

В.В. Гладышев¹, Г.К. Кучина², Б.С. Бурлака¹, И.А. Бирюк¹, М.Ю. Григорьева³

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОСНОВЫ-НОСИТЕЛЯ НА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАЗАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДИЛТИАЗЕМА

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств в Днепропетровской области,

³Запорожский областной центр сердечно-сосудистых заболеваний

Ключевые слова: дилтиазем, мази назальные, основы-носители, высвобождаемость.

Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение дилтиазема из интраназальных мазей. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость дилтиазема из интраназальных мазей обеспечивает носитель на основе метилцеллюлозного глицерогеля. Второе место по интенсивности высвобождаемости дилтиазема принадлежит эмульсионной основе.

Вивчення впливу основи-носія на біофармацевтичні властивості назальної лікарської форми ділтіазему

В.В. Гладышев, Г.К. Кучина, Б.С. Бурлака, И.А. Бирюк, М.Ю. Григор'єва

Установлено, що вид основи-носія впливає на вивільнення ділтіазему з інтраназальних мазей. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення ділтіазему з інтраназальних мазей забезпечує носій на основі метилцелюлозного глицерогелю. Друге місце за інтенсивністю вивільнення ділтіазему належить емульсійній основі.

Ключові слова: ділтіазем, мазі назальні, основи-носії, вивільнення.

Study of basis-transmitter influence on biopharmaceutical properties of diltiazem nasal dosage form

V.V. Gladyshev, G.K. Kuchina, B.S. Burlaka, I.A. Biryuk, M.Yu. Grigorieva

It is set that the type of basis-transmitter has an influence on release of diltiazem from intranasal ointments. Variance analysis of researches results showed that transmitter on the basis of methylcellulose glycerogel provides optimal diltiazem release from intranasal ointments. The second place on intensity of diltiazem release belongs to emulsive basis.

Key words: diltiazem, intranasal ointments, bases-transmitters, release.

В настоящее время для кардиологов Украины доступна информация о результатах широкомасштабных многоцентровых рандомизированных исследований, которые позволяют объективно судить о том, какие препараты достоверно улучшают качество жизни и прогноз заболевания. Это дает возможность выбора и применения в клинической практике лекарственных средств с доказанной клинической эффективностью [1]. Одним из таких препаратов является дилтиазем, относящийся к кардиоселективным блокаторам кальциевых каналов (БКК). Хотя его гипотензивная активность и менее выражена, чем у вазоселективных БКК – дигидропиридиновых производных, дилтиазем может снижать сократимость миокарда (отрицательный инотропный эффект), снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС) (отрицательный хронотропный эффект) и замедлять предсердно-желудочковую проводимость (отрицательный дромотропный эффект) [2,3]. Кроме того, препарат имеет антиишемический, легкий антиаритмический эффекты, способствует уменьшению гипертрофии миокарда, показан при сочетании артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). В настоящее время дилтиазем можно считать единственным средством фармакотерапии инфаркта миокарда (ИМ) без зубца Q с доказанной эффективностью в отношении вторичной профилактики распространения зоны инфаркта в ранние сроки и возникновения повторного ИМ в поздние сроки [4–8].

На отечественном фармакотерапевтическом рынке Украины дилтиазем представлен в форме таблеток и ретард-таблеток импортного («Дилтиазем» 90 мг – «Alkaloid», Македония; «Диакордин» 60 мг, 90 и 120 мг ретард – «Zentiva», Чехия; «Дилтиазем Ланнахер» 90 мг и 180 мг ретард – «Lannacher Heilmittel», Австрия; «Кардил» 60 мг – «ORION», Финляндия) и отечественного происхождения («Дилтиазем» 0,06 г – ОАО «Лубныфарм»; «Дилтиазем Ретард-Дарница» 120 мг – ЗАО «Дарница»; «Дилтиазем Ретард» 0,09 – концерн «Стиробиофарм») [9].

Также в мировой медицинской практике используют капсулы дилтиазема пролонгированного действия: Алтиазем РР 180 мг (Германия); Дилей Тиазим 90 мг (Египет); Дилтиазем Никомед 120, 180, 240 мг (Норвегия); Дильрен 300 мг (Франция); Тиакем 200, 300 мг (Франция); Етизем 90, 120, 180 мг (Франция). В Украине и странах Таможенного Союза эти препараты не зарегистрированы [10,11].

Известно, что при пероральном введении множество биологически активных веществ инактивируются ферментами желудочно-кишечного тракта, даже при использовании липосом, которые защищают субстанцию от разрушения ферментами. Сохраняется проблема химической модификации лекарственного вещества при прохождении через печень (феномен «первого прохождения через печень») [12].

Достаточно часто специалисты сталкиваются с изменениями фармакокинетики лекарственных веществ, связанными

ми с возрастными особенностями. В частности, нарушение всасывания происходит на фоне уменьшения всасывающей поверхности, мезентериального кровотока, повышения рН желудочного содержимого, изменения моторики желудочно-кишечного тракта [13].

Эти недостатки возможно оптимизировать путем использования альтернативного трансмукозного пути введения амлодипина, в частности интраназального, с использованием соответствующих мягких лекарственных форм.

Важным преимуществом интраназального применения лекарственных веществ является наличие центрального действия (за счет того, что оболочки обонятельных нервов лишены гематоэнцефалического барьера, и субстанция из полости носа сразу же поступает в головной мозг, высокая биодоступность, отсутствие эффекта первого прохождения через печень и связанных с этим неблагоприятных реакций, удобство и легкость применения, которое приводит к улучшению комплаентности пациентов, скорость развития системного эффекта [14,15]. При интраназальном введении скорость развития терапевтического эффекта соизмерима с инъекционным путем введения. Системный эффект при интраназальном применении развивается уже через 5–10 мин после применения [16,17].

Для интраназального введения целесообразно использовать мягкие лекарственные формы (мази, кремы, гели),

обеспечивающие необходимую скорость диффузии лекарственного вещества через полость носа и удобные в применении [18,19].

Исходя из биофармацевтических концепций, создание новых мягких лекарственных средств для интраназального применения невозможно без учета фармацевтических факторов, влияющих на степень и скорость высвобождения лекарственных веществ, а также их биодоступности [20–22]. Одним из основных факторов при этом является вид основы-носителя. Благодаря оптимальному выбору основы можно в значительной степени управлять уровнем терапевтического эффекта. Поэтому первоочередной задачей при разработке интраназальной формы дилтиазема является научное обоснование вида основы-носителя.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Биофармацевтическое обоснование основы-носителя интраназальной мягкой лекарственной формы дилтиазема.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве носителей для разрабатываемой мягкой интраназальной формы дилтиазема изучены гидрофильные, липофильные и эмульсионные мазевые основы, широко применяемые в производстве мазей, описанные в специализированной литературе и не вызывающие аллергических и сенсибилизирующих проявлений после нанесения [23,24]. Состав композиций представлен в *таблице 1*.

Таблица 1

Состав интраназальных мазевых композиций с дилтиаземом

Компоненты	Основы-носители (№№)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Дилтиазем	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Натрий-КМЦ	2									
Глицерин	10	7,5				15		15	5	5
Твин 80	1			2,5	2	2				
Метилцеллюлоза		5								
Пропиленгликоль		7,5		40						
Полиэтиленоксид 400			35	15						
Полиэтиленоксид 1500			60	10						
Проксанол 268				20						
Масло подсолнечное					15			15	15	
Моноглицериды дистиллированные					4	8		5		
Эмульгатор №1					7,5			5		
Масло вазелиновое						20				
Воск эмульсионный						6				
Вазелин							25			
Ланолин							60			
Парафин							10			
Воск пчелиный								3		
Моностеарат глицерина									5	
Олеат-ПЭГ-400									5	
Стеарат- ПЭГ-400									5	
Эстер П									3	
Карбопол 940										0,75
Р-р натрия гидроксида 10%										0,5
Вода очищенная	100	100		100	100	100		100	100	100



Таблица 2

**Матрица планирования и результаты определения высвобождения дилтиазема (%)
из мазевых носителей назальной лекарственной формы (интервал 30 минут)**

№	Вид основы в соответствии с табл. 1 (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
		1	2	3		
1	2	51,8	47,1	47,1	146	48,7
2	3	10,5	11	11	32,5	10,8
3	4	10,5	10	10	30,5	10,2
4	5	39,5	40	40	119,5	39,8
5	6	42,5	42	42,5	127	42,3
6	7	4,7	5	5	14,7	4,9
7	8	38	38,5	38,5	115	38,3
8	9	38,5	38,5	38	115	38,3
Сумма					700,2	

Таблица 3

**Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения дилтиазема
из назальных мазевых основ (интервал 30 минут)**

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эксп.}	F _{табл.}
Вид основы	7	6364,27	909,18	918,36	2,65
Ошибка	16	15,79	0,99		
Общая сумма	23	6380,06			

Для всех полученных в одинаковых условиях мазевых композиций устанавливали показатели термо- и коллоидной стабильности по ГОСТ 29188.3. Определено, что композиции по прописям №1 и №10 не выдерживают испытания и расслаиваются с разжижением структуры и выпадением осадка в виде белой творожистой массы. Это указывает на вероятное взаимодействие дилтиазема с натрий-карбоксиметилцеллюлозой и карбомером. Во всех остальных исследованных композициях расслоения в условиях повышенной температуры и центрифугирования не отмечены.

Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для интраназальной мягкой лекарственной формы дилтиазема проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [25].

Для обладающих коллоидной и термостабильностью композиций №2–9 устанавливали высвобождаемость дилтиазема – первый этап определения биологической доступности. Высвобождение дилтиазема из 5% назальных мазей изучали методом равновесного диализа по Крувчиньскому [26] при температуре 32±0,5°C через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» на многопозиционной станции с диффузионными ячейками Франца (PermeGear, Inc., США). В качестве диализной среды с учетом растворимости дилтиазема использовали воду очищенную. Концентрацию высвободившегося через 30 минут дилтиазема устанавливали спектрофотометрически [27].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 2 приведены матрица планирования и результаты определения концентрации дилтиазема в диализатах (номера соответствуют составу композиций, приведенных в табл. 1).

В табл. 3 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, природа изученных мазевых основ-носителей оказывает значимое ($F_{\text{эксп.}} > F_{\text{табл.}}$) влияние на высвобождение дилтиазема из приготовленных интраназальных лекарственных форм.

Проведена проверка различия средних значений результатов высвобождения дилтиазема с помощью множественного рангового критерия Дункана [25]. При этом установлено, что по влиянию мазевых основ на интенсивность высвобождения дилтиазема их можно расположить в следующий ряд (номера соответствуют составам основ-носителей, приведенных в табл. 1): 2 > 6 > 5 (8;9) > 3 (4) > 7.

Исходя из полученных данных, для дальнейших исследований отобрана назальная мазь с дилтиаземом на основе метилцеллюлозного глицерогеля следующего состава:

Дилтиазем	5,0
Метилцеллюлоза	5,0
Пропиленгликоль	7,5
Глицерин	7,5
Вода очищенная	До 100,0

Второе место по интенсивности высвобождаемости дилтиазема принадлежит эмульсионной основе.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение дилтиазема из интраназальных мазей.

2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость дилтиазема из интраназальных мазей обеспечивает носитель на основе метилцеллюлозного глицерогеля.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е. К вопросу о классификации инфаркта миокарда / Е. Амосова // Аптека. – 2000. – №231(10). – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/10512>
2. Марциевич С.Ю. Место антагонистов кальция в современной кардиологии / С.Ю. Марциевич // Лечащий Врач. – 2007. – №10. – С. 43–49.
3. Кукес В.Г. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии / В.Г. Кукес, О.Д. Остроумова, А.К. Стародубцев // Consilium medicum. – Фарматека. – 2006 – Т. 8, №11. – С. 21–27.
4. Boden W.E. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / W.E. Boden, H. van Gilst, R.G. Scheldewaert // Eur Heart Jour. – 2007. – Vol. 28. – P. 1598–1609.
5. Амосова Е.Н. Сравнительная оценка влияния дилтиазема и антонола на остаточную ишемию миокарда и толерантность к физической нагрузке у больных, перенесших острый коронарный синдром без зубца Q, по данным длительного наблюдения / Е.Н. Амосова, Е.В. Ходаковская, Е.В. Андреев. // Украинский кардиологический журнал. – 2003. – №3. – С. 29–33.
6. Сравнительная оценка влияния длительной терапии дилтиаземом и β-адреноблокаторами на функциональное состояние левого желудочка у больных, перенесших острый коронарный синдром без зубца Q / Е.Н. Амосова, Е.В. Ходаковская, Ю.В. Руденко [и др.] – Режим доступа: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2006/3/amosova.htm
7. Бичко М.В. Клинічна ефективність дилтіазему у хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з ішемічною хворобою серця / М.В. Бичко // Український кардіологічний журнал. – 2006. – №4. – С. 86–89.
8. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2003. – №41. – P. 159–168.
9. Компендиум 2011 – лекарственные препараты: [в 2 т.] / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.:Морион, 2011. – 2270 с.
10. Тимошик Ю.В. Маркетингові дослідження ринку серцево-судинних засобів на прикладі блокаторів кальцієвих каналів / Ю.В. Тимошик, В.В. Петренко // Фармац. Журн. – 2010. – №1. – С. 15–19.
11. Шаталова О.В. Фармакоэкономические аспекты применения бета-адреноблокаторов и антагонистов кальциевых каналов у больных артериальной гипертензией: дис. ... к. мед. наук: 14.00.25 / Шаталова Ольга Викторовна. – Волгоград, 2004. – 128 с.
12. Гилман А.Г. Клиническая фармакология / А.Г. Гилман. – М.: Практика, 2006. – 434 с.
13. Побочные действия лекарств в пожилом и старческом возрасте / А.П. Викторова, В.И. Мальцев, Е.В. Матвеева [и др.] // Рациональная Фармакотерапия. – 2007. – №3 (04). – С. 42–55.
14. Варнаховская И.П. Лекарственные препараты для интраназального применения / И. П. Варнаховская // Медлайн Экспресс. – 2001. – №15 (137). – С. 16–19.
15. Гуревич К.Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств / К.Г. Гуревич // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С. 23–28.
16. Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування: автореф. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / І.Л. Кечин. – К., 2009. – 41 с.
17. Павх О.І. Розробка складу і технології назальної мазі на основі рослинних настоек та ефірних олій: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / О.І. Павх. – К., 2010. – 23 с.
18. Вспомогательные вещества, используемые в технологии лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) / О.А. Семкина, М.А. Джавахян, Т.А. Левчук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, №9. – С. 45–48.
19. Иванов Л.В. Биофармацевтические исследования, направленные на оптимизацию состава, свойств и пути введения лекарственных препаратов / Л.В. Иванов, И.Н. Орлова // Технология и стандартизация лекарств. – Х.: ИТ «Рирег», 2003. – Т. 2. – С. 558–613.
20. Грецкий В.М. Носители лекарственных веществ в мазях / В.М. Грецкий, Г.В. Цагарейшвили. – Тбилиси: Мецниереба, 1979. – 202 с.
21. Соколова Л.В. Вплив мазевих основ на антимікробні властивості назальних препаратів на основі природних компонентів / Л.В. Соколова, О.І. Павх // Матеріали XIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль, 2009. – С. 204.
22. Николаев Н.П. Технология мазей / Н.П. Николаев – К.: Морион, 1998. – 250 с.
23. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І.М. Перцев, Д.І., Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева – Х.: Золоті сторінки, 2010 – 600 с.
24. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / [Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева Е.Л.]. – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
25. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин, С.М. Махкамов. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
26. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst.przem.pharm. – 1975. – Т. 23, №3. – S. 284–293.
27. Кількісне визначення ділтіазему в субстанції спектрофотометричним методом / Ю.В. Монайкіна, О.О. Тарханова, С.О. Васюк [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – №2 (9). – С. 56–58.

Сведения об авторах:

- Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Кучина Л.К., зам. начальника Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств в Днепропетровской области.
Бурлака Б.С., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Бирюк И.А., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Григорьева М.Ю., зав. отделением функциональной диагностики Запорожского областного центра сердечно-сосудистых заболеваний.

Поступила в редакцию 11.01.2013 г.