

## Біофармацевтичні дослідження мазі фенсукциналу

М.О.Бойко, Є.В.Гладух, С.П.Кустова, Л.Є.Нікішина, І.Г.Губаревич,  
О.І.Черняєва

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України»  
Харків, Україна

Наведено результати біофармацевтичних досліджень вивільнення фенсукциналу з емульсійної маzewої основи методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Обґрунтовано доцільність введення поверхнево-активної речовини — натрію лаурилсульфату до складу мазі фенсукциналу.

**Ключові слова:** біофармацевтичні дослідження, мазь фенсукциналу, метод діалізу, натрію лаурилсульфат.

### ВСТУП

Проведення різноманітних біофармацевтичних досліджень доводить, що терапевтична активність лікарських препаратів у значній мірі залежить від правильного підбору їх компонентів, які впливають на швидкість та повноту вивільнення діючих речовин [7].

У ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського» для лікування уражень шкіри за наявності цукрового діабету розроблено мазеву лікарську форму фенсукциналу. Під час проведених фізико-хімічних, технологічних та токсикологічних досліджень було визначено, що фенсукцинал малорозчинний або практично нерозчинний у воді і більшості фармакологічно прийнятних розчинниках, а також нездатний проходити крізь непошкоджену шкіру [4].

Із літератури відомо, що введення до складу мазей так званих «активаторів всмоктування» або промоторів значно підвищує біодоступність навіть малорозчинних лікарських речовин. Як промотори у відповідних концентраціях використовуються спирти, диметилсульфоксид (ДМСО), пропіленгліколь або поверхнево-ак-

тивні сполуки (натрію лаурилсульфат, твіни, спени) [3, 7].

Фенсукциналу 1% мазь виготовлена на емульсійній основі типу олія/вода, яка має помірну осмотичну активність та максимально відповідає терапевтичній цілі й характеру патології [5]. Враховуючи розчинність фенсукциналу, для покращення його пенетрації нами обрано ДМСО у концентрації 5%, яка достатня лише для повного розчинення активної речовини, але не впливає на її біодоступність [3].

В якості активатора всмоктування та співемульгатора основного загущуючого компонента мазі фенсукциналу емульгатора №1 було запропоновано поверхнево-активну речовину — натрію лаурилсульфат у концентрації 1%. Вибір саме натрію лаурилсульфату базується на отриманих раніше результатах при розробці тесту «Розчинення» для таблетованої лікарської форми фенсукциналу [6].

Метою роботи було вивчити вплив натрію лаурилсульфату на вивільнення фенсукциналу з емульсійної маzewої основи.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були зразки мазі фенсукциналу з натрію лаурилсульфатом (зразок №1) та без нього (зразок №2).

Вивчення кінетики вивільнення фенсукциналу з мазі проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану у фосфатний буферний розчин з рН 5,5 (значення рН шкіри) [2]. Як напівпроникну мембрану використовували целофанову плівку марки В-8079, ГОСТ 7730-89. Діалізатор складається з діалізаційної камери та внутрішнього циліндра, дном якого є напівпроникна мембрана [1].

Наважку досліджуваного зразка (5,0 г) наносили на поверхню мембрани площею 1808 мм<sup>2</sup>. Після чого внутрішній циліндр із зразком мазі поміщали в діалізаційну камеру, в яку

заздалегідь за допомогою циліндра наливали 50 мл фосфатного буферного розчину. Температура термостата діалізаційної камери підтримувалась на рівні  $34 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Проби розчину об'ємом по 5 мл відбирали за допомогою піпетки через рівні проміжки часу (1 год.). Кожний раз після відбору проби об'єм розчину в діалізаційній камері доводили до початкового рівня, додаючи 5 мл фосфатного буферного розчину. Відібрану пробу поміщали в мірну колбу ємкістю 10 мл і доводили об'єм розчину до мітки спиртом етиловим. Концентрацію речовини, що перейшла в розчин, визначали спектрофотометричним методом (ДФ України, 2.2.25) [2]. Оптичну густина вимірювали за довжиною хвилі 243 нм у кюветі з товщиною шару 1 см на спектрофотометрі UV 2450 фірми «Shimadzu».

**Приготування розчину порівняння.** Розчин порівняння з концентрацією 0,02 мг/мл готували із субстанції фенсукциналу. Практична нерозчинність фенсукциналу у воді змусила в якості розчинника спочатку використати етиловий спирт. Розбавлення такого розчину здійснювали за допомогою спирту і буферного розчину так, що в кінцевому розчині їх співвідношення було 1:1. Наважку субстанції фенсукциналу 50 мг поміщали в мірну колбу ємкістю 50 мл, розчиняли в етиловому спирті і доводили об'єм розчину до мітки. 1 мл отриманого розчину поміщали в мірну колбу ємкістю 50 мл, додавали 20 мл спирту, 25 мл буферного розчину і доводили об'єм розчину до мітки спиртом.

Як компенсаційний розчин використовували суміш етилового спирту і буферного розчину 1:1.

Концентрацію фенсукциналу ( $C_i$ ) у г/мл, вивільненого в буферний розчин, розраховували за формулою:

$$C_i = \frac{m_0 \cdot A_i \cdot 1 \cdot 10}{A_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 5}, \quad (1)$$

де:  $m_0$  — маса наважки фенсукциналу, що взяли для приготування розчину порівняння, г;

$A_0$  — оптична густина розчину порівняння;

$A_i$  — оптична густина досліджуваного розчину;

1, 5 — об'єми розчинів, виміряні піпетками, мл;

10, 50, 50 — об'єми розчинів, виміряні за допомогою мірних колб, мл.

Кількість вивільненого фенсукциналу ( $X_1$ ), що перейшла в діалізат (%), розраховували за формулою:

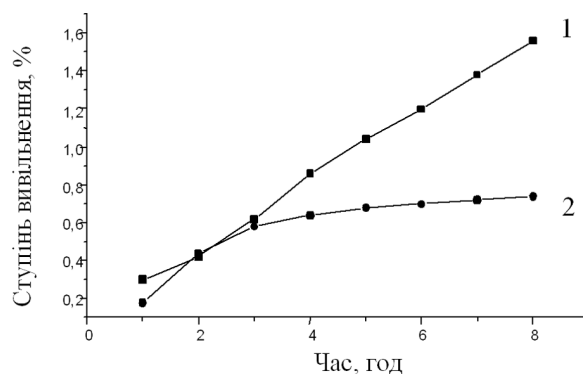


Рис. 1. Криві вивільнення фенсукциналу з мазі: 1 — зразок №1; 2 — зразок №2.

$$x_i = \frac{C_i \cdot 50 \cdot 100}{m}, \quad (2)$$

де:  $m$  — кількість фенсукциналу в нанесеному на мембрану шарі мазі, г;

50 — об'єм розчину в діалізаційній камері, мл.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виходячи з проведених досліджень, будували графік залежності кількості фенсукциналу, що перейшов у розчин, від часу проведення експерименту (рис. 1). Порівняльні результати аналізу вивільнення фенсукциналу з різних зразків мазі наведені в табл. 1.

Як видно з рис. 1, процес дифузії фенсукциналу з обох зразків мазі в розчин починається вже з 1 год. експерименту. Але зі зразка №1 діюча речовина вивільняється більш активно

ТАБЛИЦЯ 1

Порівняльні результати аналізу вивільнення фенсукциналу з різних зразків мазі,  $\cdot 10^{-5}$

Час, год	Зразок №1		Зразок №2	
	Концентрація в діалізаті, г/мл	Загальна кількість в діалізаті, г	Концентрація в діалізаті, г/мл	Загальна кількість в діалізаті, г
1	0,30	15	0,18	9
2	0,42	21	0,44	22
3	0,62	31	0,58	29
4	0,86	43	0,64	32
5	1,04	52	0,68	34
6	1,20	60	0,70	35
7	1,38	69	0,72	36
8	1,56	78	0,74	37

та рівномірно протягом усіх 8 год. експерименту. Загалом у розчин переходить  $78 \cdot 10^{-5}$  г фенсукцинала, що становить 1,56% від його кількості в наважці.

У той же час зразок мазі №2 продемонстрував більш повільну динаміку вивільнення фенсукцинала. Зростання кількості субстанції в розчині спостерігалось лише до 4 год. експерименту, після чого процес діалізу уповільнювався. Усього на 8 год. в розчин переходить  $37 \cdot 10^{-5}$  г фенсукцинала, що в 2 рази менше порівняно зі зразком мазі №1.

Під час біофармацевтичних досліджень обох зразків мазі фенсукцинала (№1 та №2) відмічалось вивільнення фенсукцинала в незначній кількості, що обґрунтовується малою його розчинністю і низькою здатністю проходити крізь напівпроникну мембрану в буферний розчин.

Таким чином, проведені дослідження довели доцільність введення до складу мазі фенсукцинала поверхнево-активної речовини натрію лаурилсульфату, яка забезпечує кращу біодоступність основної діючої речовини.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено вивчення біологічної доступності фенсукцинала зі зразків мазі з різним вмістом натрію лаурилсульфату методом діалізу через напівпроникну мембрану.

2. Встановлено, що наявність у складі мазі 1% натрію лаурилсульфату в 2 рази прискорює швидкість вивільнення фенсукцинала з основи.

3. На підставі проведених біофармацевтичних досліджень обґрунтовано доцільність застосування поверхнево-активної речовини натрію лаурилсульфату у складі мазі фенсукцинала.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гриценко В.І. Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження м'якої лікарської форми з мелоксикамом / В.І.Гриценко, В.О.Грудько, О.О.Коломієць // Вісник фармації. – 2007. – №2 (50). – С. 29-32.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Кравченко, І.А. Физико-химические основы усиления трансдермального введения препаратов / И.А.Кравченко, С.А.Андронати, В.Б.Ларионов. – Одесса: Астропринт, 2002. – 224 с.

4. Пат. 27795 UA, МПК (2006) А61К 9/06, А61К 9/107. Засіб для місцевого застосування, що проявляє протизапальну активність / Ю.І.Караченцев, С.П.Кустова, М.О.Бойко [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України (UA). – №u200708504; Заявл. 24.07.07; Опубл. 12.11.07; Бюл. №18. – 6 с.
5. Перцев И.М. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / И.М.Перцев, А.М.Котенко, О.В.Чуешов, Е.Л.Халеева; под ред. И.М.Перцева. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 288 с.
6. Розробка м'якої лікарської форми фенсукцинала для лікування виразкових уражень ступні за наявності цукрового діабету (доклінічне вивчення): звіт про НДР (заключ.): АМН. 01.05 / ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського» АМН України; кер. В.В.Полторак; викон.: С.П.Кустова [та ін.]. – Х., 2007. – 103 с. – №ДР 0105U000980. – Інв. №0208U002478.
7. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: учебник для слушателей институтов, факультетов повышения квалификации специалистов фармации. В 2 т. Т.2. / Под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. – Х.: Изд-во НФаУ, 1999. – 448 с.

**М.А.Бойко, Е.В.Гладух, С.П.Кустова, Л.Е.Никишина, И.Г.Губаревич, Е.И.Черняева.**  
**Биофармацевтические исследования мази фенсукцинала. Харьков, Украина.**

**Ключевые слова:** биофармацевтические исследования, мазь фенсукцинала, метод диализа, натрия лаурилсульфат.

*Приведены результаты биофармацевтических исследований по высвобождению фенсукцинала из эмульсионной мазевой основы методом диализа через полупроницаемую мембрану. Обоснована целесообразность введения поверхностно-активного вещества натрия лаурилсульфата в состав мази фенсукцинала.*

**М.А.Boyko, E.V.Gladukh, S.P.Kustova, L.E.Nikishina, I.G.Gubarevich, E.I.Chernyayeva.**  
**Biopharmaceutical researches of phensuccinal ointment. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** biopharmaceutical researches, phensuccinal ointment, dialysis method, sodium lauryl sulfate.

*The results of biopharmaceutical researches of phensuccinal release from the emulsive ointment base by the dialysis method through the semi-permeable membrane have been given. The expediency of presence of the sodium lauryl sulfate in the phensuccinal ointment composition has been grounded.*

*Надійшла до редакції 11.06.2010 р.*