

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВИВІЛЬНЕННЯ ПРАЗІКВАНТЕЛУ З РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

Ключові слова: празіквантел, супозиторії, поверхнево-активні речовини, вивільнення

Акнеподібні дерматози, що мають схожі клінічні вияви, такі як розацеа, періоральний дерматит, розацеаподібний дерматит, себорейний дерматит та ін. залишаються однією з найактуальніших проблем дерматології. Одним із чинників, що впливає на перебіг і формування тяжких форм захворювання, які торпедні до загальноприйнятих методів лікування, є кліщова інвазія (*Demodex folliculorum*). За наявності демодекозу у хворих акнеподібними дерматозами перебіг захворювання характеризується більшою вираженістю клінічних симптомів і достовірним збільшенням частоти рецидивів. У хворих на розацеа і періоральний дерматит, які ускладнені демодекозом, відбувається зміна мікробного пейзажу шкіри, що виявляється достовірним розширенням видового спектра і показників частоти наявності патогенних і умовно-патогенних видів мікроорганізмів, а також достовірним збільшенням у цих мікроорганізмів кількісних показників генетичних детермінант вірулентності [1, 2].

Для місцевої патогенетичної фармакотерапії хворих на акнеподібні дерматози, які ускладнені демодекозом, сучасна дерматологія використовує лікарські засоби, що містять перметрин, есдепаллетрин, івермектин. Але всі вищезазначені препарати виробляють поза межами нашої держави [3, 4].

Серед системних лікарських засобів, що застосовують у разі терапії хворих на акнеподібні дерматози, які ускладнені демодекозом, найчастіше практичною дерматологією використовуються препарати патогенетичної терапії – похідні імідазолу (метронідазол, тинідазол, орнідазол та ін.) [5, 6].

Празіквантел – речовина, яка виявляє антипаразитарний ефект відносно трематод, цестод. Празіквантел підвищує проникність мембран клітин гельмінтів для іонів кальцію, що спричинює генералізоване скорочення мускулатури паразитів, а також гальмує захоплення глюкози клітинами гельмінтів. У результаті цього в них знижується рівень глікогену і стимулюється вивільнення з'єднань молочної кислоти, що призводить до загибелі паразита. Вітчизняні дослідники виявили наявність у празіквантелу антидемодекозного ефекту [7].

Лікування хворих із демодекозною інвазією є тривалим процесом, який потребує прийому етіотропних лікарських засобів до шести і більше місяців. Рекомендований курс перорального прийому празіквантелу – до 3 днів. Це пов'язано з побічними явищами з боку шлунково-кишкового тракту у разі тривалого його застосування.

Альтернативою перорального застосування празіквантелу є ректальний шлях введення субстанції празіквантелу, що дає змогу за рахунок підвищення біодоступності субстанції за ректальної аплікації знизити дозу біологічно активної речовини і суттєво зменшити виникнення небажаних побічних реакцій.

На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету здійснюють дослідження з розроблення складу й технології ректальної лікарської форми празіквантелу для лікування розацеа, періорального дерматиту, розацеаподібного дерматиту, себореюного дерматиту, які ускладнені демодекозом. У результаті біофармацевтичних досліджень встановлено, що оптимальне вивільнення празіквантелу з ректальних супозиторіїв забезпечує комбінація допоміжних речовин – основи-носія (заводська жирова основа: жир кондитерський – 60%, парафін – 10%, масло какао – 30%) і поверхнево-активних речовин (ПАР) – моногліцеридів дистильованих.

Метою цієї роботи є наукове обґрунтування концентрації моногліцеридів дистильованих у ректальній лікарській формі празіквантелу.

Матеріали та методи дослідження

Супозиторії ректальні з празіквантелом середньою масою 1,45 г готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко–Креспі. Концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) становила 0,5%, 1%, 2%, 3% і 5% від маси супозиторіїв, вміст празіквантелу – 0,6 г у кожному супозиторії.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР у супозиторіях виконували за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [8]. Як параметр оптимізації обрали вивільнення празіквантелу із супозиторіїв як перший етап визначення біологічної доступності.

Вивільнення празіквантелу із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу по Кривчинському [9] за температури $37 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комірками Франца (Permegear, Inc., США). Діалізічним середовищем з урахуванням розчинності празіквантелу обрано спирт етиловий. Концентрацію празіквантелу, що вивільнився через 30 хв, встановлювали спектрофотометрично на спектрофотометрі UV-2600 w/o SW (Shimadzu, Японія) [10].

Результати дослідження та обговорення

Матрицю планування та результати визначення концентрації празіквантелу, що вивільнився із супозиторіїв із різним вмістом ПАР (моногліцериди дистильовані) через 30 хв, подано в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Матриця планування і результати визначення концентрації (%) празіквантелу, що вивільнився із супозиторіїв ректальних (інтервал 30 хв) із різним вмістом моногліцеридів дистильованих

№ з/п	Концентрація МГД, % (фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,5	72,6	74,67	74,67	221,94	73,98
2	1	72,6	72,6	70,5	215,7	71,9
3	2	68,5	72,6	72,6	213,7	71,23
4	3	51,9	49,8	49,8	151,5	50,5
5	5	45,6	47,7	47,7	141,0	47,0
Сума					943,84	

У табл. 2 наведено дисперсійний аналіз одержаних результатів.

Т а б л и ц я 2

Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення празіквантелу із супозиторіїв ректальних залежно від концентрації ПАР (моногліцеридів дистильованих)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	Fексп	Fтабл
Концентрація МГД в супозиторіях	4	2039,33	509,83	222,63	3,5
Помилка	10	22,89	2,29		
Загальна сума	14	2062,22			

Дисперсійний аналіз результатів показав значущий вплив концентрації ПАР на вивільнення празіквантелу із супозиторних композицій. Проведена перевірка розходження середніх значень результатів його вивільнення за допомогою множинного рангового критерію Дункана [10]. При цьому встановлено, що по впливу концентрації моногліцеридів дистильованих на інтенсивність вивільнення празіквантелу їх можна розташувати в такий ряд переваги:

$$0,5\% (2\%, 1\%) > 3\% > 5\%$$

Виходячи з відсутності статистичних розходжень між вивільненням празіквантелу з ректальних супозиторіїв зі вмістом 0,5%, 1% і 2% моногліцеридів дистильованих від маси супозиторіїв для наступного вивчення відібрана концентрація поверхнево-активної речовини 0,5%.

В и с н о в к и

1. У результаті біофармацевтичного вивчення супозиторіїв із празіквантелом встановлено, що концентрація ПАР (моногліцеридів дистильованих) статистично значуще впливає на його вивільнення із цієї ректальної лікарської форми.

2. Встановлено, що 0,5%-ва концентрація моногліцеридів дистильованих забезпечує оптимальний рівень вивільнення празіквантелу з ректальних супозиторіїв.

Список використаної літератури

1. Хилькевич Н. Д., Качук М. В., Музыченко А. П. и др. Демодекоз как дерматологическая проблема // Военная медицина. – 2012. – № 3. – С. 151–153.

2. Елистратова Л. Л., Потатуркина-Нестерова Н. И., Нестеров А. С. Современное состояние проблемы демодекоза // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 67–69.

3. Елистратова Л. Л. Лечение акнеподобных дерматозов, осложненных демодекозом / 12 Всемирный конгресс «Здоровье и образование в 21 веке»: Науч. журн. оригинальных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – М., 2011. – С. 489.

4. Коган Б. Г., Головченко Д. Я. Современные подходы в комплексном лечении пациентов с демодикозом и розовыми угрями // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія: Вид. для лікаря-практика. – 2011. – № 1. – С. 38–43.

5. Верхогляд И. В., Пинсон И. Я. Современные подходы к диагностике и терапии чесотки // Лечащий врач. – 2012. – № 5. – С. 56–59.

6. Дюдюк А. Д., Полион Н. Н., Горбунцов В. В., Захаров С. В. Эффективность применения секнидазола в комплексном лечении больных с акнеподобными поражениями кожи лица // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2014. – № 2. – С. 96–101.

7. Сулим А. Г. Празиквантел у лікуванні хворих на розацеа, демодекоз та періоральний дерматит // Вісн. Сумського держ. ун-ту. Серія Медицина. – 2010. – № 1. – С. 158–161.

8. Groshoviy T. A., Marcenjuk V. P., Kucherenko L. I. et al. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.

9. Кучина Л. К., Гладышев В. В., Кечин И. Л., Пухальская И. А. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиторий // Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 18 (189), Вып. 27. – С. 234–237.

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

Надійшла до редакції 16 жовтня 2016 року.

Д. М. Романіна ¹, И. И. Бердей ², В. В. Гладышев ¹, А. П. Лисянская ²

¹ Запорожский государственный медицинский университет

² ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ПРАЗИКВАНТЕЛА ИЗ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Ключевые слова: празиквантел, суппозитории, поверхностно-активные вещества, высвобождение

АННОТАЦИЯ

Акнеподобные дерматозы остаются одной из актуальнейших проблем дерматологии. Празиквантел – вещество, проявляющее антипаразитарный эффект в отношении трематод, цестод. Отечественные исследователи выявили наличие у празиквантела антидемодекозного эффекта. Использование мягких лекарственных форм для ректального применения с празиквантелом позволит повысить его эффективность и минимизировать риски возникновения нежелательных побочных реакций со стороны организма пациента.

На кафедре технологии лекарств Запорожского медицинского университета проводят исследования по разработке состава и технологии ректальной лекарственной формы празиквантела для терапии акнеподобных дерматозов, осложненных демодекозом. В результате биофармацевтических исследований установлено, что оптимальное высвобождение празиквантела из ректальных суппозиторий обеспечивает комбинация вспомогательных веществ – основы-носителя (жир кондитерский – 60%, парафин – 10%, масло какао – 30%) и поверхностно-активных веществ (моноглицеридов дистиллированных).

Целью настоящей работы является научное обоснование концентрации моноглицеридов дистиллированных в ректальной лекарственной форме празиквантела.

Исследования проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. В качестве параметра оптимизации избрали высвобождение празиквантела из суппозиторий как первый этап определения биологической доступности, которое определяли методом равновесного диализа по Кривчинскому при температуре $37 \pm 0,5$ °С через целлофановую мембрану «Купро-

фан» на станции с диффузионными ячейками Франца. Диализной средой с учетом растворимости празиквантела был выбран спирт этиловый. Концентрацию празиквантела, высвободившегося из суппозитория ректальных через 30 минут, устанавливали спектрофотометрически.

В результате проведенного биофармацевтического изучения суппозитория с празиквантелом установлено, что концентрация поверхностно-активных веществ (моноглицеридов дистиллированных) статистически значимо влияет на его высвобождение из этой ректальной лекарственной формы. Установлено, что 0,5%-я концентрация моноглицеридов дистиллированных обеспечивает оптимальный уровень высвобождения празиквантела из ректальных суппозитория.

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

¹Zaporizhzhia State Medical University

²SHEI «Horbachevsky Ternopil State Medical University Ministry of Health of Ukraine»

STUDY OF INFLUENCE OF THE SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES
CONCENTRATION ON RELEASING OF PRAZIQUANTEL FROM THE RECTAL
SUPPOSITORY

Key words: praziquantel, suppository, surface-active substance, releasing

А Б С Т Р А К Т

Acne dermatosis (rosacea, perioral dermatitis, seborrheic dermatitis etc.) are one of the most actual problem in dermatology. Praziquantel is an antiparasitic medication effective towards trematodes, cestodes. Investigations developed by domestic scientists revealed antidemodiosis activity of praziquantel. Use of semisolid dosage forms for rectal administration will allow to increase its efficacy and minimize the risks of adverse reactions.

On the department of technology of medications Zaporizhzhia State Medical University research of development of praziquantel rectal dosage form for therapy of acne dermatosis, complicated with demodiosis, and its technology is carried out. As a result of biopharmaceutical investigations it was determined that combination of excipients – the base (confectionary fat 60%, 10% paraffin, 30% cocoa butter) and surfactant (distilled monoglycerides) provides with the optimal praziquantel releasing.

The aim of this work is study of excipient using in manufacturing of suppository (bases and surfactants) influence on the biopharmaceutical characteristics of praziquantel rectal dosage form.

Investigation was carried out by the one-factors dispersive analysis with repeated observations. By way of a parameter of optimization praziquantel releasing was chosen as the first step of bioavailability investigation. Praziquantel releasing from suppository was studied by the equilibrium dialysis by Kravchinsky's method at temperature $37 \pm 0,5$ °C through a cellophane semipermeable membrane «Kuprofan» film using Franz diffusion cell apparatus. Ethyl alcohol was chosen as a dialysis medium considering the solubility of praziquantel. Concentration of released praziquantel after 30 minutes of the dialysis was determined by spectrophotometric analysis.

As a result of biopharmaceutical investigation of praziquantel suppositories it was determined that surface-active substances (distilled monoglycerides) concentration has a statistically significant influence on its releasing from rectal dosage form. It was ascertained that 0,5% concentration of distilled monoglycerides provides with the optimal releasing of praziquantel from rectal suppositories.

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