

УДК 615.281.8:615.454.1:615.074

О. В. БАБІЙ¹, К. Ф. ВАЩЕНКО², О. О. ВАЩЕНКО²¹ Вінницький медичний коледж ім. акад. Д. К. Заболотного² Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ВИВЧЕННЯ ВИВІЛЬНЕННЯ АМІКСИНУ З М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Вивчено вивільнення аміксину в дослідженнях in vitro з м'яких лікарських засобів. Розроблено методику спектрофотометричного кількісного визначення аміксину в діалізаті методом добавок. Встановлено, що вид та склад основи-носія суттєво впливають на вивільнення аміксину з м'яких лікарських засобів.

Ключові слова: аміксин (тілорон); мазь; діаліз; спектрофотометричний аналіз; біофармацевтичні дослідження

ВСТУП

Аміксин (тілорон) – синтетичний індуктор інтерферону, який широко застосовують для лікування вірусних захворювань, зокрема герпесвірусної інфекції. Механізм його противірусної дії пов'язаний з інгібуванням трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах, унаслідок чого пригнічується репродукція вірусів [1]. За даними ВООЗ захворювання, спричинені вірусами простого герпесу, посідають друге місце після грипу у структурі захворюваності і смертності при вірусних інфекціях. Лікування загострення герпесвірусних інфекцій, крім системних препаратів, обов'язково включає місцеве застосування противірусних мазей, кремів та гелів [3, 4]. Основним принципом протигерпетичної терапії є застосування противірусних та імунокоригуючих засобів, які відновлюють специфічні і неспецифічні реакції імунітету [5, 6, 9]. Тому до складу нового лікарського засобу (ЛЗ) у вигляді м'якої лікарської форми було введено аміксин.

Виходячи з біофармацевтичних концепцій, створення нових м'яких ЛЗ для зовнішнього застосування неможливе без врахування фармацевтичних факторів, які впливають на ступінь, швидкість вивільнення та біодоступність лікарських речовин (ЛР) [7]. Одним з найсуттєвіших фармацевтичних факторів, що впливають на фармакокінетичну активність мазей, є природа носія (основи). Мазева основа повинна забезпечувати найбільш інтенсивне вивільнення та абсорбцію ЛР. Оптимальний вибір основи надає можливість значною мірою керувати рівнем терапевтичного ефекту [8]. Тому першочерговою задачею при розробці м'якого ЛЗ з аміксином є наукове обґрунтування виду основи-носія. Зміна основи

часто призводить до зміни виду м'якої лікарської форми.

Мета нашої роботи – вивчення вивільнення аміксину з м'яких ЛЗ в залежності від виду допоміжних речовин (основи) і виду лікарської форми (ЛФ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення впливу допоміжних речовин на біодоступність м'яких ЛЗ з аміксином були досліджені основи різної природи, які найчастіше використовують у сучасній фармацевтичній практиці. Кількість аміксину в усіх зразках складає 2 % (до складу м'яких ЛЗ як знеболуючу речовину і запашник введено ментол). Склад досліджуваних основ наведено в таблиці.

Дослідження вивільнення діючих речовин in vitro посідають особливе місце в оцінці якості ЛЗ [7]. Вивчення вивільнення ЛР дозволяє обґрунтувати оптимальний склад основи-носія, від чого суттєво залежить ефективність ЛЗ. Критерієм оцінки мазевих основ є швидкість та ступінь вивільнення діючої речовини (аміксину) із м'яких ЛЗ.

Оцінку ступеня вивільнення аміксину з різних основ проводили методом «агарових пластинок». Досліджувані зразки м'яких ЛЗ поміщали в лунки в агаровому гелі. Готову систему інкубували в термостаті ТС-80-М-2 при температурі 37°C (±1°C) впродовж однієї доби, після чого за допомогою штангенциркуля визначали діаметр зон, забарвлених в оранжевий колір (колір субстанції).

Для підтвердження отриманих результатів вивчали ступінь і швидкість вивільнення аміксину з модельних зразків м'яких ЛЗ методом діалізу через напівпроникну мембрану. Для цього використовували діалізаційну камеру, що складається із зовнішнього та внутрішнього циліндрів. До нижнього отвору внутрішнього циліндра герметично прикріплювали

© Бабій О. В., Ващенко К. Ф., Ващенко О. О., 2014

СКЛАД ДОСЛІДЖУВАНИХ ОСНОВ

Компоненти основи	Основа, №					
	1	2	3	4	5	6
Вазелін	+	+	-	-	-	+
Ланолін	-	+	-	-	-	-
Пропіленгліколь	-	+	+	+	-	+
Олія вазелінова	+	-	-	-	-	-
Сорбітану моностеарат	-	-	+	-	-	-
Спирт стеариновий	-	-	+	-	-	-
Спирт цетиловий	-	-	+	-	-	-
Вода очищена	-	-	+	+	+	+
Твін-80	-	+	+	+	+	+
Метилцелюлоза	-	-	-	+	+	-
Гліцерин	-	-	-	-	+	-
Емульгатор Т-2	-	-	-	-	-	+

* Примітка: (+) – наявність речовини в основі; (-) – відсутність речовини в основі.

напівпроникну мембрану. Наважку дослідного зразка (0,5 г) рівномірно наносили на поверхню мембрани, внутрішній циліндр з дослідним зразком вміщували в діалізаційну камеру. Як акцепторний розчин використовували воду очищену. Перші 10 годин відбір проб (1 мл) проводився кожні 30 хвилин, останню пробу відбирали через 24 години з початку експерименту. Діаліз проводили в термостаті при температурі $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Вивчення спектрів поглинання діалізних розчинів та розробку спектрофотометричної методики визначення аміксіну в них проводили згідно з вимогами ДФУ [2].

Оптичну густина діалізатів визначали на спектрофотометрі Helios γ при довжині хвилі 270 нм, товщині кювети 10 мм, розчин порівняння – вода очищена. Для визначення концентрації аміксіну в розчинах використовували метод добавок, принцип якого заснований на порівнянні оптичної густини досліджуваного розчину і того ж розчину з додаванням відомої кількості досліджуваної речовини. Концентрацію одержаних у результаті діалізу розчинів розраховували за формулою:

$$C = \frac{C_0 \cdot A_1 \cdot b}{A_{1+0} - A_1}$$

де: C – концентрація досліджуваного розчину, г/мл;
 C_0 – концентрація досліджуваного розчину з відомою добавкою аміксіну, г/мл;
 A_1 – оптична густина досліджуваного розчину;
 A_{1+0} – оптична густина досліджуваного розчину з відомою добавкою аміксіну;
 b – розведення.

При розрахунку загальної кількості аміксіну, що перейшов у розчин, враховували його кількість, яка містилась у відібраних раніше пробах:

$$X_n = C_n \cdot V_p + \frac{X_{n-1}}{V_p} \cdot V_a$$

де: X_n – загальна кількість речовини, що перейшла у розчин за n годин досліджу, г;

C_n – концентрація речовини в діалізаті через n годин досліджу, г/мл;

V_p – загальний об'єм розчину в діалізаційній камері (30 мл);

X_{n-1} – загальна кількість речовини, що перейшла у розчин за $n-1$ годин досліджу, г;

V_a – об'єм аліквоти, вибраний для аналізу (1 мл).

Ступінь вивільнення (%) аміксіну з основи розраховували за відношенням загальної кількості ЛР, що перейшла у розчин за n годин досліджу (г), до кількості ЛР в основі (г).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення вивільнення аміксіну з модельних зразків м'яких ЛЗ методом «агарових пластинок» наведені на рис. 1.

З даних, представлених на рис. 1, чітко простежується залежність ступеня вивільнення аміксіну від природи основи і виду лікарської форми. Найбільша зона забарвлення спостерігається у гелю на основі № 4 і крему на основі № 3 та становить відповідно 36 мм і 34 мм. Найменша зона забарвлення спостерігається у мазей на основі № 6 (2 мм) і на основі № 1 (0 мм). Оскільки вивільнення аміксіну з основ № 4 і № 5 та № 2 і № 6 відрізняється, а за фізико-хімічними властивостями основи в цих парах близькі одна до одної, для подальших досліджень було відібрано 4 зразки, які показали найкращий ступінь вивільнення у своїх групах – зразки на основах № 2, № 3, № 4, а також для порівняння зразок на основі № 1.

Далі вивчали вплив природи основи на ступінь та швидкість вивільнення аміксіну методом діалізу через напівпроникну мембрану.

Попередньо була вивчена можливість визначення аміксіну в діалізаті з мазевої основи в присутності допоміжних речовин. З цією метою діалізати (після 24-годинного діалізу) підлягали спектрофотомет-

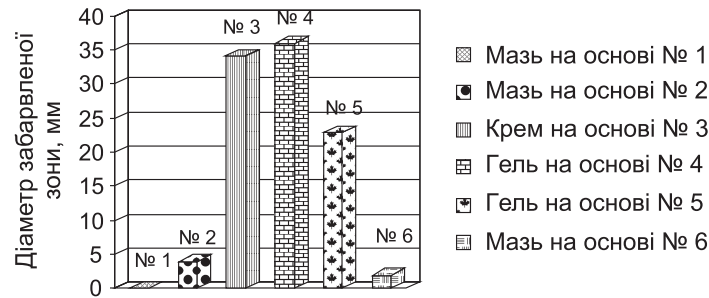


Рис. 1. Вивільнення аміксину з м'яких ЛЗ у залежності від допоміжних речовин і виду лікарської форми.

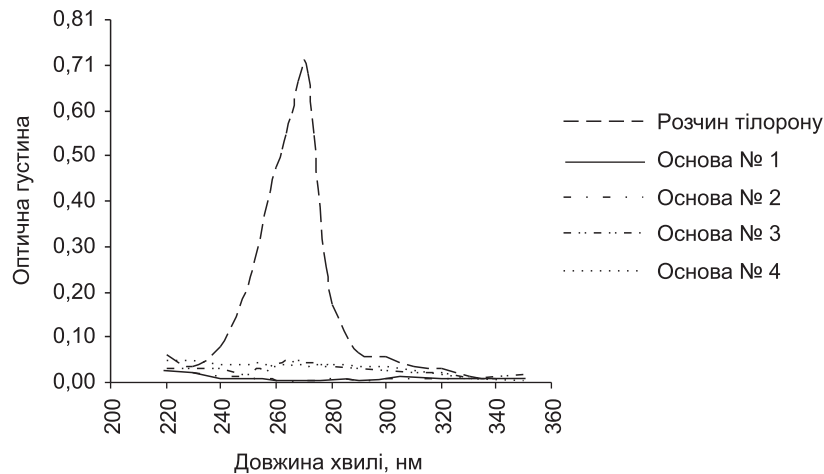


Рис. 2. Спектри поглинання розчину аміксину з концентрацією $0,333 \cdot 10^{-5} \text{ г/мл}$ і діалізітів мазевих основ.

ричному аналізу. Спектри поглинання розчину аміксину з концентрацією $0,333 \cdot 10^{-5} \text{ г/мл}$ і діалізітів наведені на рис. 2.

Як видно з рис. 2, в аналітичній області аміксину (270 нм) не спостерігається поглинання діалізітів мазевих основ. Тобто, така методика кількісного визначення аміксину в діалізіті специфічна і дозволяє визначати діючу речовину в присутності компонентів основи.

В подальшому були записані спектри поглинання діалізітів зразків м'яких ЛЗ з аміксином (рис. 3).

Одержані результати вказують на те, що спектри поглинання мазі на основі № 1 і основи № 1 майже співпадають, що дає право стверджувати, що аміксин майже не вивільняється з мазі на вазеліновій основі.

Результати вивчення вивільнення аміксину із модельних зразків м'яких ЛЗ на основах № 2, № 3, № 4 наведені на рис. 4.

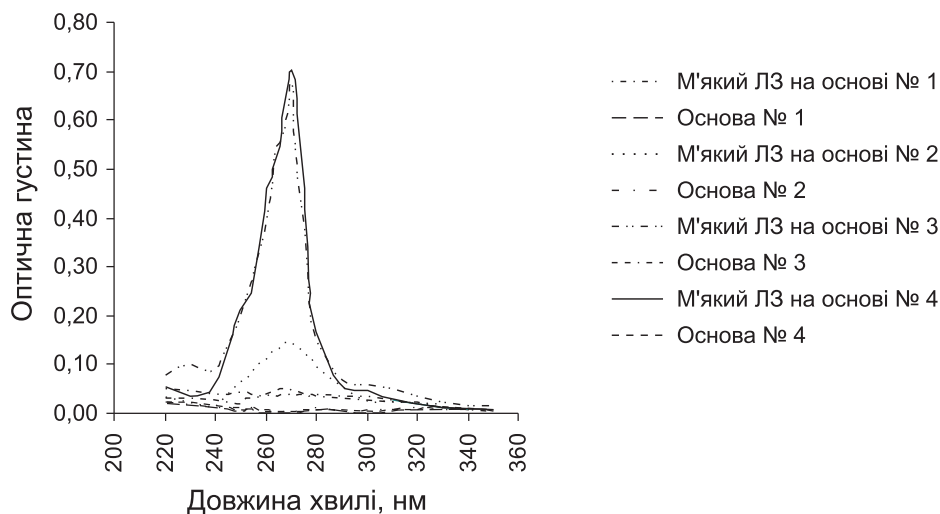


Рис. 3. Спектри поглинання діалізітів м'яких ЛЗ з аміксином і діалізітів основ.

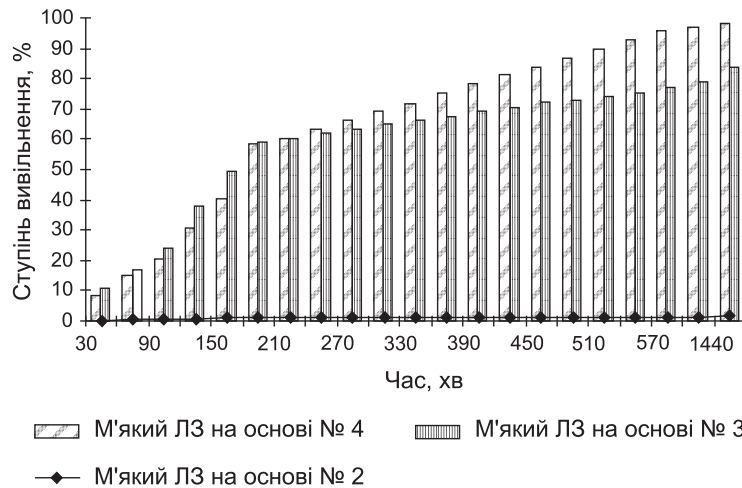


Рис. 4. Динаміка вивільнення аміксіну з модельних зразків м'яких ЛЗ.

Як видно з даних, наведених на рис. 4, концентрація діючої речовини в діалізаті суттєво залежить від природи основи-носія. Найбільш повно аміксин вивільняється з основи № 4 (гідрофільна гелева основа) та мажевої основи № 3 (емульсійна основа). Ступінь вивільнення аміксіну з цих основ становить 98,35 % та 83,52 % відповідно. З основи № 2 (ланоліно-вазелинова основа) ступінь вивільнення аміксіну становить лише 1,59 %.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено вивільнення аміксіну з модельних м'яких лікарських засобів. Встановлено, що повнота вивільнення діючої речовини залежить від виду і складу основи-носія, а також від виду лікарської форми. Вивільнення аміксіну зменшується в ряду: гель на основі метилцелюлози > крем на емульсійній основі > мазь на ланоліно-вазелиновій основі > мазь на основі Кутумової > мазь на вазелиновій основі.
2. Експериментально доведено, що введення до складу гелевої основи пропіленгліколю значно підвищує біодоступність аміксіну з досліджуваного засобу (гель на основі № 4).
3. Результати біофармацевтичних досліджень *in vitro* показали, що м'які ЛЗ з аміксіном, виготовлені на гідрофільній основі (гель) та емульсійній основі (крем), повинні бути достатньо ефективними, оскільки забезпечують високий ступінь вивільнення діючої речовини.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.drlez.kiev.ua.

2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». – 1-е вид., доп. 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
3. Калюжна Л. Д. Доцільність застосування протирецидивної терапії у хворих на генітальний герпес / Л. Д. Калюжна, К. О. Бардова // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2012. – № 1 (44). – С. 119-124.
4. Маркевич К. Г. Рациональна комплексна діагностика та терапія рецидивуючого генітального герпесу / К. Г. Маркевич, В. І. Степаненко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2007. – № 4 (27). – С. 77-94.
5. Панкратов О. В. Иммуномодуляторы в лечении герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса / О. В. Панкратов // Мед. новости. – 2011. – № 4. – С. 18-24.
6. Петрунин Д. Д. Использование препаратов интерферона альфа для лечения урогенитальных инфекций / Д. Д. Петрунин // АГ-инфо. – 2009. – № 2. – С. 6-12.
7. Тихонов А. И. Биофармация: Учеб. для студ. высших учебных заведений и фармацевтов / [А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец и др.] Под ред. А. И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.
8. Хоружая Т. Г. Биофармация – научное направление в разработке и совершенствовании лекарственных препаратов: учеб. пособ. / Т. Г. Хоружая, В. С. Чучалин. – Томск: Лаборатория оперативной полиграфии СибГМУ, 2006. – 75 с.
9. Ashley Morrow R. Time course of sero conversion by HerpeSelect ELISA after acquisition of genital Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) or HSV-2 / R. Ashley Morrow, E. Krantz, A. Wald // Sex. Transm. Dis. – 2003. – Vol. 30. – P. 310-314.

УДК 615.281.8:615454.1:615.074**Е. В. Бабий, Е. Ф. Ващенко, О. А. Ващенко****ИЗУЧЕНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АМИКСИНА ИЗ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Изучено высвобождение амиксина в исследованиях *in vitro* из мягких лекарственных средств в зависимости от вида основы и вида лекарственной формы. Разработана методика спектрофотометрического количественного определения амиксина в диализате методом добавок. Установлено, что вид и состав основы-носителя существенно влияют на высвобождение амиксина из мягких лекарственных средств.

Ключевые слова: амиксин (тилорон); мазь; диализ; спектрофотометрический метод; биофармацевтические исследования

UDC 615.281.8:615454.1:615.074**E. V. Babiy, K. F. Vashchenko, O. O. Vashchenko****INVESTIGATION OF AMIXIN RELEASE FROM SEMI-SOLID PREPARATIONS**

Amixin release from semi-solid preparations was studied *in vitro*. Spectrophotometric method for assay of amixin in dialysate using addition technique was developed. It was established that type and composition of the carrier base significantly affect on the amixin release from semi-solid preparations.

Key words: amixin (tilorone); ointment; dialysis; spectrophotometric analysis; biopharmaceutical investigations

Адреса для листування:

79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

Тел. (32)275-59-56. E-mail: himmedvin@gmail.com.

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького

Надійшла до редакції 17.01.2014 р.