

**БІОФАРМАЦЕВТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ІНТРАНАЗАЛЬНОЇ
М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НІМОДИПІНУ**

Проведено дослідження впливу виду основи-носія на вивільнення німодипіну з інтраназальних мазей. Установлено, що даний фармацевтичний фактор справляє значущий вплив на вивільнення німодипіну. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення німодипіну з інтраназальних мазей забезпечує натрій карбоксиметилцелюлозний гліцерогель.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: німодипін, основа-носіє, вивільнення, фармацевтична доступність.

ВСТУП. Порушення мозкового кровообігу – патології, що мають величезне медико-соціально значення, їх загальновідомим наслідком є зниження якості й тривалості життя в результаті розвитку ішемічного та геморагічного інсультів і їх ускладнень, дисциркуляторної енцефалопатії і под. У зв'язку із цим, дослідження, спрямовані на розробку нових високоефективних лікарських засобів нейропротекторного напрямку, є пріоритетними, про що свідчать відповідні національні програми охорони здоров'я багатьох країн світу, в тому числі України [6, 10, 17].

Патогенез мозкового інсульту, що став на початку ХХІ століття однією з основних причин смертності у світі, сьогодні вивчають в аспекті так званої кальцієвої гіпотези пошкодження нейронів [6]. У зв'язку із цим, особливий інтерес в учених викликають препарати-антагоністи потенціалзалежних кальцієвих каналів, насамперед німодипін. На даний час він є практично єдиним доведеним ефективним церебральним блокатором Ca^{2+} . Історія його застосування в нейрохірургії та неврології нараховує понад 10 років. Німодипін (Німотоп, "Байер Шерінг Фарма") – блокатор кальцієвих каналів, тропний виключно до судин головного мозку. Зв'язуючись із дигідропіридинними рецепторами, розташованими на мембранах нейронів, нейрогліальних клітинах і судинах головного мозку, німотоп модулює проникність кальцієвих каналів. Завдяки цьому препарат впливає і на нейрональну активність, і на мозковий кровообіг. Модулюючи

© І.О. Рогачов, В.В. Гладишев, Б.С. Бурлака, І.Л. Кечин, 2011.

надходження іонів кальцію, головним чином, у нейрони кори головного мозку й гіпокампу, він впливає на нейромедіаторний баланс, захищає нейрони, стабілізує їх функції, усуває вазоспазм і підвищує толерантність до ішемії, нейротоксинів, знижує смертність, пов'язану із субарахноїдальними крововиливами [14, 18].

У сучасній вітчизняній медичній практиці клінічний ефект від впливу німодипіну досягається або шляхом приймання пероральної лікарської форми – таблеток 30 мг імпортного ("Німотоп" – Німеччина, "Bayer"; "Німодипін-Гексал" – Швейцарія, "Sandoz") і вітчизняного походження ("Німодипін" – Борщаговський ХФЗ), або внутрішньовенним введенням 0,02 % розчину німодипіну для інфузій ("Німотоп" – Німеччина, "Bayer") [9].

При пероральному шляху введення німодипін частково інактивується ферментами кишкового тракту та й час досягнення клінічного ефекту досить тривалий [12]. Суттєвий недолік інфузійної форми німодипіну – широкий спектр можливих серйозних побічних явищ після її приймання, що обмежує його внутрішньовенне введення у відділеннях інтенсивної терапії, де є відповідне обладнання й підготовлений персонал [8]. Цей недолік можна оптимізувати шляхом використання альтернативного трансмукозного шляху введення німодипіну, зокрема інтраназального із застосуванням відповідних м'яких лікарських форм.

Важливою перевагою інтраназального застосування лікарських препаратів є наявність центральної дії (за рахунок того, що оболонки нюхових нервів позбавлені гематоенцефалічного бар'єру і субстанція з носової

порожнини відразу ж надходить в головний мозок), висока біодоступність, відсутність ефекту першого проходження через печінку й пов'язаних із цим несприятливих реакцій, зручність і легкість застосування, що сприяє поліпшенню комплаєнтності пацієнтів, швидкість розвитку системного ефекту [3, 20]. При інтраназальному введенні швидкість розвитку терапевтичного ефекту порівнянна з ін'єкційним шляхом введення. Системний ефект при інтраназальному введенні розвивається вже через 5–10 хв після застосування [21, 22].

Для інтраназального введення доцільно використовувати м'які лікарські форми (мазі, креми, гелі), що забезпечують необхідну швидкість дифузії лікарської речовини через порожнину носа й зручні в застосуванні [1, 5].

З огляду на біофармацевтичні концепції, створення нових м'яких лікарських засобів для інтраназального застосування не можливе без урахування фармацевтичних факторів, що впливають на ступінь і швидкість вивільнення лікарських речовин, а також їх біодоступності [2, 7, 13]. Одним з основних факторів при цьому є вид основи-носія. Завдяки опти-

мальному вибору основи можна значною мірою управляти рівнем терапевтичного ефекту. Тому першочерговим завданням при розробці інтраназальної форми німодипіну є наукове обґрунтування виду основи-носія.

Метою даної роботи було біофармацевтичне обґрунтування раціонального складу інтраназальної м'якої лікарської форми німодипіну.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Як носії для розроблюваної м'якої інтраназальної форми німодипіну вивчено мазеві основи, які широко застосовують у виробництві мазей, описані в літературі й не викликають алергічних і сенсibiliзуювальних проявів після нанесення [4, 16]. Склад композицій наведено в таблиці 1. Німодипін в усі носії, крім основи № 7, вводили після попереднього розчинення в поліетиленоксиді 400. В основу № 7 лікарську речовину вносили за типом суспензії.

Дослідження з наукового обґрунтування виду основи-носія для інтраназальної м'якої лікарської форми німодипіну проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [11].

Таблиця 1 – Склад інтраназальних мазевих композицій з німодипіном

Компонент	Основа-носії (№)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Німодипін	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Натрій-КМЦ	2									
Гліцерин	10	7,5				5		5	5	5
Твін 80	1			2,5	2	2				
Метилцелюлоза		5								
Пропіленгліколь		7,5		10						
Поліетиленоксид 400	15	15	40	15	15	15		15	15	15
Поліетиленоксид 1500			55	10						
Проксанол 268				25						
Олія соняшникова					15			15	15	
Моногліцериди дистильовані					4	8		5		
Емульгатор № 1					7,5			5		
Масло вазелінове						20				
Віск емульсійний						6				
Вазелін							10			
Ланолін							45			
Парафін							10			
Віск бджолиний								3		
Моностеарат гліцерину									5	
Олеат-пег-400									5	
Стеарат-ПЕГ-400									5	
Естер П									3	
Карбопол 940										0,75
Розчин натрію гідроксиду 10 %										0,5
Вода, очищена до	100	100		100	100	100		100	100	100

Для всіх приготовлених композицій встановлювали вивільнення німодипіну як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення німодипіну з мазей вивчали методом рівноважного діалізу за [19] при температурі $(32 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ через целофанову напівпроникну мембрану – плівку “Купрофан” за ГОСТ 7730-89 спільною площею $9,8\text{ см}^2$. Діалізічним середовищем, з урахуванням розчинності німодипіну, було обрано спирт етиловий. Концентра-

цію німодипіну, що вивільнився через 15 хв, встановлювали спектрофотометрично [15].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У таблиці 2 наведено матрицю планування і результати визначення концентрації німодипіну в діалізатах (номери відповідають складам композицій, вказаних у таблиці 1).

У таблиці 3 представлено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Таблиця 2 – Матриця планування і результати визначення концентрації (%) німодипіну, що вивільнився з мазевих композицій (інтервал 15 хв)

№ композиції	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
% німодипіну	54,5	34	49,25	45	31	30,7	27	30,5	31,5	44,5
	54	33,5	49	44,5	30,5	30,65	26,5	30	31	45
	54,5	33,5	49	45	30,5	30,6	26,5	30,5	31	45
Сума	163	101	147,25	134,5	92	91,95	80	91	93,5	134,5
Загальна сума	1128,7									

Таблиця 3 – Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних щодо визначення вивільнення німодипіну з мазевих основ (інтервал 15 хв)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{\text{експ.}}$	$F_{\text{табл.}}$
Вид основи-носія	9	2526,25	280,69	4067,97	2,45
Помилка	20	1,38	0,069		
Загальна сума	29	2527,63			

Як свідчать наведені дані, природа вивчених мазевих основ-носіїв справляє значущий ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$) вплив на вивільнення німодипіну з приготовлених інтраназальних лікарських форм. Проведено перевірку розходження середніх значень результатів вивільнення німодипіну за допомогою множинного рангового критерію Дункана [11].

При цьому встановлено, що за впливом мазевих основ на інтенсивність вивільнення німодипіну їх можна розташувати в такий ряд (номери відповідають складам композицій, вказаних у таблиці 1):

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

Як свідчать отримані дані, оптимальне вивільнення німодипіну з мазевих композицій забезпечує натрій карбоксиметилцелюлозний гліцерогель.

ВИСНОВКИ. 1. Установлено, що вид основи-носія впливає на вивільнення німодипіну з інтраназальних мазей.

2. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення німодипіну з інтраназальних мазей забезпечує натрій карбоксиметилцелюлозний гліцерогель.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Варпаховская И. П. Лекарственные препараты для интраназального применения / И. П. Варпаховская // Медлайн Экспресс. – 2001. – № 15 (137). – С. 16–19.
2. 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. – **39**, № 9. – С. 45–48.
3. Гилман А. Г. Клиническая фармакология / А. Г. Гилман. – М.: Практика, 2006. – 434 с.
4. Грецкий В. М. Носители лекарственных веществ в мазях / В. М. Грецкий, Г. В. Цагарейшвили. – Тбилиси: Мецниереба, 1979. – 202 с.

5. Гуревич К. Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств / К. Г. Гуревич // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1. – С. 23–28.

6. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2000. – 328 с.

7. 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 “Рипер”, 2003. – Т. 2. – С. 558–613.

8. Кечин І. Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.28 “Клінічна фармакологія” / І. Л. Кечин. – К., 2003. – 41 с.

9. Компендиум 2008 – лекарственные препараты : [в 2 т.] / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2008. – 2270 с.

10. Мальцева Л. А. Интенсивная терапия ишемического инсульта с позиций доказательной медицины / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко // Укр. журн. экстремальной медицины ім. Г. О. Можаява. – 2005. – 6, № 4. – С. 12–16.

11. 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.

12. Мирный С. П. Показатели гемодинамики и процессов перекисного окисления липидов у больных цереб्रोишемической формой артериальной гипертензии и их динамика при терапии буккальными лекарственными формами нипруцела и нимодипина : 14.01.11 / Мирный Сергей Петрович. – Запорожье, 1999. – 267 с.

13. Павх О. І. Розробка складу і технології назальної мазі на основі рослинних настоек та ефірних олій : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 “Технологія ліків

та організація фармацевтичної справи” / О. І. Павх. – К., 2010. – 23 с.

14. Патологическое обоснование применения блокаторов кальциевых каналов и нейротрофических средств при остром нарушении кровообращения различного генеза / В. И. Черный, Т. В. Островая, Е. В. Черный [и др.] // Укр. журн. экстремальной медицины ім. Г. О. Можаява. – 2005. – 6, № 1(д). – С. 110–113.

15. Розробка та валідація методики кількісного визначення німодипіну в субстанції / Ю. В. Бурлака, О. О. Тарханова, С. О. Васюк [та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 52–54.

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. Bracco D. Vasospasm treatment in intensive care / D. Bracco, R. Chiolero // Rev. Med. Suisse Romande. – 2000. – № 120 (4). – P. 355–362.

18. Hui C. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage / C. Hui, K. P. Lau // Clin. Radiol. – 2005. – 60, № 9. – P. 1030–1036.

19. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst. przem. pharm. – 1975. – 23, № 3. – P. 284–293.

20. Preparation and drug release behaviors of nimodipine-loaded poly-(caprolactone)-poly (ethylene oxide)-polylactide amphiphilic copolymer nanoparticles / Y. He, X. Jiang, Y. Ding [et al.] // Biomaterials. – 2003. – 24, № 13. – P. 2395–2404.

21. Pretorius E. Permeation of four oral drugs through human intestinal mucosa / E. Pretorius, P. J. Bouic // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2009. – 10, № 1. – P. 270–275.

22. Wells S. M. Pharmacokinetics of butorphanol in cats after intramuscular and buccal transmucosal administration / S. M. Wells, L. E. Glerum, M. G. Papich // Am. J. Vet. Res. – 2008. – 69, № 12. – P. 1548–1554.

И.О. Рогачев, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НИМОДИПИНА

Резюме

Проведены исследования влияния вида основы-носителя на высвобождаемость нимодипина из интраназальных мазей. Установлено, что данный фармацевтический фактор оказывает значимое влияние на высвобождаемость нимодипина. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость нимодипина из интраназальных мазей обеспечивает натрий карбоксиметил-целлюлозный глицерогель.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нимодипин, основа-носитель, высвобождаемость, фармацевтическая доступность.

BIOPHARMACEUTICAL SUBSTANTIATION OF COMPOSITION OF INTRANAZALIS SOFT MEDICINAL FORM OF NIMODIPIN

Summary

Researches of influence of a kind of a basis-carrier on release of nimodipin from intranazalis ointments were conducted. It was determined that this pharmaceutical factor makes significant impact on release of nimodipin. Dispersion analysis of researches results showed that optimum release of nimodipin from intranazalis ointments provides sodium carboxymethylcellulose glicerogel.

KEY WORDS: **nimodipin, basis-carrier, release, pharmaceutical availability.**

Отримано 14.12.10

Адреса для листування: В.В. Гладисhev, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69095, Україна.