

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ОСНОВ-НОСІЇВ НА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРАЗІКВАНТЕЛУ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Ключові слова: празіквантел, акнеподібні дерматози, демодекоз, мазі для зовнішнього застосування, основи-носії, вивільнення

Дослідження, спрямовані на розроблення нових високоефективних лікарських засобів для терапії акнеподібних дерматозів (розацеа, періоральний дерматит, розацеаподібний дерматит, себорейний дерматит та ін.) є одними з пріоритетних у дерматології. Це пов'язано зі значним поширенням цієї патології, її тривалістю і схильністю до рецидивів [1]. При цьому нерідко течія акнеподібних дерматозів ускладнюється наявністю демодекозу – кліщової інфекції, що є одним з основних провокуючих чинників захворювання, сприяє більшій вираженості його клінічних симптомів і збільшує терміни терапії [2]. Окрім того, супроводження акнеподібних дерматозів демодекозом ускладнює проведення фармакотерапії, що пов'язано з особливостями будови покривів кліщів, захищаючих демодицид від зовнішніх впливів і великих молекул екзогенних речовин, це утруднює проходження зокрема акарицидних препаратів контактної дії [5].

Для місцевого етіотропного лікування акнеподібних дерматозів сучасна дерматологія використовує лікарські засоби, що містять перметрин, есдепалетрин, івермектин [4]. Але кількість антидемодексних лікарських засобів невелика і найбільш ефективні з них практично всі імпортуються. Вітчизняна хіміко-фармацевтична промисловість виробляє досить застарілі антипаразитарні засоби для зовнішнього застосування на основі бензилбензоату, міра антидемодексної активності яких невисока [5].

Празіквантел – речовина, що виявляє антипаразитарний ефект відносно трематод, цестод. Підвищує проникність мембран клітин гельмінтів для іонів кальцію, що спричинює генералізоване скорочення мускулатури паразитів, а також гальмує захоплення глюкози клітинами гельмінтів. У результаті у них знижується рівень глікогену і стимулюється вивільнення сполук молочної кислоти, що призводить до загибелі паразитів [6]. В Україні празіквантел зареєстрований у формі пероральних таблеток 600 мг під найменуванням «Більтрицид» (Bayer Shering Pharma AG, ФРН) [7]. Дослідження, проведені вітчизняними фахівцями, виявили наявність у празіквантелу антидемодексного ефекту [8] і низьку токсичність (3 клас, речовини малонебезпечні) за внутрішньоочеревинного і внутрішньошлункового введення білим щурам. Також встановлено, що лікарські форми празіквантелу для зовнішнього використання менш токсичні, ніж пероральні таблетки і їх відносять до практично нетоксичних речовин [10].

У зв'язку з цим розроблення м'якої лікарської форми празіквантелу – мазі для місцевої і системної етіотропної терапії акнеподібних дерматозів, ускладнених демодекозом, є актуальним для сучасної фармацевтичної і медичної науки, дасть змогу

розширити арсенал вітчизняних дерматологічних препаратів і створить реальну альтернативу імпортним фармакотерапевтичним засобам.

Під час створення м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування одним з основних фрагментів досліджень є вибір основи-носія, що забезпечує високі споживчі характеристики препарату і ефективність його дії [11].

Метою цієї роботи є виконання досліджень по обґрунтуванню оптимальної основи-носія м'якої лікарської форми празіквантелу для дерматологічної практики.

Матеріали та методи дослідження

Як носії для засобу для зовнішнього застосування на основі празіквантелу вивчено основи-носії, широко вживані у виробництві м'яких лікарських форм, які забезпечують легку змиваність після аплікацій, не спричинюють алергічних і сенсibiliзуювальних виявів після нанесення і описані в літературі [12].

Склад композицій подано в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Склад мазевих композицій із празіквантелом для зовнішнього застосування

Компоненти	№ основи-носія									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Празіквантел	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
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

Враховуючи доцільність високої міри дисперсності лікарських речовин в м'яких фармакотерапевтичних засобах для зовнішнього застосування і фізико-хімічні властивості празіквантелу, останній вводили в усі основи після попереднього розчинення в пропіленгліколі за температурт 70–80 °С.

Для одержаних в однакових умовах мазевих композицій для всіх зразків встановлювали показники термо- і колоїдній стабільності по ГОСТ 29188.3. Виявлено, що композиції відповідно до прописів № 2 і № 10 не витримують випробування і розшаровуються з випаданням осаду. В усіх інших досліджених композиціях не спостерігали розшарування в умовах підвищеної температури і центрифугування.

Подальші дослідження по науковому обґрунтуванню виду основи-носія для м'якої лікарської форми празіквантелу для зовнішнього застосування виконували за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [13]. Для всіх відібраних композицій встановлювали вивільнення празіквантелу як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення празіквантелу з мазей вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським [14] за температури $32 \pm 0,5$ °С через целюфанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» у станції з дифузійними осередками Франца (виробник PermeGear, Inc., США). Як діалізне середовище з урахуванням розчинності празіквантелу використовували спирт етиловий. Концентрацію празіквантелу, що вивільнився через 30 хв, встановлювали спектрофотометрично [15].

Результати дослідження та обговорення

Матрицю планування і результати досліджень подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Матриця планування і результати визначення вивільнення празіквантелу (%) із мазевих носіїв (інтервал 30 хв)

№ з/п	Вид основи відповідно до табл. 1 (фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	1	24,9	24,9	29,0	78,8	26,27
2	2	24,9	27,0	27,0	78,9	26,3
3	3	6,2	6,2	4,2	16,6	5,53
4	4	16,6	18,7	20,7	56,0	18,67
5	5	80,9	83,0	78,8	242,7	80,9
6	6	6,2	8,3	8,3	22,8	7,6
7	7	2,1	2,1	1,0	5,2	1,73
8	8	20,7	33,2	31,1	85,0	28,33
9	9	41,5	39,4	37,3	118,2	39,4
Сума					704,2	

У табл. 3 наведено дисперсійний аналіз одержаних результатів.

Т а б л и ц я 3

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

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ}	F _{табл}
Вид основи	8	13797,63	1724,7	227,83	2,57
Помилка	18	136,21	7,57	–	–
Загальна сума	26	13933,84	–	–	–

Як впливає з поданих даних, природа вивчених мазевих основ-носіїв чинить значущий ($F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$) вплив на вивільнення празіквантелу з приготованих м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування.

Здійснено перевірку відмінності середніх значень результатів вивільнення празіквантелу за допомогою множинного рангового критерію Дункана [13]. При цьому встановлено, що за впливом мазевих основ на інтенсивність вивільнення празіквантелу їх можна розташувати в такий ряд (номери відповідають складу композицій, наведених у табл. 1) :

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

Виходячи з одержаних даних, для подальших досліджень відібрано мазь із празіквантелом на емульсійній основі за прописом № 5:

Празіквантел	3,0
Твін 80	2,0
Пропіленгліколь	10,0
Олія соняшникова	15,0
Моногліцериди дистильовані	4,0
Емульгатор № 1	7,5
Вода очищена	До 100,0

Друге місце за інтенсивністю вивільнення празіквантелу належить емульсійній основі за прописом № 9.

Висновки

1. Встановлено, що вид основи-носія чинить значущий вплив на вивільнення празіквантелу з мазей для зовнішнього застосування.
2. Дисперсійний аналіз результатів досліджень свідчить, що оптимальне вивільнення празіквантелу з мазей забезпечує носій на емульсійній основі типу масло/вода.

Список використаної літератури

1. Елистратова Л. Л. Лечение акнеподобных дерматозов, осложненных демодекозом / 12-й Всемирный конгресс «Здоровье и образование в 21 веке». Научный журн. оригинальных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – М., 2011. – С. 489.
2. Коган Б. Г., Головченко Д. Я. Современные подходы в комплексном лечении пациентов с демодекозом и розовыми угрями // Кліні. імунологія. Алергологія. Інфектологія. Вид. для лікаря-практика. – 2011. – № 1. – С. 38–43.
3. Хилькевич Н. Д., Качук М. В., Музыченко А. П. и др. Демодекоз как дерматологическая проблема // Военная медицина. – 2012. – № 3. – С. 151–153.
4. Верхогляд И. В., Пинсон И. Я. Современные подходы к диагностике и терапии чесотки // Лечащий врач. – 2012. – № 5. – С. 56–59.
5. Елистратова Л. Л., Потатуркина-Нестерова Н. И., Нестеров А. С. Современное состояние проблемы демодекоза // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 67–69.
6. Максименя Г. Г. Основные современные антипротозойные и антигельминтные средства // Военная медицина. – 2012. – № 2. – С. 30–34.
7. Компендиум 2014 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Моріон, 2013. – 2573 с.
8. Сулим А. Г. Празіквантел у лікуванні хворих на розацеа, демодекоз та періоральний дерматит // Вісн. Сумського держ. ун-ту. Серія Медицина. – 2010. – № 1. – С. 158–161.
10. Кечин І. Л., Романіна Д. М., Гладішев В. В., Дюдюк А. Д. Вивчення гострої токсичності празіквантелу за різних шляхів введення // Фармац. журн. – 2015. – № 6. – С. 91–95.

11. Куринной А. В., Гладышев В. В., Скаковская О. И., Рыжов А. А. Влияние интенсивности высвобождения полигексаметилен-гуанидина фосфата из различных основ-носителей инстилляционных линиментов-гелей // *Акт. питания фармац. мед. науки та практики*. – 2012. – № 1 (8). – С. 67–70.

12. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність. Навч. посіб. для студентів вищих фармац. навч. закл. / Авт.-уклад.: *І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.* За ред. *І. М. Перцева*. – Харків: Золоті сторінки, 2010 – 600 с.

13. *Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.* Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.

14. *Гладышев В. В., Кучина Л. К., Бурлака Б. С. и др.* Изучение влияния основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема // *Запорож. мед. журн.* – 2013. – № 2 (77). – С. 87–90.

15. *Монайкіна Ю. В., Васюк С. О., Романіна Д. М., Пухальська І. О.* Кількісне визначення празиквантелу в лікарській формі спектрофотометричним методом // *Акт. питания фармац. мед. науки та практики*. – 2014. – № 1 (14). – С. 62–64.

Надійшла до редакції 3 вересня 2016 року.

Д. М. Романіна¹, І. І. Бердей², В. В. Гладышев¹, А. П. Лисянська¹

¹ *Запорожский государственный медицинский университет*

² *Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского*

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОСНОВ-НОСИТЕЛЕЙ НА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРАЗИКВАНТЕЛА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ключевые слова: празиквантел, акнеподобные дерматозы, демодекоз, мази для наружного применения, основы-носители, высвобождаемость

А Н Н О Т А Ц И Я

Проблема фармакотерапии акнеподобных дерматозов, осложненных демодекозом, является одной из актуальных для отечественной дерматологии в связи с тем, что количество антидемодексных лекарственных средств невелико и наиболее эффективные из них практически все импортируются из-за рубежа.

Празиквантел – антипаразитарный препарат, обладающий также, по данным отечественных исследователей, антидемодексным действием и низкой токсичностью, зарегистрирован в Украине в таблетированной форме.

В связи с этим, разработка мягкой лекарственной формы празиквантела – мази для местной и системной этиотропной терапии акнеподобных дерматозов, осложненных демодекозом, является актуальной для современной фармацевтической и медицинской науки, дает возможность расширить арсенал отечественных дерматологических препаратов и создает реальную альтернативу импортным фармакотерапевтическим средствам.

Целью этой работы являются исследования по обоснованию оптимальной основы-носителя мягкой лекарственной формы празиквантела для дерматологической практики, осуществляемые по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями.

Для всех отобранных композиций устанавливали высвобождаемость празиквантела – первый этап определения биологической доступности. Высвобождение празиквантела из мазей изучали методом равновесного диализа по Кривчинскому в станции с диффузионными ячейками Франца. В качестве диализной среды с учетом растворимости празиквантела использовали спирт этиловый. Концентрацию высвободившегося через 30 минут празиквантела устанавливали спектрофотометрически.

Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение празиквантела из мазей для наружного применения. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость празиквантела из мазей обеспечивает носитель на эмульсионной основе типа масло/вода.

D. M. Romanina¹, I. I. Berdey², V. V. Gladishev¹, G. P. Lisyanska¹

¹Zaporizhzhia State Medical University

²Horbatchevsky Ternopil State Medical University

STUDY OF OINTMENT BASE INFLUENCE OVER BIOPHARMACEUTICAL CHARACTERISTICS OF PRAZIQUANTEL SEMISOLID DOSAGE FORM FOR EXTERNAL USE

Key words: praziquantel, acne dermatosis, demodicosis, ointments for external use, ointment base, releasing

A B S T R A C T

Problem of acne dermatosis, complicated with demodicosis pharmacotherapy is one of the topical for the domestic dermatology because of a number of antidemodicosis medications isn't large and almost all of the most effective are imported.

Praziquantel is an antiparasitic medication which also has an antidemodicosis activity and a low toxicity according to domestic experimental data and is registered in Ukraine in tablet form.

Because of that, developing praziquantel semisolid dosage form – ointments for the local and system etiotropic therapy of acne dermatosis, complicated with demodicosis is a topical problem for the modern pharmaceutical and medical science. It will allow to increase an arsenal of the domestic dermatologic medications and will create the real alternative to imported pharmacotherapeutical dosage forms.

The aim of this work is carrying out investigations of the substantiation of optimal base for the semisolid dosage form. Researches were carried out by the one-factor dispersive method with repeated observations.

For all of the selected compositions praziquantel releasing was determined as the first stage of bioavailability evaluation.

Praziquantel releasing from the ointments was studied with equilibrium dialysis method by Kravchinsky in the Franz cell apparatus. As a dialysis medium was used ethyl alcohol taking into account praziquantel solubility.

It was ascertained that sort of the base exerts significant influence on the praziquantel releasing from the ointments for external use. Variance analysis revealed that the optimal praziquantel releasing from the ointments is provided with emulsion oil/water base.

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