

УДК: 615.252.1:615.454.1:615.076.9:59

Г.П. КУХТЕНКО, О.О. ЛЯПУНОВА, * Л.О. ЧАЙКА

Національний фармацевтичний університет

*Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КРЕМІВ ІЗ ВМІСТОМ МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНУ АЦЕПОНАТУ

Було досліджено специфічну фармакологічну активність розробленого крему «Стерокоорт» із вмістом глюкокортикостероїду метилпреднізолону ацепонату на моделі гістамінового, декстранового та аеросильного запалення стопи щурів та порівняно його ефективність із брендовим кремом «Адвантан». За результатами проведених досліджень було визначено, що крем «Стерокоорт» володіє яскраво вираженим протизапальним ефектом характерним для глюкокортикоїдів.

Ключові слова: метилпреднізолону ацепонат, крем «Стерокоорт», крем «Адвантан», протизапальна дія, гістамінове запалення, декстринове запалення, аеросильне запалення, флогистик

ВСТУП

Однією із серйозних проблем дерматології є зростання захворюваності населення на дерматози різної етіології, приріст яких становить до 5 % на рік. Так, найбільш поширені дерматози – екземи різної етіології, зустрічаються в 25-30 % хворих дерматологічного профілю, псоріаз – в 2-4 %. Особливе місце займають алергодерматози, на долю яких припадає до 45-50 % від усіх захворювань шкіри [1, 2, 5, 7].

Провідне місце при лікуванні дерматозів займають м'які лікарські форми для зовнішнього застосування із вмістом глюкокортикостероїдів, які володіють протизапальною, антиексудативною, антиалергічною, імуносупресивною, судинозвужувальною, протисвербіжною та десенсибілізуючою активністю [6, 7, 8]. Серед численної кількості препаратів із вмістом кортикостероїдів особливої уваги заслуговує препарат «Адвантан» (Німеччина), до складу якого входить метилпреднізолону ацепонат (МПА). МПА є одним із найбезпечніших глюкокортикоїдів з точки зору відсутності тяжких побічних ефектів, які притаманні для галогенізованих глюкокортикоїдів при їх тривалому застосуванні. МПА дозволено застосовувати дітям з 6 місячного віку [3, 8-13]. Швидкий розвиток клінічного ефекту і значна терапевтична безпека роблять МПА препаратом вибору в терапії дерматозів і відкривають нові перспективи в терапії шкірних захворювань.

© Г.П. Кухтенко, О.О. Ляпунова, *Л.О. Чайка, 2012

Тому, після ретельного аналізу фармацевтичного ринку України ми вважаємо за доцільне створення вітчизняного препарату-генерика із вмістом МПА для лікування дерматозів.

Метою нашої роботи є доклінічне дослідження специфічної фармакологічної активності розробленого нами крему «Стерокоорт» із вмістом МПА на моделі гістамінового, декстранового та аеросильного запалення стопи щурів та порівняння його ефективності з оригінальним препаратом «Адвантан» (Schering S.p.A, Італія).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди проводили на нелінійних статевозрілих щурах-самцях середньою масою $210 \pm 3,0$ г (розплідник лабораторних тварин «Біомодель-сервіс», м. Київ). Відбір тварин і формування груп проводили методом «випадкових чисел» [4].

Запалення викликали субплантарною ін'єкцією в праву задню стопу щурів 0,08 мл 0,25 % водного розчину гістаміну, 3 % водного розчину декстрану та 2,5 % водної суспензії гідрофільного аеросилу. Об'єм стопи реєстрували:

- при запаленні гістаміном – до ін'єкції (вихідний рівень досліджу), через 0,5 год (на піку набряклої реакції), 1 год, 2 год і через 3 год після ін'єкції флогистик;
- при декстрановому запаленні – до (вихідний рівень), потім через 1 год (на піку набряклої реакції) і 3 год після ін'єкції флогистик;
- при аеросильному запаленні – до ін'єкції (вихідний рівень), потім через 1, 5 і 24 год (на піку набряклої реакції) після ін'єкції флогистик.

Реєстрацію проводили на електронному плевтизометрі (мод. 7150, Уго Базіле, Італія).

Препарат «Стерокоорт», як і препарат порівняння – крем «Адвантан» – двічі наносили на шкіру стопи щурів до гомілковостопного суглобу в кількості 100 мг: за 30 хв до і безпосередньо відразу після ін'єкції флогогенного агенту. Сумарна кількість крему, що наносилась на тіло щура – 200 мг, що з врахуванням середньої маси щурів склала 0,95 мг/кг у розрахунку на МПА.

Протизапальний ефект оцінювали за мірою інгібування приросту набряку стопи на фоні досліджуваних препаратів в порівнянні з нелікованим контролем, та розраховували його за формулою:

$$P = \frac{\Delta V_K - V_0}{V_K} \cdot 100\%,$$

де: V_K і V_0 – середній приріст об'єму набряклої стопи в контрольних і дослідних групах.

Отримані дані досліджень відображені на рис. 1-6.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно даних рисунку 1, індуковане гістаміном запалення у контрольних нелікованих щурів розвивається дуже швидко: максимальний приріст набряку реєструється через 0,5 год після ін'єкції флогогенного агенту, після чого поступово зменшується. Приріст об'єму запаленої стопи через 0,5 год після введення гістаміну складає в середньому 0,356 мл, що в 1,4 рази більше вихідного об'єму. Через годину приріст набряку в нелікованому контролі складає, в середньому, 0,328 мл (у 1,3 рази більше початкового), через 2 години – 0,219 мл (у 1,2 рази більше початкового), через 3 год – 0,163 мл або в 1,17 рази більше вихідного об'єму.

Аналізуючи дані рисунків 1, 2 можна зробити висновок, що двократні аплікації кремів «Стерокоорт» і «Адвантан» на шкіру запаленої стопи надають протизапальну дію, при цьому спостерігається тенденція у бік вищої активності розробленого крему порівняно до зарубіжного прототипу (рис. 2). Через 0,5 год після ін'єкції гістаміну ефект крему «Стерокоорт» складає 28,4 %, тоді як крему «Адвантан» – 13,2 %. Через 1 год після індукції запалення ефекти порівнюваних кремів склали, відповідно 21,3 % і 14,6 %, через 2 год – 30,6 % і 18,3 %, через 3 год – 44,2 % і 14,7 %.

Сумарний ефект крему «Стерокоорт», розрахований як площа під кривою «час-ефект» (рис. 2), склав 95,3, що в 1,9 рази перевищує даний показник для референтного препарату – 50,2.



Рис. 1. Динаміка приросту об'єму стопи щурів при аплікаціях кремів МПА в умовах запалення гістаміном стопи щурів

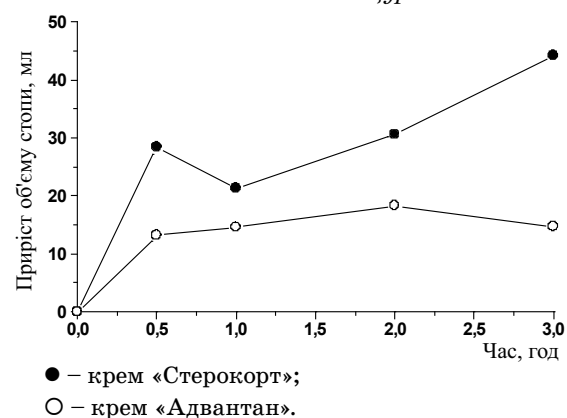


Рис. 2. Динаміка протизапального ефекту кремів МПА при запаленні гістаміном стопи щурів

Таким чином, при експериментальному запаленні, викликаному гістаміном, розроблений препарат надає виражений протизапальний ефект, який дещо перевершує активність зарубіжного прототипу. Значне інгібування індукованої гістаміном запальної реакції побічно свідчить про здатність препарату пригнічувати опосередковані гістаміном алергічні реакції [11, 12].

При декстрановому запаленні у контрольних нелікованих щурів також спостерігається досить швидкий розвиток запальної реакції (рис. 3). Максимальний приріст об'єму запаленої стопи досягається через 1 год після введення флогистіку декстрину, складаючи, в середньому, 0,625 мл, що в 1,6 разу більше вихідного об'єму. Через 3 години об'єм запаленої стопи зберігається практично незмінним. Двократні аплікації порівнюваних кремів «Стерокоорт» та «Адвантан» на шкіру запаленої стопи виявляють рівноваже-

ний протизапальний ефект, який через 1 год після ін'єкції флогистику складає відповідно 42,8 і 40,8 %, а через 3 год – 48,6 і 39,6 % (рис. 4).

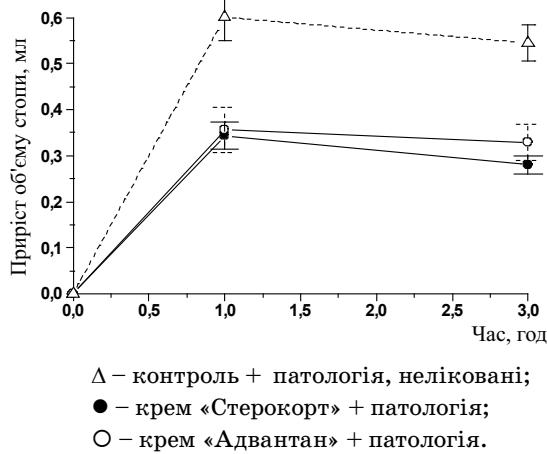


Рис. 3. Динаміка приросту об'єму стопи щурів при аплікаціях кремів МПА при декстрановому запаленні стопи щурів

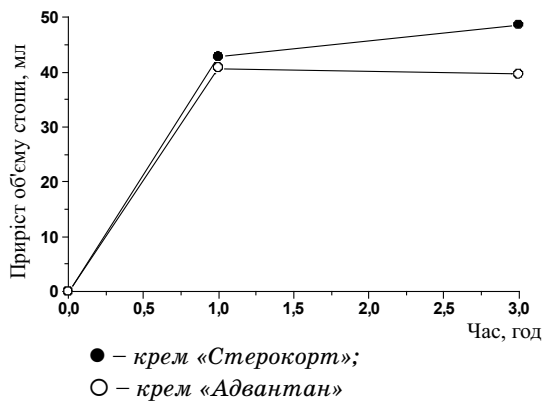


Рис. 4. Динаміка протизапального ефекту кремів МПА при декстрановому запаленні стопи щурів

Сумарний протизапальний ефект крему «Стерокорт» при декстрановому запаленні склав 112,8, що відповідає протизапальному ефекту для крему «Адвантан» – 100,8.

Таким чином, при декстрановому запаленні порівнювані креми з вмістом МПА надають рівновиражений протизапальний ефект.

На відміну від гістамініндукованого та декстраніндукованого запалення, при аеросильному набряку стопи в контрольній групі щурів реєструється поступовий розвиток ексудативної реакції, який відбувається протягом 24 год після введення флогогенного агента (рис. 5). До 1 години приріст набряку в контрольній групі складає в середньому 0,186 мл (у 1,2 разу більше початкового), через 5 годин – 0,440 мл (у 1,5 разу

більше початкового), через добу – 0,751 мл або в 1,8 разу більше вихідного об'єму.

Аплікації порівнюваних кремів надають антиексудативну дію, що полягає у вираженому зниженні приросту об'єму запаленої стопи в порівнянні з нелікованим контролем (рис. 6). Через 1 годину після індукції запалення активність крему «Стерокорт» складає 25,8 %, що дещо нижче за ефект крему «Адвантан» – 48,4 %. Через 3 години активність розробленого крему збільшується до 37,5 %, а активність крему «Адвантан» знижується до 32,7 %. Через 24 години набряк в обох групах рівновиражено знижується, а ефекти порівнюваних кремів «Стерокорт» та «Адвантан» складають 12,6 і 17,4 %, відповідно.

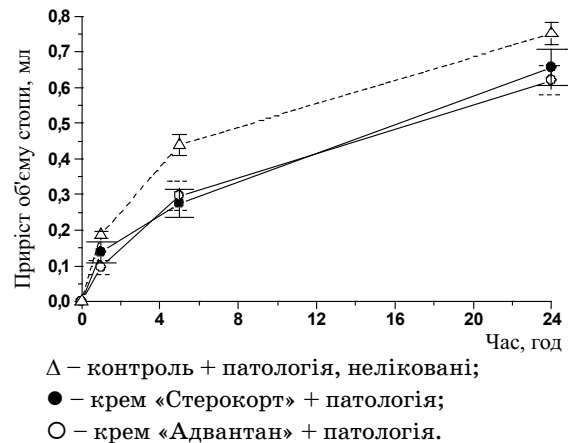


Рис. 5. Динаміка приросту об'єму стопи щурів при аплікаціях кремів МПА при аеросильному запаленні стопи щурів

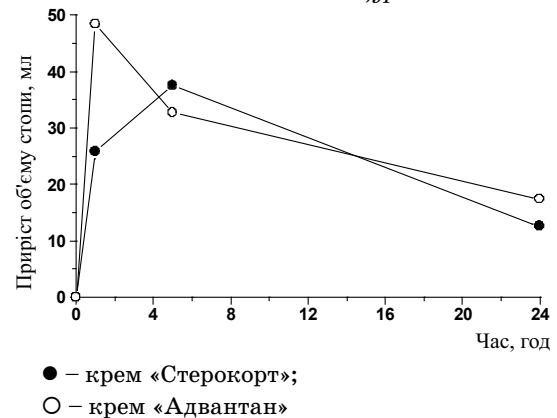


Рис. 6. Динаміка протизапального ефекту кремів метилпреднізолону ацепонату при аеросильному запаленні стопи щурів

Сумарний протизапальний ефект крему «Стерокорт» при аеросильному запаленні склав 615,5, що відповідає такому для крему «Адвантан» – 662,4.

Таким чином, результати порівняльного дослідження специфічної фармакологічної активності крему «Стерокорт» дозволяють зробити висновок, що розроблений препарат володіє характерною для глюкокортикоїдів протизапальною активністю. По мірі вираженості та динаміки протизапального ефекту крем «Стерокорт» відповідає зарубіжному аналогу – крему «Адвантан» (Schering S.p.A, Італія).

ВИСНОВКИ

1. За результатами проведених досліджень було встановлено, що крем «Стерокорт» із вмістом МПА в якості діючої речовини володіє яскраво вираженим протизапальним ефектом.
2. Результати всіх використаних при дослідженні методик підтвердили відповідність фармакологічної дії препарату-генерика «Стерокорт» оригінальному препарату – крему «Адвантан».
3. Результати досліджень протизапальної активності на моделі гістамінового запалення побічно свідчать про здатність крему «Стерокорт» пригнічувати опосередковані гістаміном алергічні реакції.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Балаболкин И.И. Наружная терапия атопического дерматита у детей / И.И. Балаболкин, Д.Ш. Мачарадзе // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 78-84.
2. Белоусова Т.А., Лукашова Н.Н. Дифференцированный подход к выбору наружных глюкокортикостероидов в терапии дерматозов / Т.А. Белоусова, Н.Н. Лукашова // Клини. дерматол. и венерол. – 2006. – №3. – С. 74-78.
3. Компендиум 2005 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П. Викторова // – К.: Морион, 2005. – 1920 с.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием

- Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич // – К.: Морион, 2000. – 320 с.
5. Мазура Э.А. Опыт применения препаратов отечественной фармакологии в лечении хронических аллергодерматозов / Э.А. Мазура // Клини. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2001. – №1. – С. 90-92.
 6. Рациональність застосування топічних негалогенованих кортикостероїдних препаратів у лікуванні алергодерматозів / В.І. Степаненко, Б.Г. Коган, Л.В. Сологуб та ін. // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. – 2004. – № 1. – С. 36-37.
 7. Степаненко В.И. Топические негалогенизированные кортикостероидные препараты в лечении аллергодерматозов / В.И. Степаненко, Б.Г. Коган, Л.В. Сологуб // Современная педиатрия. – 2004. – № 1 (2). – С. 47-48.
 8. Хаитов Р.М., Кубанова А.А. Атопический дерматит: наружная терапия / Р.М. Хаитов, А.А. Кубанова // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 167-173.
 9. Хамаганова И.В. «Адвантан» в лечении контактных аллергических дерматозов, обусловленных применением средств декоративной косметики / И.В. Хамаганова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 5. – С. 58-59.
 10. Luger T.A. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden / T.A. Luger // Therapeutischer index. Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2004. – №7. – С. 629-634.
 11. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders – a clinical update / T. Ruzicka // Int J Clin Pract. – 2006. - № 60. – С. 85-92.
 12. Bieber T. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis / T. Bieber [et al]. // Allergy. – 2007. – №62. – С. 84-90.

УДК: 615.262.1:615.454.1:615.076.9:59

Г.П. Кухтенко, О.А. Ляпунова, Л.А. Чайка

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КРЕМОВ

С СОДЕРЖАНИЕМ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА АЦЕПОНАТА

Был исследован противовоспалительный эффект разработанного крема «Стерокорт» с содержанием глюкокортикостероида метилпреднизолон ацепоната на модели гистаминового, декстранового и аэросильного воспаления стопы крыс, и проведено сравнение его эффективности с брендовым кремом «Адвантан». В результате проведенных исследований было установлено, что крем «Стерокорт» обладает ярко выраженным противовоспалительным эффектом характерным для глюкокортикоидов.

Ключевые слова: метилпреднизолон ацепонат, крем «Стерокорт», крем «Адвантан», противовоспалительное действие, гистаминовое воспаление, декстрановое воспаление, аэросильное воспаление, флогистик

UDK 615.262.1:615.454.1:615.076.9:59

G.P. Kukhtenko, O.O. Lyapunova, L.O. Chayka

METHYLPREDNIZONE ACEPONATE-CONTAINING CREAMS

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES

Specific pharmacological activity of developed «Sterocort» cream with content of glucocorticosteroid methylprednisolone aceponate has been studied on the model of carrage-nine, dextrane and aerosil edema of rat foot. The cream efficiency has been compared to brand cream «Advantan». On the basis of conducted researches it has been established that «Sterocort» cream possesses highly expressed anti-inflammatory effect, which is characteristic for glucocorticoids.

Key words: methylprednisolone aceponate, «Sterocort» cream, «Advantan» cream, anti-inflammatory action, histamine inflammation, dextrine inflammation, aerosil inflammation, phlogistic

Адреса для листування:

61022, м. Харків, вул. Блюхера, 4,
Кафедра промислової фармації НФАУ.
Тел.: (057) 67 91 51.
E-mail: _kukh@rambler.ru

Надійшла до редакції:

07.06.2012