

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ОСНОВ-НОСІЇВ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ВИВІЛЬНЕННЯ ВІНПОЦЕТИНУ З НАЗАЛЬНИХ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Ключові слова: вінпоцетин, основа-носій, вивільнення

Порушення мозкового кровообігу – патології, що мають величезне медико-соціальне значення, загальновідомими наслідками яких є зниження якості й тривалості життя в результаті розвитку ішемічного й геморагічного інсультів і їхніх ускладнень, дисциркуляторної енцефалопатії й т. п. У зв'язку із цим дослідження, спрямовані на розробку нових високоефективних лікарських засобів (ЛЗ) нейропротективного напрямку є пріоритетними, про що свідчать відповідні національні програми охорони здоров'я багатьох країн світу, в тому числі й України [6].

Також велике поширення мають хронічні форми цереброваскулярної патології, які реєструються в Україні як дисциркуляторна енцефалопатія. Це захворювання є результатом хронічної повільно прогресуючої недостатності мозкового кровообігу, що призводить до розвитку множинних дрібноочагових некрозів мозкової тканини й спричинює наростання порушень функцій головного мозку [2].

У цей час фармакотерапія є основною складовою успішного лікування цереброваскулярної патології. При цьому арсенал ефективних ЛЗ доказової медицини в цій області досить обмежений. Одним із препаратів, що здійснюють виборчу корекцію мозкової перфузії є вінпоцетин (кавінтон) [9].

На сучасному фармакотерапевтичному ринку України вінпоцетин представлено у формі таблеток по 5 мг і 10 мг імпортного (Кавінтон, Угорщина, Gedeon Richter; Вінпоцетин, 5 мг, Румунія, Biofarma; Іспанія, Covex; Індія, Sherya Life Sciences; РФ, Щелковський вітамінний завод) і вітчизняного походження (Вінпоцетин, Борщагівський ХФЗ, Лубнифарм, Дослідний завод ДНЦЛЗ, Дарниця, Лекхім, Фармак), а також 0,5%-го ін'єкційного розчину (Кавінтон – Угорщина, Gedeon Richter) [5].

Під час перорального введення низка фармакологічних препаратів інактивується ферментами кишкового тракту, навіть у разі використання липосом, які захищають субстанцію від руйнування ферментами. Також зберігається проблема хімічної модифікації лікарської речовини при проходженні через печінку (феномен «першого проходження через печінку»). Ін'єкційне ж введення вінпоцетину малокомплаєнтно в амбулаторних умовах і не дуже зручно й доцільно в педіатричній практиці [3].

Ці недоліки можна оптимізувати шляхом використання альтернативного трансмукозного шляху введення вінпоцетину, зокрема інтраназального з використанням відповідних м'яких лікарських форм.

Важливою перевагою інтраназального застосування ЛЗ є наявність центральної дії (за рахунок того, що оболонки нюхових нервів позбавлені гематоенцефалічного бар'єра і субстанція із носової порожнини відразу ж надходить у головний мозок), висока біодоступність, відсутність ефекту першого проходження через печінку й пов'язаних із цим несприятливих реакцій, зручність і легкість застосування, що веде до поліпшення

комплаєнтності пацієнтів, швидкість розвитку системного ефекту. За інтраназального введення швидкість розвитку терапевтичного ефекту виявляється порівняною з ін'єкційним шляхом введення. Системний ефект за інтраназального застосування розвивається вже через 5–10 хв після застосування. Для інтраназального введення доцільно використовувати м'які лікарські форми (мазі, креми, гелі), що забезпечують необхідну швидкість дифузії лікарської речовини через порожнину носа й зручні в застосуванні [4].

Виходячи з біофармацевтичних концепцій, створення нових м'яких ЛЗ для інтраназального застосування неможливо без урахування фармацевтичних факторів, що впливають на ступінь і швидкість вивільнення лікарських речовин, а також їх біодоступності [1]. 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 вінпоцетину є наукове обґрунтування виду основи-носія.

Метою даної роботи є вивчення впливу основ-носіїв назальних м'яких лікарських форм вінпоцетину на його вивільнення.

Матеріали та методи дослідження

Як носії для розроблювальної м'якої інтраназальної форми вінпоцетину вивчено мазеві основи, які широко застосовувані у виробництві мазей, описані в літературі й не спричиняють алергійних і сенсibiliзувальних проявів після нанесення [10]. Склад композицій подано в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Склад інтраназальних мазевих композицій з вінпоцетином (г)

Компоненти	№ основи-носія									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вінпоцетин	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Натрій-КМЦ	3									
Глицерин	10	7,5				15		15	5	5
Твін 80	1			2,5	2	2				
Метилцелюлоза		5								
Пропіленгліколь		7,5		40						
Поліетиленоксид 400			35	15						
Поліетиленоксид 1500			60	10						
Проксанол 268				20						
Олія соняшникова					15			15	15	
Моногліцериди дистильовані					4	8		5		
Емульгатор №1					7,5			5		
Олія вазелінова						20				
Віск емульсійний						6				
Вазелін							25			
Ланолін							60			
Парафін							10			
Віск бджолиний								3		
Моностеарат гліцерину									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

Враховуючи доцільність високого ступеня дисперсності лікарських речовин у назальних препаратах і фізико-хімічні властивості вінпоцетину [8], останній уводили в усі основи після попереднього розчинення в рівній кількості хлороформу.

Подальші дослідження з наукового обґрунтування виду основи-носія для інтраназальної м'якої лікарської форми вінпоцетину здійснювали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [7]. Для всіх відібраних композицій установлювали вивільнення вінпоцетину, як перший етап визначення біологічної доступності.

Вивільнення вінпоцетину з мазей вивчали методом рівноважного діалізу по Кривчинському за температури $32 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комірками Франца (Permegear, Inc., США).

Диалізім середовищем з урахуванням розчинності вінпоцетину обрано 0,05 М розчин кислоти хлористоводневої. Концентрацію вінпоцетину, що вивільнився через 30 хв, встановлювали спектрофотометрично за довжини хвилі 272 нм.

Результати дослідження та обговорення

Для одержаних в однакових умовах мазевих композицій для всіх зразків установлювали показники термо- і колоїдної стабільності за ГОСТ 29188.3. Виявлено, що композиції по прописках №1 і 10 не витримують випробування й розшаровуються з випадінням осаду. Також у композиції №10 після приготування спостерігали зміну кольору, що вказує на взаємодію вінпоцетину з основою-носієм. У всіх інших досліджених композиціях не спостерігали розшарування в умовах підвищеної температури й центрифугування.

У табл. 2 наведено матрицю планування й результати визначення концентрації вінпоцетину в діалізатах (номера відповідають складам композицій, поданих у табл. 1).

Т а б л и ц я 2

Матриця планування й результати визначення концентрації (%) вінпоцетину, що вивільнився з назальних мазевих композицій (інтервал 30 хв)

№	Вид основи відповідно до табл. 1 (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	2	75,5	68,0	72,5	216	72
2	3	68,0	75,5	68,0	211,5	70,5
3	4	45,3	52,9	45,3	143,5	47,8
4	5	90,6	83,1	89,1	262,8	87,6
5	6	90,6	89,1	90,6	270,3	90,1
6	7	58,9	60,4	60,4	179,7	59,9
7	8	45,3	60,4	52,9	158,6	52,9
8	9	90,6	89,1	87,6	267,3	89,1
Сума					1709,7	

У табл. 3 подано дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Т а б л и ц я 3

Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних по визначенню вивільнення вінпоцетину з мазевих основ (інтервал 30 хв)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ}	F _{табл}
Вид основи-носія	7	5872,51	838,93	52,14	2,64
Помилка	16	257,51	16,09	–	–
Загальна сума	23	6130,02	–	–	–

Як впливає з представлених даних, природа вивчених мазевих основ-носіїв надає значимий ($F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$) вплив на вивільнення вінпоцетину із приготуєваних інтраназальних лікарських форм. Проведено перевірку розходження середніх значень результатів вивільнення вінпоцетину за допомогою множинного рангового критерію Дункана [10].

При цьому встановлено, що по впливу мазевих основ на інтенсивність вивільнення вінпоцетину їх можна розташувати в такий ряд (номера відповідають складам композицій, наведених у табл. 1):

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

Виходячи з отриманих даних, для подальших досліджень відібрано назальні креми з вінпоцетином на емульсійних основах по прописах № 6, № 9 і № 5, між результатами вивільнення лікарської речовини з яких відсутня статистична відмінність.

В и с н о в к и

1. Встановлено, що вид основи-носія впливає на вивільнення вінпоцетину з інтраназальних мазей.

2. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення вінпоцетину з інтраназальних мазей забезпечують емульсійні основи.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Варнаховская И. П. Лекарственные препараты для интраназального применения // Медлайн Экспресс. – 2001. – № 15 (137). – С. 16–19.

2. Верещагин Е. И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (Обзор литературы) // Журн. интенсивной терапии. – 2006. – № 3. – С. 4–28.

3. Гилман А. Г. Клиническая фармакология. – М.: Практика, 2006. – 434 с.

4. Кечин І. Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування. Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.28. – К., 2009. – 41 с.

5. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: Морион, 2012. – 2385 с.

6. Мальцева Л. А., Усенко Л. В. Интенсивная терапия ишемического инсульта с позиций доказательной медицины // Укр. журн. екстремальної мед. ім. Г. О. Можаяєва. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 12–16.

7. 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.

8. Нагорна Н. О., Гладішев В. В. Вивчення фармакотехнологічних характеристик вінпоцетину / Мат. 5 наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 2013. – С. 139–140.

9. Черний В. И., Островая Т. В., Черный Е. В. и др. Патологическое обоснование применения блокаторов кальциевых каналов и нейротрофических средств при остром нарушении кровообращения различного генеза // Укр. журн. екстремальної мед. ім. Г. О. Можаяєва. – 2005. – Т. 6, № 1(д). – С. 110–113.

10. Перцев И. М., Котенко А. М., Чуешов О. В., Халева Е. Л. Фармацевтические и биологические аспекты мазей. – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 288 с.

Надійшла до редакції 14. 02. 2014.

*Н. А. Нагорная, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. Л. Кечин
Запорожский государственный медицинский университет*

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОСНОВ-НОСИТЕЛЕЙ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ВИНПОЦЕТИНА ИЗ НАЗАЛЬНЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Ключевые слова: винпoцетин, основа-носитель, высвобождаемость

А Н Н О Т А Ц И Я

В настоящее время фармакотерапия является основной составляющей успешного лечения цереброваскулярной патологии. При этом арсенал эффективных лекарственных средств доказательной медицины в данной области достаточно ограничен. Одним из препаратов, осуществляющих избирательную коррекцию мозговой перфузии является винпoцетин. Недостатки его перорального и инъекционного введения возможно нивелировать путем использования трансмукозного введения винпoцетина, в частности интраназального с использованием соответствующих мягких лекарственных форм. Целью этой работы является изучения влияния основ-носителей назальных мягких лекарственных форм винпoцетина на его высвобождение. В качестве носителей для разрабатываемой мягкой интраназальной формы винпoцетина изучены гидрофильные, гидрофобные и эмульсионные мазевые основы, широко применяемые в производстве мазей, описанные в литературе и не вызывающие аллергических и сенсибилизирующих проявлений после нанесения. Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для интраназальной мягкой лекарственной формы винпoцетина проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. Для всех отобранных композиций устанавливали высвобождение винпoцетина методом равновесного диализа по Кривчиньскому через целлофановую мембрану как первый этап определения биологической доступности. Установлено, что вид основы-носителя значительно влияет на высвобождение винпoцетина. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение винпoцетина из интраназальных мазей обеспечивают эмульсионные основы типа масло/вода.

*N. A. Nagornaya, V. V. Gladishev, B. S. Burlaka, I. L. Kechin
Zaporozhye State Medical University*

STUDY OF BASE INFLUENCE ON INTENSITY OF VINPOCETINE RELEASING FROM NASAL SOFT DOSAGE FORMS

Key words: vinpocetine, base, releasing

А B S T R A C T

At present pharmacotherapy is the main component in successful treatment of cerebrovascular pathology. Besides an arsenal of effective medications of conclusive medicine in this area is limited. The one of medications for selective correction of cerebral perfusion is vinpocetine. Defects of its peroral and injection use can be improved by transmucosal vinpocetine administration such as intranasal with suitable semisolid dosage forms. The aim of this work is study of base influence on vinpocetine releasing from nasal semisolid dosage forms. As the carrier for developing vinpocetine nasal semisolid dosage form hydrophilic, hydrophobic and emulsion bases which are used in manufacturing, widely described in literature and don't provoke any allergic or sensitizing reactions were studied. Further investigation for scientific substantiation choice of base for vinpocetine nasal semisolid dosage form was carried out by the one-factor-at-a-time dispersion design with repeated observations. For all selected compositions the vinpocetine releasing was ascertained with equilibrium dialysis method by Krivchinsky through cellophane membrane as the first stage of bioavailability evaluation. It was determined that the base makes significant influence on vinpocetine releasing. Dispersion analysis of results presented that emulsion base oil/water provides with the optimal vinpocetine releasing.

Електронна адреса для листування з авторами: gladishevvv@gmail.com