

УДК 615.218.3: 615.453.6: 615.849: 577.31

О. А. Рубан, А. П. Краснопорова*, Є. В. Гладух

*Національний фармацевтичний університет***Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна*

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

Наведені результати вивчення біологічної доступності зразків мазі глюкорибіну на різних основах. Фармакокінетичні дослідження здійснювали методом радіоактивної індикації. Встановлено, що мазеві основи активно впливають на біологічну доступність глюкорибіну, а найбільш оптимальним носієм мазі є емульсія масло/вода.

Ключові слова: глюкорибін; мазь; радіоактивна індикація; біофармацевтичні дослідження

ВСТУП

Мазева основа є важливою складовою частиною мазі за рахунок активної участі у її фармакодинаміці. Якість мазевої основи оцінюється за багатьма показниками, зокрема за її здатністю вивільняти лікарські речовини. Некваліфікована підібрана мазева основа недостатньо ефективно вивільняє діючу речовину та не забезпечує необхідну її концентрацію в місці аплікації, що може призводити до отримання нестійкого лікувального ефекту та виникнення побічної дії [3, 7].

Біофармацевтичні дослідження лікарських засобів для місцевого застосування, проведені останніми роками, довели, при оптимальному виборі основи-носія можна не тільки забезпечити максимальний фармакологічний ефект активної субстанції, але й інколи підсилити чи змінити дію введеної речовини і/або зменшити негативний вплив на тканини-мішені та організм у цілому [6, 8]. Як відомо, терапевтичний ефект лікарського препарату є результатом впливу цілого комплексу факторів, від яких залежить повнота і швидкість вивільнення, фармакокінетика і фармакодинаміка діючої речовини. Вплив цих факторів при теоретичному обґрунтуванні складу нового препарату спрогнозувати неможливо, тому дослідження повинні базуватися не тільки на певних теоретичних висновках, але й на цілій низці експериментальних досліджень з використанням різних методів. Доцільність введення кожного компоненту, вибір його природи та концентрації у складі препарату мають бути ретельно доведені і обґрунтовані [5, 9].

Метою нашої роботи було визначення впливу різних мазевих основ на біодоступність глюкорибіну — речовини протиалергічної дії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення впливу типу основи м'якої форми на біодоступність препарату з глюкорибіном були розроблені та досліджені основи різної природи, які найчастіше використовують у сучасній фармацевтичній практиці. Також було враховано негативний вплив гідрофобних основ під час їх використання у складі протиалергічних засобів для зовнішнього застосування. При створенні м'яких лікарських форм у сучасній фармацевтичній технології широко використовують гідрофільні мазеві основи. Як відомо, вони легко наносяться та змиваються зі шкіри, хімічно та фармакологічно індиферентні, швидко вивільняють діючі речовини, не чинять подразнювальної та сенсibiliзуючої дії, мають задовільні споживчі властивості. Також останнім часом активізувалися дослідження з метою створення емульсійних основ типу м/в та в/м. Ці основи вигідно відрізняються від інших, мають багато фармацевтичних чинників, при зміні яких можна отримати задану активність лікарського препарату [2]. Емульсійні основи 1 роду при нанесенні на шкіру також виявляють охолоджуючу дію, що є позитивним ефектом при алергодерматитах, які супроводжуються свербінням. Таким чином, для досліджень були відібрані гідрофільна поліетиленоксидна основа, емульсійні 1 та 2 роду основи та гелева карбополова основа. Визначення біодоступності глюкорибіну проводили радіоізо-

© О. А. Рубан, А. П. Краснопорова, Є. В. Гладух, 2009

топним методом на базі Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна.

Радіоізотопні методи дозволяють проводити дослідження всмоктування діючих речовин у ШКТ, проникнення у м'які тканини в тих концентраціях, які є фізіологічними. Крім того, за допомогою радіоактивних ізотопів можна простежити час утримання радіоактивних речовин у тканинах живої істоти. Перевагою цього методу є також те, що для вивчення фармакокінетики речовин, які досліджуються, можна використовувати радіоактивні ізотопи таких елементів, які за своїми хімічними властивостями не відрізняються від звичайних, а в м'яких тканинах розподіляються так само, як нерадіоактивні елементи [1, 4].

Радіоактивний глюкокортибін у кількості 3% вводили до мазевих основ, склад яких наведений у табл. 1.

Радіометрію досліджуваних зразків крові і шкіри проводили на α , β -автоматі NRR-610 «Tesla». Похибка у визначенні радіоактивності зразків становила 10% при вірогідності результатів $P = 0,95$ та $n = 3$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження динаміки накопичення глюкокортибіну у шкірі і крові при нашкірному нанесенні наведені на рис. 1 та 2.

Як видно з рисунків, вивільнення та всмоктування глюкокортибіну з різних мазевих основ відбувається неоднаково повно та з різною швидкістю. Гідрофільна поліетиленоксидна основа дуже швидко вивільняє діючу речовину, але значна її частина проходить крізь шкіру та надходить у кров'яне русло (рівень радіоактивності крові через 30 хв складає 249 імп./с, через 1 год — 449 імп./с, у той час як для зразка № 2 — 99 імп./с та 149 імп./с відповідно).

Таким чином, використання поліетиленоксидної основи для створення мазі глюкокортибіну недоцільне, тому що при лікуванні алергодерматозів важливе значення має місцева, а не резорбтивна дія препарату. Найбільше накопичення препарату у шкірі спостерігається із зразка № 2 на емульсійній основі 1 роду. Вже через 30 хв досліду рівень радіоактивності складав 703 імп./с, у той час як для зразка № 3 (емульсія 2 роду) — лише 404 імп./с, а для зразка № 4 (гідрофільна гелева основа) — 577 імп./с. Максимальна кількість глюкокортибіну з усіх зразків надходить у шкіру через 2–3 години експерименту, у кров'яне русло максимальна кількість препарату надходить за 1 годину, надалі поступово відбувається його виведення.

Найменше вивільнення глюкокортибіну та накопичення його у шкірі і крові відбувається зі зразка № 3 — емульсії 2 роду. Гелева основа досить легко вивільняє діючу речовину, але поступається зразку № 2 за рівнем накопичення препарату у шкірі.

З метою визначення відносної біодоступності зразків графічним методом вимірювали площу під фармакокінетичними кривими. Для цього вся площа під кривою була поділена на трапеції, а потім за формулою 1 розраховували площу кожної з них та додавали.

$$S = \sum_{i=1}^n S_i = \sum_{i=0}^{n-1} \left(\frac{y_i + y_{i+1}}{2} \right) \times \Delta t, \quad (1)$$

де: S — площа під фармакокінетичною кривою, імп./г;

t — час (висота трапеції), г;

y_i — радіоактивність шкіри (довжина основи трапеції), імп./с.

Площі під фармакокінетичними кривими зразків № 1–4 наведені у табл. 2 (накопичення у шкірі) та табл. 3 (накопичення у крові).

Таблиця 1

СКЛАД МОДЕЛЬНИХ МАЗЕВИХ ОСНОВ

Зразок, №	Тип мазевої основи	Допоміжні речовини	Вміст допоміжних речовин в основі, г
1	Гідрофільна	ПЕО-400 ПЕО-1500	80,0 20,0
2	Емульсійна типу м/в	Олія кукурудзяна ПЕО-400 Гліцерин Емульгатор № 1 Вода очищена	20,0 10,0 15,0 8,0 47,0
3	Емульсійна типу в/м Кутумової	Вазелін Емульгатор Т-2 Вода очищена	60,0 10,0 30,0
4	Гідрофільна гелева	Карбопол Пропіленгліколь Гідроксид амонію Вода очищена	1,0 20,0 0,3 78,7

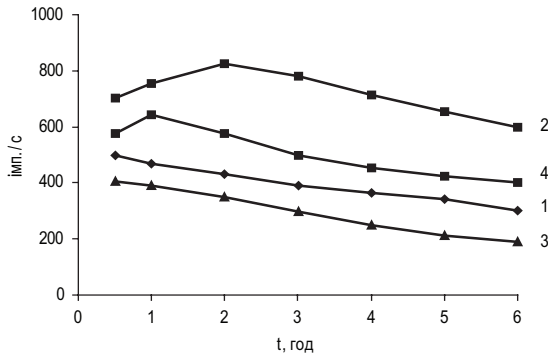


Рис. 1. Динаміка накопичення глюкокортибону у шкірі тварин.

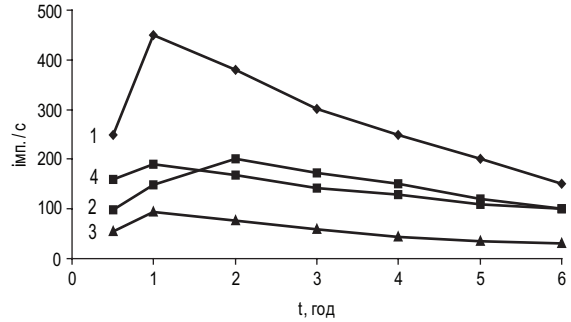


Рис. 2. Динаміка накопичення глюкокортибону у крові при надходженні крізь шкіру тварин.

На підставі одержаних даних розраховували ступінь накопичення глюкокортибону у шкірі з композиції №2 (емульсія 1 роду) по відношенню до інших зразків за формулою:

$$S_{\text{зр.№2}}/S_{\text{зр.№}} * 100\% \quad (2)$$

$$S_2/S_1 * 100\% = 186,2\%;$$

$$S_2/S_3 * 100\% = 251,8\%;$$

$$S_2/S_4 * 100\% = 144,3\%.$$

Аналогічно був розрахований відносний ступінь всмоктування препарату у кров.

$$S_1/S_2 * 100\% = 193,4\%;$$

$$S_1/S_3 * 100\% = 514,9\%;$$

$$S_1/S_4 * 100\% = 205,1\%.$$

Таким чином, результати проведених досліджень відповідають літературним даним стосовно рівня біодоступності лікарських речовин з різних мазових основ. За ступенем біодоступності глюкокортибону мазові основи слід розташувати у такій послідовності: поліетиленоксидна основа, гель карбополу, емульсія 1 роду, емульсія 2 роду. Результати експерименту дозволяють стверджувати, що найбільш сприятливою мазевою основою для створення протиалергічної мазі є емульсійна 1 роду у зв'язку з тим, що саме ця основа сприяє накопиченню препарату у шкірі, що дуже важливо при лікуванні алергічних захворювань шкіри [3].

Таблиця 2

ПЛОЩІ ПІД ФАРМАКОКІНЕТИЧНИМИ КРИВИМИ (НАКОПИЧЕННЯ У ШКІРІ)

Площі під фармакокінетичними кривими	Гідрофільна	Емульсійна типу м/в	Емульсійна типу в/м Кутумової	Гідрофільна гелева
S ₁	242,25	364,25	198,5	305
S ₂	450	789,5	369	610
S ₃	410,5	802,5	323	538
S ₄	378	746,5	273,5	477
S ₅	353,5	684	230	439
S ₆	322	627,5	200	412,5
S	2156,25	4014,25	1594	2781,5

Таблиця 3

ПЛОЩІ ПІД ФАРМАКОКІНЕТИЧНИМИ КРИВИМИ (НАКОПИЧЕННЯ У КРОВІ)

Площі під фармакокінетичними кривими	Гідрофільна	Емульсійна типу м/в	Емульсійна типу в/м Кутумової	Гідрофільна гелева
S ₁	174,5	62	37	87,5
S ₂	414	174,5	84,5	180
S ₃	340	186	67	155
S ₄	275,5	161	51	135
S ₅	225	135,5	39,5	119,5
S ₆	175	110,5	32,5	105
S	1604	829,5	311,5	782

ВИСНОВКИ

1. Метод радіоактивної індикації дозволяє якісно і кількісно характеризувати динаміку вивільнення глюкорибіну з мазей.
2. Проведені дослідження підтвердили вплив природи маzewої основи на біодоступність глюкорибіну з мазей.
3. Встановлено, що найбільш сприятливою маzewою основою для створення мазі глюкорибіну є емульсійна основа типу м/в.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вивчення впливу деяких біологічно активних речовин на процес виведення цезію-137 з організму тварин / А. Красноперова, Л. Лебедева, Н. Гайденок, Г. Юхно // Матеріали V конгр. світової федерації укр. лікарс. товариств. — Дніпропетровськ, 1994. — С. 35.
2. Лысокобылка А. А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 3. Влияние воды и эмульгаторов на реологические свойства водорастворимых маzewых основ / А. А. Лысокобылка, Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов // Фармаком. — 2001. — № 4. — С. 23–29.
3. Николаев Н. П. Технология мазей / Н. П. Николаев. — К.: Морион, 1998. — 250 с.
4. Рубан О. А. Визначення біодоступності глюкорибіну з таблеток та мазей методом радіоактивної індикації / О. А. Рубан, А. П. Краснопорова // Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури: матеріали наук. конф., м. Харків 27–28 верес. 2007 р. — Х.: Вид-во НФаУ, 2007. — С. 181–182.
5. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. J. Swarbrick, J. C. Boylan. — New York: Marcel Dekker, 2002. — Vol. 3. — P. 3005–3019.
6. Jackson K. Drug excipient interactions and their affect on absorption / K. Jackson, D. Young, S. Pant // Pharmac. sci. and technol. today. — 2000. — Vol. 3, № 5. — P. 22–26.
7. Mitragotri S. A mechanistic study of ultrasonically enhanced transdermal drug delivery // J. Pharm. Sci. — 2005. — Vol. 84, № 4. — P. 697–706.
8. Naik A. Activators of absorption transdermal drug delivery / A. Naik, T. Kai // Pharmac. Technol. — 1999. — Vol. 14, № 9. — P. 134–138.
9. Transperant oil — water gels: Study of some physicochemical and biopharmaceutical characteristics. Part 3: Viscosity and conductivity measurements / Ch. Provost, H. Herbots, R. Kinget // Pharm. Industr. — 1998. — Vol. 50, № 10. — P. 1190–1195.

УДК 615.218.3: 615.453.6: 615.849: 577.31

Е. А. Рубан, А. П. Красноперова, Е. В. Гладух

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ**

Приведены результаты изучения биологической доступности образцов мази глюкокорибина на разных основах. Фармакокинетические исследования проводили методом радиоактивной индикации. Установлено, что мазевые основы активно влияют на биологическую доступность глюкокорибина, а наиболее оптимальным носителем мази является эмульсия м/в.

Ключевые слова: глюкокорибин; мазь; радиоактивная индикация; биофармацевтические исследования

UDC 615.218.3: 615.453.6: 615.849: 577.31

O. A. Ruban, A. P. Krasnopyorova, E. V. Gladukh

**BIOPHARMACEUTICAL STUDIES
OF OINTMENT FOR ALLERGIC DISEASES TREATMENT**

The results of biological availability studies of glucoribine ointment samples on different bases have been given. Pharmacokinetic studies have been carried out by radioactive indication method in vivo. It has been established that ointment bases affect biological glucoribine availability actively, and the most optimal ointment carrier is oil-in- water emulsion.

Key words: glucoribine; ointment; radioactive indication; biopharmaceutical research

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра заводської технології ліків НФаУ

Надійшла до редакції: 14.11.09