



А.П. Лисянская, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин

Биофармацевтические исследования интраназальной мягкой лекарственной формы эналаприла малеатом

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: еналаприлу малеат, основа-носії, вивільнення, фармацевтична доступність.

Ключевые слова: эналаприла малеат, основа-носитель, высвобождаемость, фармацевтическая доступность.

Key words: enalapril maleate, base, release, pharmaceutical availability.

Встановлено, що вид основи-носія суттєво впливає на вивільнення еналаприлу малеату з інтраназальних мазей. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення еналаприлу малеату з інтраназальних мазей забезпечує гель на основі проксанолу 268. При проведенні фармакодинамічних досліджень інтраназальної лікарської форми еналаприлу малеату встановлені константа швидкості вивільнення й період напіввивільнення лікарської речовини з гелю, як перший етап визначення його фармацевтичної доступності.

Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение эналаприла малеата из интраназальных мазей. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость эналаприла малеата из интраназальных мазей обеспечивает гель на основе проксанола 268. При проведении фармакодинамических исследований интраназальной лекарственной формы эналаприла малеата установлены константа скорости высвобождения и период полувывысвобождения лекарственного вещества из геля, как первый этап определения его фармацевтической доступности.

It was determined that the kind of base expend a great influence on the releasing of enalapril maleate from the intranasal ointments. Dispersive analysis has shown that the optimum releasing of enalapril maleate from the intranasal ointments was provided by the proxanol 268. At carrying out pharmacodynamics researches intranasal dosage form with enalapril maleate, the constant of liberation speed of and the period of semi-releasing of medicinal substance from gel, as the first stage of definition of its pharmaceutical availability are established.

На современном этапе разработка и внедрение эффективных фармакотерапевтических средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензии и ее цереброваскулярных осложнений, является одной из наиболее актуальных задач отечественной фармацевтической и медицинской науки [1–3].

Препараты-ингибиторы АПФ на протяжении длительного времени используются для терапии эссенциальной и хронической гипертензии. Одним из наиболее изученных лекарственных средств этой фармакологической группы является эналаприла малеат [4,5].

В мировой медицинской практике клинический эффект от воздействия эналаприлата достигается путем приема пероральных лекарственных форм эналаприла малеата (таблетки, капсулы) или внутривенным введением его 0,125% инъекционного раствора. Эффект от применения парентерального раствора развивается значительно быстрее, что делает его чрезвычайно ценным для купирования гипертонических кризов, особенно в случаях затруднений перорального приема препарата. Серьезным недостатком инъекционной формы эналаприлата является широкий спектр возможных побочных явлений после приема, что ограничивает ее применение рамками стационара. При пероральном пути введения эналаприла малеат частично инактивируется ферментами кишечного тракта, к тому же, время достижения клинического эффекта весьма длительно [6,7,8].

Эти недостатки возможно устранить путем использования альтернативного трансмукозного пути введения эналаприла малеата, в частности интраназального с использованием соответствующих мягких лекарственных форм. Кроме того, интраназальное введение антигипертензивных и ангинальных лекарственных веществ способствует ускорению их всасывания и увеличению степени биологической доступности [9].

Для интраназального введения целесообразно использовать мягкие лекарственные формы (мази, кремы, гели), обеспечивающие необходимую скорость диффузии лекарственного вещества через полость носа, удобные в применении [10,11].

Исходя из биофармацевтических концепций, создание новых мягких лекарственных средств для интраназального применения невозможно без учета фармацевтических факторов, влияющих на степень и скорость высвобождения и биодоступности лекарственных веществ [12,13,14]. 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 эналаприла малеата является научное обоснование вида основы-носителя.

Цель работы

Научное обоснование основы-носителя, изучение фармакодинамики и установление параметров фарма-

Таблица 1

Состав интраназальных мазевых композиций с эналаприла малеатом

Компоненты	Основы-носители									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ЭМ	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Натрий КМЦ		2								
Глицерин		10	7,5						15	5
Твин-80		1			2,5	2	2			
МЦ			5							
Пропиленгликоль			7,5		40					
ПЭО 400				38	15					
ПЭО 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	30,0							10		
Ланолин	40,0							50		
Парафин								10		
Воск пчелиный									3	
Моностеарат глицерина										5
Олеат ПЭГ 400										5
Стеарат ПЭГ 400										5
Эстер П										3
Вода очищенная до		100	100		100	100	100		100	100

цевгической доступности эналаприла малеата в интраназальной мягкой лекарственной форме.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для разрабатываемой мягкой интраназальной формы эналаприла малеата изучены мазевые основы, широко применяемые в производстве, описанные в медицинской литературе и не вызывающие аллергических и сенсibiliзирующих проявлений после нанесения [15,16]. Состав композиций представлен в табл. 1.

Исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для интраназальной мягкой лекарственной формы эналаприла малеата проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [17]. Для всех приготовленных композиций устанавливали высвобождаемость эналаприла малеата, как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение эналаприла малеата из мазей изучали методом равновесного диализа проводят методом равновесного диализа по Кривчиньскому [18]

Таблица 2

Матрица планирования и результаты определения концентрации (%) высвободившегося эналаприла малеата из мазевых композиций (интервал 30 минут)

№ композиции	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
% эналаприла малеата	6,06 9,1 7,58	29,1 15,76 24,24	13,64 16,97 15,28	15,76 19,4 17,86	35,15 40 38,88	16,97 10,3 15,76	11,82 14,55 13,44	6,67 9,1 8,88	13,3 16,97 15,88	17,58 19,4 18,92
Сумма	22,74	69,1	45,89	53,02	114,03	43,03	39,81	24,65	46,15	55,9
Общая сумма	514,32									

Таблица 3

Дисперсионный анализ результатов экспериментальных данных по определению высвобождения эналаприла малеата из мазевых основ (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Вид основы-носителя	9	2019,313	224,368	27,628	2,45
Ошибка	20	162,427	8,121		
Общая сумма	29	2181,74			

при температуре 32±0,5°C через целлофановую полупроницаемую мембрану – пленку «Купрофан» по ГОСТ 7730-89 общей площадью 9,8 см². Диализной средой выбран фосфатный буферный раствор с pH=7,2, что соответствует кислотности слизистых оболочек полости носа [19]. Концентрацию высвободившегося через 30 минут эналаприла малеата устанавливали спектрофотометрически [20].

Изучение фармакодинамики эналаприла малеата проводили также методом равновесного диализа. Концентрацию эналаприла малеата устанавливали через 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 и 45 минут от начала диализа. На основании полученных данных рассчитывали константу скорости высвобождения и период полувысвобождения эналаприла малеата из интраназальной лекарственной формы, как основных фармакодинамических параметров [21].

Результаты и их обсуждение

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

При изготовлении интраназальных мазей на гидрофильных (№2, 3) и эмульсионных (№5–7, 9, 10) носителях эналаприла малеат растворяли в воде, мазевой композиции №4 в нагретой смеси полиэтиленоксидов и пропиленгликоля. В гидрофобные основы №1 и №8 его вводили по типу суспензии. В табл. 3 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, природа изученных мазевых основ-носителей оказывают значимое ($F_{эсп.} > F_{табл.}$) влияние на высвобождение эналаприла малеата из приготовленных интраназальных лекарственных форм. Проведена проверка различия средних значений результатов высвобождения эналаприла малеата с помощью множественного рангового критерия Дункана [17]. При этом установлено, что по влиянию мазевых основ на интенсивность высвобождения эналаприла малеата их можно расположить в следующий ряд (номера соответствуют составам композиций, приведенных в табл. 1):

$$5 > 2 > 10(4) > 9(3;6(7)) > 8(1)$$

Исходя из полученных данных, для изучения фармакодинамики эналаприла малеата отобрана мазь по прописи №5:

Эналаприла малеат	2,0
Твин 80	2,5
Пропиленгликоль	40
Полиэтиленоксид 400	15
Полиэтиленоксид 1500	10
Проксанол 268	20
Вода очищенная	До 100

Результаты определения фармакодинамики геля интраназального с эналаприла малеата на основе проксанола приведены на рис. 1.

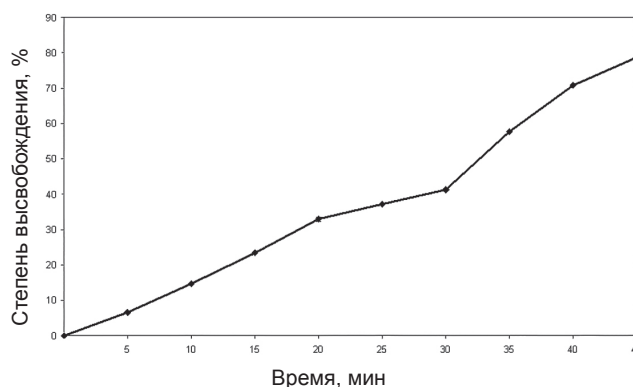


Рис. 1. Динамика высвобождения эналаприла малеата из интраназального геля на основе проксанола.

Полученные данные показывают, что концентрация эналаприла малеата в диализате стремительно и постоянно нарастает на протяжении всего времени эксперимента.

Рассчитанная константа скорости высвобождения эналаприла малеата из геля составляет 0,021 мин⁻¹, а период полувысвобождения – 33 мин.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение эналаприла малеата из интраназальных мазей.
2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость эналаприла малеата из интраназальных мазей обеспечивает гель на основе проксанола 268.
3. При проведении фармакодинамических исследований интраназальной лекарственной формы эналаприла малеата установлены константа скорости высвобождения и период полувысвобождения лекарственного вещества из геля, как первый этап определения его фармацевтической доступности.

Литература

1. Дядык А.И. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий. – Донецк: Норд-Пресс, 2006 – 322 с.
2. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – №6. – С. 30–31.
3. Коваленко В.М. Сердечно-сосудистые и сосудисто-мозговые заболевания: медико-социальные и методологические направления формирования национальной стратегии профилактики и лечения осложнений / В.М. Коваленко // Тези доп. III Міжнар. конгр. «Ліки та життя» – К., 2006. – С. 26.
4. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты / Дзяк Г.В., Ханюков А.А., Люлька Ю.П., Писаревская О.В. // Укр. кард. журнал. – 2009. – №1. – С. 34–39.
5. Кательницкая Л.И. Влияние эналаприла на функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца / Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – №4. – С. 25–29.
6. Павлович А.И. Лечение гипертонической энцефалопатии (гипертонического криза) ингибиторами АПФ энапом / А.И. Павлович, В.Е. Дворников // Клин. фарм. и терапия. – 1995. – №4. – С. 40–41.
7. Применение эналаприлата для купирования гипертонического криза, протекающего с отеком легких / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, К.В. Жукови [и др.] // Укр. кард. журнал. – 2002. – №6. – С. 34–37.
8. Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension / M. Vlcek, A. Bur, C. Woisetschlger [et al.] // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26, №6. – P. 657–662.
9. Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / І.Л. Кечин. – К., 2003. – 41 с.
10. Варпаховская И.П. Лекарственные препараты для интраназального применения / И.П. Варпаховская // Медлайн Экспресс. – 2001. – №15 (137). – С. 16–19.
11. Гуревич К.Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств / К.Г. Гуревич // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С. 23–28.
12. 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.
13. Вспомогательные вещества, используемые в технологии лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) (обзор) / О.А. Семкина, М.А. Джавахян, Т.А. Левчук [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, №9. – С. 45–48.
14. 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. – Харьков: ИТ «РИРЕГ», 2003. – Т. 2. – С. 558–613.
15. Грецкий В.М. Носители лекарственных веществ в мазях / В.М. Грецкий, Г.В. Цагарейшвили – Тбилиси: Мецниереба, 1979. – 202 с.
16. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / [Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халева Е.Л.] – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
17. 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.
18. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst.przem.pharm. – 1975. – Т. 23, №3. – S. 284–293.
19. Пискунов Г.З. Клиническая ринология / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов. – М.: Миклош, 2002. – 400 с.
20. Lokesh B.V.S. New dissolution method for the evaluation of enalapril maleate tablets using 7.2 phosphate buffer in vitro and determination of its content by validated UV spectrophotometric method / B.V.S. Lokesh, Naidu S. Raghava // JASA. – 2007. – №2. – P. 34–37.
21. Гладышев В.В. Разработка технологии и исследование мягких лекарственных форм противомикотического действия с мебетизолом: дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01 / Гладышев Виталий Валентинович – Запорожье, 1987. – 135 с.

Сведения об авторах:

Лисянская А.П., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.
Кечин И.Л., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-1 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Гладышев Виталий Валентинович. 69095, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.
E-mail: gladishevvv@gmail.com
Тел.: (097) 353 91 31