. – 1975. – Т. 23, №3. – S. 284–293.
18. Спектрофотометричне визначення амлодипіну бесилату в субстанції / Ю.В. Бурлака, О.О. Тарханова, С.О. Васюк [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, №2. – С. 50–52.
-

Сведения об авторах:

Фади Ал Зедан, аспирант кафедры технологии лекарств ЗГМУ.
Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Бурлака Б.С., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Кечин И.Л., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-1 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Гладышев Виталий Валентинович. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. технологии лекарств, ЗГМУ.
Тел.: (097) 353 91 31.
E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла в редакцію 8.09.2011 р.