

УДК 615.454.1:616.5-001/-002.001.8

Т.Г.ЯРНИХ, д-р фармац. наук, проф., О.А.ГАРКАВЦЕВА, аспірант,  
В.М.ЧУШЕНКО, канд. фармац. наук, доц.

Національний фармацевтичний університет

## БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗІ «ДЕРМАЛІК»

**Ключові слова:** дерматит, мазь, смульсійна основа, діючі речовини, біофармацевтичні дослідження

Протягом останніх 5–10 років серед населення України стає більш помітною поширеність дерматологічних захворювань. Усе частіше на основі скарг пацієнтів та їх медичного огляду встановлюють діагноз «атопічний дерматит», що різко знижує якість життя хворих та членів їхніх родин.

Серед усього арсеналу існуючих лікарських засобів (ЛЗ) найчастіше для місцевої терапії даної патології застосовують м'які лікарські засоби з протизапальною та антиалергічною активністю. Проаналізувавши асортимент мазей з вищезазначеними властивостями, нами було відмічено, що як діючі речовини у цих лікарських формах майже у 90 % випадків використовуються глюокортикоїди. Дані мазі чинять виражену протизапальну та антиалергічну дію, проте їх тривале застосування, зважаючи на цілий ряд побічних ефектів, стає неможливим.

Цього недоліку позбавлені, як правило, рослинні препарати, асортимент яких сьогодні є вкрай обмеженим [8]. Оскільки атопічний дерматит (АД) має хронічний перебіг та потребує постійного лікування, доцільним є створення нового ЛЗ у формі мазі на основі природної сировини з антиалергічною, протизапальною та антимікробною активністю.

Метою даної роботи стало проведення біофармацевтичних досліджень розробленої мазі під умовою назвою «Дермалік», а саме підтвердження правильності вибору мазевої основи та вивчення вивільнення з неї діючих речовин.

З позиції біофармації створення м'яких ЛЗ неможливе без всебічного дослідження та врахування ролі фармацевтичних факторів, які мають вплив на ступінь та повноту вивільнення лікарських речовин.

Вивчення повноти та динаміки цього процесу є важливим елементом фармацевтичного скринінгу при виборі складу діючих та допоміжних компонентів [1].

Результати порівняльного вивчення вивільнення деяких лікарських речовин з різних типів мазевих основ свідчать, що варіюючи типом та складом носія, можна цілеспрямовано керувати повнотою та динамікою вивільнення діючих речовин і таким чином створювати ефективні та безпечні препарати з необхідними біофармацевтичними властивостями [5].

Відомо, що мазева основа чинить суттєвий вплив не лише на перебіг патологічного процесу, стан і властивості шкіри, на яку наноситься мазь, але і вступає у складну взаємодію з введеними до її складу лікарськими речовинами. Тим самим вона здатна підвищувати або знижувати їх стабільність, сприяти чи заважати їх вивільненню та всмоктуванню, посилювати або послаблювати фармакологічну дію, а також значною мірою впливати на прояви можливих різноманітних побічних ефектів. Тобто мазева основа є важливим зв'язувальним компонентом двох взаємнореагуючих складових: лікарська речовина – організм.

Таким чином, раціональне поєднання носія та лікарських субстанцій з урахуванням призначення мазі при використанні оптимальних доз діючих речовин може забезпечити стійкий та необхідний ефект при мінімальній побічній дії [4].

Для ЛЗ, які застосовуються у місцевій терапії АД, важливо, щоб вивільнення лікарських речовин з основи відбувалось досить повно та пролонговано і з постійною швидкістю, що дало б можливість довгостроково підтримувати в тканинах необхідні терапевтичні концентрації лікарських речовин [6].

Окрім цього, мазі для лікування АД мають пом'якшувати уражені ділянки шкіри, що також досягається завдяки правильно підібраний мазевій основі. Тому нами як носій була обрана емульсійна система олія/вода, яка завдяки високому вмісту води поповнює втрату вологи шкірою, легко наноситься на її поверхню, швидко всмоктується, не залишаючи жирного блиску. Вивільнення діючих речовин з даного типу основи, за літературними даними [5], відбувається досить рівномірно, що забезпечує пролонговану дію ЛЗ.

Відомо, що всмоктування лікарських речовин із мазей, як правило, значно зростає при наявності в їх складі «активаторів» всмоктування. При введенні ліків крізь шкіру її роговий шар виступає як ліпофільний бар'єр, що суттєво обмежує швидкість проникнення лікарських речовин. Швидкість їх дифузії може бути збільшена шляхом змінення структури захисного шару (епідермісу) шкіри за рахунок розчинення ліпідів або підвищення розчинності (дисперсності) лікарських речовин, що поліпшує їх здатність всмоктуватись крізь шкіру [3].

Нами була вивчена можливість використання пропіленгліколю, гліцерину та ПЕО-400 як активаторів всмоктування у складі мазі. При проведенні реологічних і осмотичних досліджень відповідних складів основ з використанням вказаних речовин було доведено, що найбільш прийнятним для введення до складу мазі є пропіленгліколь у концентрації 30 %.

Для збільшення ефективності всмоктування шкірою діючих речовин до складу основи додатково було введено віск прополісний. Його використання також підвищує стабільність ЛЗ та сприяє наданню шкірі гладкого та гарного вигляду [7].

Як масляну фазу емульсійної системи було досліджено можливість використання олій кукурудзяної, соняшникової, оливкової та масла вазелінового. За даними реологічних досліджень і вивчення стабільності модельних зразків мазей у процесі зберігання, до складу основи було вирішено вводити олію кукурудзяну. Вона не лише виступає як допоміжний компонент у складі носія, але і сприяє репарації шкіри, посилюючи фармакологічні властивості розробленої мазі.

Як діючі речовини нами були використані густий екстракт солодкового кореня та ефірні олії ромашки голубої та чайного дерева.

Основною діючою речовиною, яка забезпечує наявність протизапальної та антиалергічної активності розробленої мазі, є густий екстракт солодкового кореня. Притаманна йому вказана фармакологічна активність забезпечується завдяки вмісту гліциризинової кислоти в кількості понад 14 %.

Вивільнення гліциризинової кислоти густого екстракту солодкового кореня із мазі вивчали методом *in vitro*. Нині для визначення вивільнення біологічно активних інгредієнтів із мазей цим методом застосовуються найрізноманітніші прилади та матеріали як діалізуючі мембрани.

В основу методики вивільнення діючих речовин з мазей, яка дає відтворювані результати, покладено аналогічний тест оцінки вивільнення трансдермальних препаратів, наведений в USP XXII [9].

Роботами О.І.Гризодуба [2] доведено, що одним з найважливіших факторів, які впливають на ступінь та відтворюваність вивільнення, є товщина шару супозиторію або мазі, яка має бути в межах 2–5 мм. Показано, що товщина шару менша за 2 мм призводить до зростання похибки відтворювання вивільнення, авища за 5 мм – до значного її зниження, тобто оптимальною товщиною шару, яка має певну кореляцію з методом *in vitro*, можна вважати 3 мм [2], яку ми і використовували у своїх дослідженнях.

Дослідження проводили при температурі  $(37 \pm 0,1)$  °С. Як напівпроникну мембрану використовували мембрану із целофану (ГОСТ 7730-89), яку перед експериментом на 24 год замочували у воді очищеної. Діалізним середовищем була вода в кількості 60 мл.

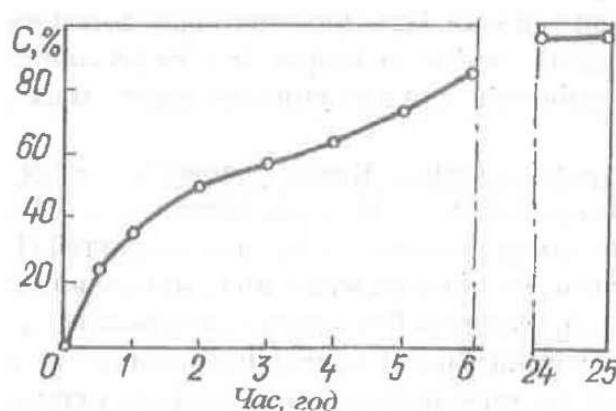
В усіх випадках у камеру для діалізу поміцали 3,0 г досліджуваного зразка мазі. Перемішування діалізату здійснювали за допомогою магнітної мішалки зі швидкістю 100 об/хв.

Терmostатування здійснювали в ультратермостаті ТС-16А (Німеччина) з точністю  $\pm 0,1$  °С. Температуру вимірювали лабораторним термометром з ціною поділки 0,1 °С.

Для проведення аналізу мірною піпеткою через певні проміжки часу відбирали по 2 мл розчину діючої речовини. Даний розчин обробляли згідно з попередньо розробленою нами методикою прямого спектрофотометричного визначення гліциризинової кислоти у мазі. Для цього до розчину додавали концентрований розчин аміаку до pH = 8,3 – 8,6, після чого розчин з осадом переносили на фільтр, розміщений у лійці Бюхнера, рідину відсмоктували за допомогою вакууму. Осад з фільтра розчиняли у воді очищеної та вимірювали оптичну густину на спектрофотометрі за довжиною хвилі  $(258 \pm 2)$  нм.

Після кожного відбору зразків у діалізне середовище додавали 2 мл води очищеної (загальний об'єм залишався незмінним – 60 мл).

На підставі отриманих даних будували криву залежності концентрації гліциризинової кислоти від часу (рисунок).



Кінетика вивільнення гліциризинової кислоти з мазі «Дермалік»

Як видно з наведеного рисунка, вивільнення діючої речовини з мазі має поступовий, підтримувальний характер, що забезпечує тривалу протизапальну та антиалергічну дію препарату протягом 24 год. Розроблена основа забезпечує достатньо повне та пролонговане вивільнення діючої речовини, що дає можливість протягом тривалого часу підтримувати її ефективну та нешкідливу концентрацію у тканинах при збереженні фармакологічної активності та відсутності побічних алергічних реакцій.

Дані біофармацевтичних досліджень були підтвержені нами при вивченні фармакологічної та антимікробної активності мазі. У ході виконання фармакологічних досліджень було встановлено, що 2 % концентрація густого екстракту солодкового кореня забезпечує протизапальну активність досліджуваної мазі на рівні із синтетичним гормональним препаратом мазю «Преднікарб» та антиалергічні властивості, які навіть у декілька разів перевищують аналогічні у препарату порівняння.

Дослідження антимікробної активності мазі «Дермалік» дали можливість встановити, що обраний склад емульсійної основи забезпечує поступове, рівномірне, пролонговане вивільнення діючої речовини з препарату.

## Висновки

1. Проведені біофармацевтичні дослідження мазі «Дермалік» дали можливість встановити, що обраний склад емульсійної основи забезпечує поступове, рівномірне, пролонговане вивільнення діючої речовини з препарату.

2. Отримані результати були підтвержені при вивченні фармакологічної та антимікробної активності мазі.

3. Пролонговане вивільнення діючої речовини дає можливість рекомендувати нанесення мазі «Дермалік» при лікуванні АД один раз на добу.

1. Безуглая Е.П., Фадейкина А.Г., Лысокобылка А.А. // Фармаком. — 1999. — № 1. — С. 26–29.
2. Гризодуб А.І., Козлова Н.Г., Дранік Л.І. та ін. // Вісн. фармації. — 1997. — № 1(15). — С. 37–39.
3. Ляпунов Н.А., Георгієвський В.П., Безуглая Е.П. и др. Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матеріали наук. сесії. Відділення хімії НАН України. — Х.: Основа, 1998. — С. 427–432.
4. Рюмина Т.Е., Алексеева И.В., Одегова Т.Ф. // Фармация. — 2004. — № 4. — С. 29–31.
5. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / Под. ред. проф. И.М.Перцева. — Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. — 288 с.
6. Ярних Т.Г., Горова О.А. Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Всеукр. науково-практичн. конф. студ. та молодих вчених (17–18 травня 2007 р.). — Х.: Вид-во НФаУ, 2007. — С. 111.
7. Ярних Т.Г., Горова О.А. // Вісн. фармації. — 2008. — № 4 (56). — С. 53–56.
8. Ярних Т.Г., Хохленкова Н.В., Горова О.А. // Клінічна фармація. — 2007. — Т. 11, № 4. — С. 14–18.
9. USP XXII, 1990. — Р. 1580.

Надійшла до редакції 20.03.2009.

Т.Г.Ярних, О.А.Гаркавцева, В.Н.Чушенко

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗИ «ДЕРМАЛИК»

**Ключевые слова:** дерматит, мазь, эмульсионная основа, действующие вещества, биофармацевтические исследования

Проведенные биофармацевтические исследования мази под условным названием «Дермалик» дали возможность установить, что выбранный состав эмульсионной основы обеспечивает постепенное, равномерное, пролонгированное высвобождение действующего вещества из препарата, что дает основание рекомендовать нанесение мази при лечении атопического дерматита один раз в сутки. Полученные результаты были подтверждены при изучении фармакологической и антимикробной активности разработанного препарата.

T.G.Yarnukh, O.A.Garkavtseva, V.N.Chushenko

## BIPHARMACEUTICAL RESEARCHES OF OINTMENT «DERMALIK»

**Key words:** dermatitis, ointment, emulsify basis, operating matters, biopharmaceutical researches

## SUMMARY

The conducted biopharmaceutical researches of ointment under the conditional name «Dermalik» allowed to set that the chosen composition of emulsify basis provides the gradual, even, prolonged freeing of operating matter from preparation, that allows to recommend causing of ointment at treatment atopic dermatitis one time in days. The got results were confirmed at the study of pharmacological and antimicrobial activity of the developed preparation.