

Фармакологічні дослідження супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань

О.С.Кухтенко, Н.О.Ніколайчук, О.А.Рубан, В.В.Гнатюк

Національний фармацевтичний університет
Харків, Україна

Проведені фармакологічні дослідження супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань. За результатами виконаних експериментів визначено оптимальні концентрації декспантенолу та троксерутину в складі супозиторіїв. Доведено, що розроблений препарат має виражену репаративну та антиексудативну активність.

Ключові слова: фармакологічні дослідження, скринінг, репаративна активність, експеримент.

ВСТУП

Широке розповсюдження проктологічних захворювань, постійне зростання їх кількості та високий ризик розвитку небезпечних ускладнень зумовлюють важливість й актуальність проблеми створення нових високоефективних лікарських препаратів для лікування захворювань прямої кишки [3, 13].

За даними медичної статистики, провідне місце серед усіх проктологічних хвороб займають такі захворювання, як геморої, проктит, коліти, анальна тріщина [7, 10].

Лікарські засоби, зареєстровані на території України [5, 9], мають односпрямовану фармакотерапевтичну дію, яка зводиться до симптоматичної терапії, не впливають на основні ланки патогенезу запалення та репаративних процесів, стан та функцію слизової оболонки, а лише тимчасово поліпшують самопочуття. Тому своєчасним питанням стала розробка науково обґрунтованого складу та технології супозиторіїв комплексної дії під умовною назвою «Проктопантезин» для застосування в проктології. Впровадження у виробництво препарату комплексної дії дозволить підвищити ефектив-

ність лікування проктологічних захворювань та розширити асортимент вітчизняних препаратів для застосування в проктології.

Враховуючи складний етіопатогенез проктологічних захворювань [12, 14], ми вважали за доцільне розробити препарат комбінованої дії з репаративною, протизапальною, місцевоанестезуючою та антисептичною активністю. Вибір діючих та допоміжних речовин, які б ефективно впливали на перебіг захворювання, став одним з першочергових питань при розробці лікарського засобу. В якості діючих речовин використовували декспантенол, троксерутин, анестезин та мірамістин.

Метою роботи стало визначення оптимальної концентрації декспантенолу та троксерутину в складі комплексних супозиторіїв «Проктопантезин» на підставі дослідження репаративної та антиексудативної активності препарату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вибір оптимальної концентрації декспантенолу проводили шляхом визначення репаративної активності на моделі інфікованих лінійних різаних ран у щурів. Оцінку репаративної активності виконували за допомогою ранотензіометрії. Ця модель дозволяє за короткий строк оцінити вплив засобу на швидкість формування і дозрівання грануляційної тканини [6].

Експеримент виконували на 80 нелінійних щурах різної статі масою 200-220 г. В експерименті використовували 8 груп тварин: одна — контрольна, сім — експериментальні. Концентрацію декспантенолу в зразках варіювали в діапазоні від 0 до 0,2 г на супозиторій масою 2,00 г. В якості основи використовували гідрофільну поліетиленоксидну супозиторну основу (суміш макроголів 1500 та 400). Зразки 1-6 містили крім декспантенолу у своєму складі мірамістин, анестезин та троксерутин. На вис-

ТАБЛИЦЯ 1

Склад досліджуваних зразків, г

Інгредієнти*	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3	Зразок №4	Зразок №5	Зразок №6	Зразок №7
Троксерутин	0,010	0,020	0,030	0,040	0,050	–	0,040
Анестезин	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	–
Декспантенол	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	–
Мірамістин	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	–
ПЕО-400	0,086	0,085	0,084	0,083	0,082	0,087	0,093
ПЕО-1500	1,624	1,605	1,586	1,567	1,548	1,643	1,767
Твін-80	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060
Вода	0,010	0,020	0,030	0,040	0,050	–	0,040

Примітка: * – склад наведений на 1 супозиторій масою 2,00 г.

триженій ділянці спини розміром 6 см² під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) тваринам робили лінійний розріз довжиною 50 мм. На рану на відстані 10 мм один від одного накладали шви та обробляли їх 5% розчином йоду. Інфіковану рану моделювали з використанням штаму *P.aeruginosa* ATCC-27853 у дозі 1,02x10⁸ м.т./мл. Репаративну активність розраховували за формулою 1:

$$A_p = (M_d \cdot 100\% / M_k) - 100\%, (1)$$

де: A_p – репаративна активність, %;

M_d – міцність шва рани при розриві в дослідній групі;

M_k – міцність шва рани при розриві в контрольній групі.

Визначення оптимальної концентрації троксерутину проводили з урахуванням його протизапальної активності на моделі гострого карагенінового запалення з визначенням антиексудативної активності [15]. Досліди проводили на 80 білих нелінійних щурах масою 200-220 г різної статі. Тварин розподіляли на 8 груп (по 10 щурів). Кожній групі тварин (окрім контрольної) за годину до введення субплантарно карагеніну наносили на шкіру стопи розм'якшені зразки супозиторіїв з різним вмістом троксерутину (табл. 1). Антиексудативну активність розраховували за формулою 2:

$$A = (P_k - P_d / P_k) \cdot 100\%, (2)$$

де: A – антиексудативна активність, %;

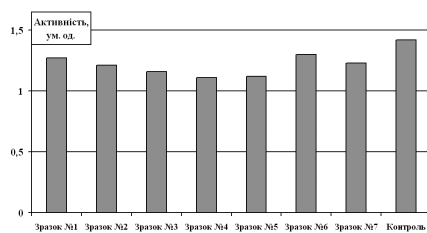


Рис. 1. Приріст об'єму стопи після введення карагеніну (ум.од.).

Пд – приріст стопи в дослідній групі;

Пк – приріст стопи в контрольній групі.

Отримані результати обробляли статистично з використанням t критерію Стьюдента. [11].

Отримані результати наведені на рис. 1 та 2.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних з визначення репаративної активності (табл. 2) показав, що зростання репаративної активності відбувається поступово зі збільшенням дози декспантенолу в препараті від 0 до 0,1 г. При концентрації діючої речовини 0,1 г репаративна активність набуває максимального значення і на 5 добу дослідження підвищує міцність післяопераційного рубця на 73,3% порівняно з контролем. Подальше збільшення концентрації декспантенолу не призводить до суттєвого підвищення репаративної активності (лише на 1,1% для дози 0,14 г). Така залежність спостерігається і на 7 добу дослідження.

Результати експерименту також свідчать, що анестезин, троксерутин та мірамістин підсилюють репаративну активність декспантенолу (зразки №1 та №7). Аплікації супозиторіїв, що містять усі діючі речовини, підвищують міцність післяопераційного рубця інфікованої рани в середньому на 5-9% у порівнянні зі зразком, що містить лише декспантенол.

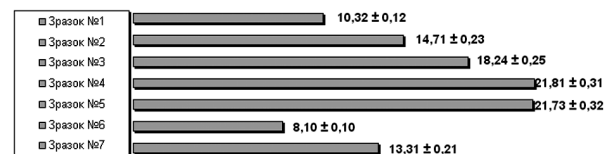


Рис. 2. Антиексудативна активність досліджуваних зразків.

ТАБЛИЦЯ 2

Вплив супозиторіїв на міцність післяопераційного рубця інфікованих ран

Об'єкт дослідження	5 доба		7 доба	
	Міцність рубця, ум.од.	Репаративна активність, %	Міцність рубця, ум.од.	Репаративна активність, %
Зразок з декспантенолом 0,02 г	212,5±14,6	18,1	439,0±19,1	29,1
Зразок з декспантенолом 0,05 г	250,5±16,3	39,2	538,0±20,9	58,3
Зразок з декспантенолом 0,10 г	312,6±24,2	73,3	630,4±26,3	85,3
Зразок з декспантенолом 0,14 г	313,7±23,4	74,4	631,5±25,7	85,7
Зразок з декспантенолом 0,20 г	311,9±26,7	73,1	628,7±24,9	84,9
Зразок без декспантенолу	182,4±10,2	1,2	348,5±19,0	2,5
Зразок з декспантенолом 0,02 г без інших діючих речовин	203,8±11,5	13,2	409,4±19,2	20,4
Контрольна патологія	180,4±11,0	-	340,2±18,8	-

Примітка: $p < 0,05$ відносно контролю.

Таким чином, за результатами виконаних досліджень вирішено вводити декспантенол до складу супозиторіїв у дозі 0,1 г.

Результати експерименту з визначення антиексудативної активності супозиторіїв з використанням різних доз троксерутину показав, що всі досліджені супозиторії виявляють певну антиексудативну активність. Досліджуваний зразок, який не містить троксерутину, проявляє антиексудативну активність на рівні 8,1% у порівнянні з контролем. Додавання троксерутину призводить до поступового збільшення антиексудативної активності. Максимальний ефект (21,8%) проявив зразок №4, який окрім усіх діючих речовин містить троксерутин у дозі 0,04 г на супозиторій масою 2,0 г. Подальше збільшення дози троксерутину не призводить до підвищення антиексудативного ефекту. Аналіз активності зразків №4, №6 та №7 показує, що антиексудативний ефект зразка №4 зумовлений сумою ефектів троксерутину та інших діючих речовин.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що оптимальною дозою троксерутину на супозиторій масою 2,0 г є 0,04 г.

ВИСНОВКИ

1. Фармакологічними дослідженнями доведено наявність репаративної та антиексудативної активності в супозиторіїв «Проктопантезин» при використанні в якості діючих речовин декспантенолу та троксерутину.

2. Показано, що оптимальна концентрація декспантенолу в складі препарату складає 0,1 г, а троксерутину — 0,04 г на супозиторій масою 2,0 г.

3. Встановлено, що наявність у складі препарату комплексу діючих речовин підвищує репаративну та антиексудативну активність, що

свідчить про потенціювання дії кожної з речовин супутніми діючими речовинами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вовк Е.И. Рациональная фармакотерапия — фактор успешного лечения геморроя / Е.И.Вовк // РМЖ. — 2002. — Т.10, №2. — С. 73-77.
2. Грудько В.А. Розробка методики кількісного визначення троксерутину в мазі для лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок / В.А.Грузько, Г.В.Загорій, В.І.Чуєшов // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя, 2004. — Вип.12, Т.3. — С. 37-42.
3. Давыдов М.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность) / М.Н.Давыдов, Е.Н.Аксель. — М., 2002. — 45 с.
4. Капуллер Л.Л. Геморрой: патогенез, клиника, лечение / Л.Л.Капуллер, В.Л.Ривкин. — М.: Медицина, 1976. — 276 с.
5. Компендиум — лекарственные препараты 2005 / Под. ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2005. — 1920 с.
6. Коньков Д.Г. Дослідження репаративної активності вінборонової мазі за показниками тензіометрії в експерименті / Д.Г.Коньков // Медицина сьогодні та завтра. — 2004. — №4. — С. 93-95.
7. Кухтенко А.С. Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов для лечения проктологических заболеваний / А.С.Кухтенко, Е.А.Рубан // Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії: Тез. доп. Всеукр. наук.-практ. семінару. — Х.: НФаУ, 2004. — С. 129-132.
8. Кухтенко О.С. Обґрунтування складу основи супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань / О.С.Кухтенко, О.А.Рубан, В.І.Чуєшов // Вісник фармації. — 2005. — №3 (43). — С. 38-41.
9. Лекарственные препараты Украины / Под ред. В.П.Черних, И.А.Зупанца. — Х.: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2005. — 512 с.

10. Ривкин В.Л. Геморрой / В.Л.Ривкин, Л.Л. Капулер. — М.: Медицина, 1994. — 175 с.
11. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной патологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. — М., 2000. — 133 с.
12. Серов В.В. Воспаление / В.В.Серов, В.С.Пауков. — М.: Медицина, 1995. — С. 10-121.
13. Тищук Е.А. Если я заболею / Е.А.Тищук. — М.: ЭКСМО, 2004. — С. 12-16.
14. Шехтер А.Б. Соединительная ткань, регенерация и склероз / А.Б.Шехтер // Репаративные процессы и методы их стимуляции. — М.: Медицина, 1981. — С. 4-8.
15. Яковлева Л.В. Скрининговое изучение противовоспалительной активности различных композиций экспериментальной мази «Мирамеф» / Л.В.Яковлева, Ю.В.Федорчук // Лекарства — человеку. — X., 2002. — Т.ХVІІ, №2. — С. 124-127.

А.С.Кухтенко, Н.А.Николайчук, Е.А.Рубан, В.В.Гнатюк. Фармакологические исследования суппозиториев для лечения проктологических заболеваний. Харьков, Украина.

Ключевые слова: фармакологические исследования, скрининг, репаративная активность, эксперимент.

Проведены фармакологические исследования суппозиториев для лечения проктологических заболеваний. По результатам проведенных экспериментов определена оптимальная концентрация декспантенола и троксерутина в составе суппозиториев. Доказано, что разработанный препарат имеет выраженную репаративную и антиэкссудативную активность.

O.S.Kukhtenko, N.O.Nikolaychuk, O.A.Ruban, V.V.Gnatyuk. Pharmacological researches of suppositories for proctologic diseases cure. Kharkiv, Ukraine.

Key words: pharmacological researches, screening, reparative activity, experiment.

There were performed pharmacological researches of suppositories for proctologic diseases cure. Optimal concentrations of dexpanthenol and troxerutin in suppository composition were determined as a result of series of experiments. It was proved, that the developed remedy has manifested reparative and antiexsudative activity.

Надійшла до редакції 10.05.2010 р.