

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ОСНОВ-НОСІЇВ НА БІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ ВАЗОПРЕСИНУ В НАЗАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Ключові слова: вазопресин, основа-носій, ноотропна активність

Вивчення поширеності деменції свідчить, що серед осіб віком понад 65 років 5,0% страждають цією патологією [1]. У 2010 р. в Україні більше 3 млн. людей хворіли на різні цереброваскулярні недуги і судинні порушення мозку, які потребують застосування лікарських ноотропних засобів [2]. Серед судинних уражень мозку до числа найбільш грізних відносять інсульт, захворюваність яким становить 2,5–3 випадки на 1 000 населення в рік, постінсультна інвалідизація досягає 3,2 на 10 тис. населення і лише 20,0% осіб, які перенесли інсульт, повертається до праці [3]. Причиною інвалідності цієї категорії хворих є як рухові, так і когнітивні розлади [4]. Особливим ризиком постінсультного періоду є підсилення когнітивних порушень [4, 5], включаючи розвиток деменції.

У зв'язку із цим, залишається актуальним пошук засобів і способів медикаментозного лікування мнестичних розладів [2, 3], серед яких провідну роль зберігають ноотропні фармакопрепарати.

Серед останніх особливе місце належить пептидам вазопресинового (ВП) ряду, які як стимулюють процеси навчання й пам'яті [6, 7 та ін.], так і виступають як механізм посилення ноотропних властивостей, наприклад для прамірацетама [8]. Значно обмежує використання пептидів цього ряду наявність гормональних (антидіуретичного й вазопресорного) ефектів. Поряд із цим, у разі системного введення пептидів їх використання додатково ускладнювалось високою швидкістю біодеградації та низькою біодоступністю [9]. У зв'язку з цим для похідних вазопресину є перспективним використання альтернативного трансмукозного шляху введення, зокрема інтраназального з використанням відповідних м'яких лікарських форм (мазей, кремів, гелів), які забезпечують необхідну швидкість дифузії лікарського засобу через порожнину носа і зручні у застосуванні [10, 11, 12].

Виходячи з біофармацевтичних концепцій, створення нових м'яких лікарських засобів для інтраназального застосування неможливе без урахування фармацевтичних факторів, що впливають на ступінь і швидкість вивільнення лікарських речовин, а також їх біодоступності [12, 13]. Одним з основних факторів при цьому є вид основи-носія. Завдяки оптимальному вибору основи можна значною мірою керувати рівнем терапевтичного ефекту. Тому першочерговим завданням у разі розроблення інтраназальної форми вазопресину є наукове обґрунтування виду основи-носія.

Метою цієї роботи є вивчення впливу основ-носіїв назальних м'яких лікарських форм вазопресину на його ноотропну активність.

Матеріали та методи дослідження

Як носії для розроблювальної м'якої інтраназальної форми аргінін-вазопресину (АВП) вивчено мазьові основи, які широко застосовують у виробництві мазей, описані в літературі та не спричиняють алергійних і сенсibiliзуювальних виявів після їх нанесення [14]. Склад композицій подано в табл. 1.

Як діючу речовину використовували синтетичний аналог вазопресину – аргінін-вазопресин. З урахуванням фізико-хімічних властивостей його вводили в концентра-

ції $5 \cdot 10^{-6}\%$ у ліпофільні мазі у вигляді розчину в пропіленгліколі, а до складу гідрофільних носіїв після попереднього розчинення в пропіленгліколево-водній суміші 97:3.

Для отриманих в однакових умовах мазевих композицій для всіх зразків встановлювали показники термо- і колоїдної стабільності за ГОСТ 29188.3. У всіх досліджуваних композиціях не спостерігали розшарування в умовах підвищеної температури і центрифугування.

Т а б л и ц я 1

Склад інтраназальних основ мазевих композицій з аргінін-вазопресинном, %

Компоненти	Основа-носій, №									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Натрій-КМЦ	2									
Гліцерол	10	7,5				15		15	5	5
Твін 80	1			2,5	2	2				
Метилцелюлоза		5								
Пропіленгліколь	10	10	10	40	10	10	10	10	10	10
Поліетиленоксид 400			27	15						
Поліетиленоксид 1500			60	10						
Проксанол 268				15						
Олія соняшникова					15			15	15	
Моногліцериди дистильовані					4	8		5		
Емульгатор № 1					7,5			5		
Масло вазелінове						20				
Віск емульсійний						6				
Вазелін							30			
Ланолін							50			
Парафін							10			
Віск бджолиний								3		
Моностеарат гліцеролу									5	
Олеат-ПЕГ-400									5	
Стеарат- ПЕГ-400									5	
Естер П									3	
Карбопол 940										0,75
Р-н натрію гідроксиду 10%-й										0,5
Вода очищена до	100	100		100	100	100		100	100	100

Подальші дослідження з наукового обґрунтування виду основи-носія для інтраназальної м'якої лікарської форми АВП здійснювали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [15]. Для всіх обраних композицій встановлювали специфічну активність у вигляді латентного періоду умовної реакції пасивного уникнення (сек) у неамнезованих білих щурів після нанесення назальних мазей.

Результати дослідження та обговорення

У табл. 2 наведено матрицю планування і результати визначення ноотропної активності мазей з АВП (номери відповідають складу композицій, наведених у табл. 1).

Матриця планування і результати визначення латентного періоду умовної реакції пасивного уникнення (сек) у неамнезованих білих щурів після нанесення назальних мазей АВП 5·10⁻⁶% (інтервал 40 хв)

№	Вид основи відповідно до табл. 1 (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	1	32,0	31,0	27,0	90	30,0
2	2	25,0	34,0	22,0	81	27,0
3	3	36,0	43,0	41,0	120	40,0
4	4	18,0	22,0	17,0	57	19,0
5	5	32,0	34,0	39,0	105,0	35,0
6	6	27,0	33,0	33,0	93,0	31,0
7	7	46,0	53,0	51,0	150,0	50,0
8	8	41,0	40,0	33,0	114,0	38,0
9	9	27,0	34,0	35,0	96,0	32,0
10	10	18,0	23,0	25,0	66,0	22,0
Сума					972	

У табл. 3 подано дисперсійний аналіз одержаних результатів.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних по визначенню латентного періоду умовної реакції пасивного уникнення (сек) у неамнезованих білих щурів після нанесення назальних мазей АВП 5·10⁻⁶% (інтервал 40 хв)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{\text{експ}}$	$F_{\text{табл}}$
Вид основи	9	2191,2	243,47	15,71	2,45
Помилка	20	310	15,5	–	–
Загальна сума	29	2501,2	–	–	–

Як впливає з наведених даних, природа вивчених мазевих основ-носіїв має істотний ($F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$) вплив на латентний період умовної реакції пасивного уникнення у неамнезованих білих щурів після нанесення назальних мазей АВП.

Здійснено перевірку відмінності середніх значень результатів латентного періоду умовної реакції пасивного уникнення у неамнезованих білих щурів після нанесення назальних мазей аргінін-вазопресину 5·10⁻⁶% (інтервал 40 хв) за допомогою множинного рангового критерію Дункана. При цьому встановлено, що за впливом основ-носіїв на цей параметр оптимізації їх можна розташувати в такий ряд переваги (номери відповідають складу композицій, наведених в табл. 1):

7-й > 3-й (8-й; 5-й) > 9-й (6-й) > 1-й (2-й) > 10-й (4-й).

Виходячи з одержаних даних, для подальших досліджень відібрано назальну мазь з АВП на ліпофільній основі за прописом № 7:

Вазопресин (АВП)	0,000005
Пропіленгліколь	10,0
Вазелін	30,0
Ланолін	50,0
Парафін	10,0

Висновки

1. Встановлено, що вид основи-носія виявляє статистично значущий вплив на біологічну активність вазопресину в назальних лікарських формах.

2. Дисперсійний аналіз результатів досліджень свідчить, що оптимальну ноотропну дію демонструє назальна мазь з вазопресином на вазелін–ланолін–парафінової основі.

Список використаної літератури

1. Eaton W. W., Martins S. S., Nestadt G. et al. The Burden of Mental Disorders // *Epidemiol. Rev.* – 2008. – V. 30. – P. 1–14.
2. Kessler R. C., Aguilar-Gaxiola S. et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys // *Epidemiol Psychiatr Social.* – 2009. – V. 18, N 1. – P. 23–33.
3. WHO. The global burden of disease: 2004 update. – Geneva: WHO, 2008. – 160 p.
4. Ястребов В. С., Митихина И. А., Митихин В. Г. и др. Психическое здоровье населения мира: социально-экономический аспект (по данным зарубежных исследований 2000–2010 гг.) // *Журн. неврологии и психиатрии.* – 2012. – № 2. – С. 4–13.
5. Дамулин И. В., Шпрых В. В. Клинические проявления, лечение и прогнозирование развития деменции у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2012. – № 8, Вып. 2. – С. 40–45.
6. Захаров В. В. Факторы риска и профилактика когнитивных нарушений в пожилом возрасте // *Там же.* – 2012. – № 8. – С. 86–91.
7. Черкасова В. Г., Зимушкина Н. А., Кривошекова О. Ф. и др. Неврологическая помощь больным с когнитивными нарушениями в Пермском крае // *Там же.* – 2012. – № 10, Вып. 2: Неврология и психиатрия пожилого возраста. – С. 65–66.
8. Евтушенко И. С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии // *Міжнар. неврологічний журн.* – 2013. – № 3. – С. 20–27.
9. Клиническая фармакология с элементами клинической биохимии: Рук-во для врачей и клин. провизоров / Под ред. С. В. Нагиева, Т. Д. Бахтеевой, И. А. Зупанца. – Донецк: Ноумедги, 2011. – 930 с.
10. Соколова Л. В., Павх О. І. Вплив мазевих основ на антимікробні властивості назальних препаратів на основі природних компонентів / *Мат. XIII міжнар. мед. конгресу студентів і молодих учених.* – Тернопіль, 2009. – С. 204.
11. Лисянская А. П., Гладышев В. В., Кечин И. Л. Биофармацевтические исследования интраназальной мягкой лекарственной формы с эналаприла малеатом // *Запорож. мед. журн.* – 2010. – Вып. XXIII, № 4. – С. 42–45.
12. Гладышев В. В., Алмохамд Жумаа Абдуллах, Лисянская А. П., Кечин И. Л. Изучение влияния основ-носителей на интенсивность высвобождения каптоприла из назальных мягких лекарственных форм // *Кубанский научн. мед. вестн.* – 2013. – № 5. – С. 69–73.
13. Нагорная Н. А., Гладышев В. В., Кечин И. Л. Разработка оптимального состава интраназального мягкой лекарственной формы с винпоцетином / *Людина та ліки – Україна: Тези доп. Нац. конгресу.* – К., 2014. – С. 8.
14. Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність – *Харьков, 2010.* – 600 с.
15. Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 368 с.

Надійшла до редакції 14 травня 2016 року.

Ал Нукари Абдулкарим, А. Л. Дроздов

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОСНОВ-НОСИТЕЛЕЙ НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ
ВАЗОПРЕССИНА В НАЗАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Ключевые слова: вазопрессин, основа-носитель, ноотропная активность

АННОТАЦИЯ

Сохраняет свою актуальность поиск лекарственных средств и способов медикаментозного лечения мнестических расстройств, ведущее место среди которых принадлежит ноотропным фармакопрепаратам, включая вазопрессины.

Целью настоящей работы является изучение влияния основ-носителей назальных мягких лекарственных форм вазопрессина на его ноотропную активность.

В качестве действующего вещества использовали синтетический аналог вазопрессина – аргинин-вазопрессин в концентрации 0,000005%. В качестве носителей для разрабатываемой мягкой лекарственной формы аргинин-вазопрессина изучены мазевые основы, широко используемые в производстве мазей, описанные в литературе и не вызывающие аллергических и сенсibiliзирующих проявлений после нанесения.

Для всех отобранных композиций устанавливали специфическую активность в виде латентного периода условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после нанесения назальных мазей.

Анализ результатов исследований показал, что природа изученных мазевых основ-носителей имеет значимое влияние на латентный период условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после нанесения назальных мазей с аргинин-вазопрессином. Таким образом, вид основы-носителя оказывает статистически значимое влияние на биологическую активность вазопрессина в назальных лекарственных формах.

Проведена проверка различия средних значений результатов латентного периода условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после нанесения назальных мазей аргинин-вазопрессина 0,000005% при помощи множественного рангового критерия Дункана. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальным ноотропным действием обладает назальная мазь с вазопрессином на вазелин–ланолин–парафиновой основе.

Al Nukari Abdulkarim, A. L. Drozdov

SE «Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»

STUDY OF INFLUENCE OF BASES-CARRIERS ON BIOLOGICAL ACTIVITY OF VASOPRESSIN IN NASAL DOSAGE FORMS

Key words: vasopressin, base-carrier, nootropic activity

ABSTRACT

Search of drugs and methods of medical treatment of mental disorders, among which the leading place belongs to nootropic medicinal products, is still of current importance.

Among the latter, a special place belongs to peptides of vasopressin derivatives, which stimulate both processes of learning and memory. At systemic administration of peptides, their further use has difficulties due to high biodegradation rate and low bioavailability. Therefore, to use alternative transmucosal ways of administration, particularly intranasal way with appropriate soft dosage forms is promising for vasopressin derivatives.

The aim of this work is to study influence of bases-carriers of nasal soft dosage forms of vasopressin on its nootropic activity. Arginine-vasopressin in concentration of 0.000005% – synthetic analogue of vasopressin was used as active substance. Ointment bases, which are widely used in production of ointments, described in literature and without allergic and sensitizing manifestations after application, were studied as carriers for investigated soft dosage form of arginine-vasopressin.

A specific activity was recorded for all selected compositions in the form of latent period of conditioned passive avoidance reaction in non amnesic white rats after nasal ointment application. It was found that the kind of base-carrier has a significant impact on biological activity of vasopressin in nasal dosage forms.

Analysis of results shown that the nature of investigated ointment bases has a significant influence on latent period of conditioned passive avoidance response for the nonamnesic white rats after applying nasal ointment with AVP (arginine- vasopressin). In such a way sort of the base exerts a statistically significant influence on biological activity of vasopressin in nasal dosage forms.

Examination of average value difference of latent period conditioned passive avoidance response for the nonamnesic white rats after applying nasal ointment with AVP 0,000005% by the Duncan's multiple rank test was carried out. Variance analysis of results shown that nasal ointment with vasopressin on the lanolin-paraffin base has an optimal nootropic activity.

Електронна адреса для листування з авторами: cn dl_ddma@mail.ru