



ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗЕЙ С ВЕРАПАМИЛОМ И МАЗЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФИТОКОМПОЗИЦИЮ С ЧАБРЕЦОМ, ПРЕДЛАГАЕМЫХ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ В КАЧЕСТВЕ ДЕРМАТОПРОТЕКТОРОВ

**Т.А. ВОЛОДИНА¹, Ю.Ю. ЖИДКОВА¹
А.В. МАЙОРОВА², Э.Ф. СТЕПАНОВА³**

*¹Омская государственная
медицинская академия*

*²Российский университет дружбы
народов, г. Москва*

*³Пятигорская государственная
фармацевтическая академия*

e-mail: farmTehOMGMA@yandex.ru

Впервые разработаны мазь с верапамилом на полиэтиленгликолевой основе и мазь, содержащая фитокомпозицию с чабрецом. Проведены их биофармацевтические исследования, на основании которых выбраны составы мазевых композиций.

Ключевые слова: верапамил, чабрец, мазь, биофармация.

Воспалительные заболевания кожи, как и любой воспалительный процесс, являющийся серьезным патогенетическим звеном многих заболеваний, в наше время способствуют продолжению поиска эффективных наружных лекарственных препаратов. Современная медицина обладает достаточно широким арсеналом лекарственных средств такой направленности действия. Однако наряду с благоприятными фармакологическими свойствами и достаточной степенью клинической эффективности многие из них вызывают ряд нежелательных побочных реакций. Поэтому разработка соответствующих природных лекарственных препаратов, да еще и комбинированного состава, не просто привлекательна, но актуальна и полезна.

Во флоре России есть целый ряд растений, которые обладают значительным фармакологическим комплексом с акцентом на противовоспалительный эффект.

К таким растениям относится чабрец, который с успехом применяется для лечения целого ряда заболеваний. Настои из травы чабреца широко используются как отхаркивающее средство при бронхитах, как мочегонное при заболеваниях почек, а также для примочек и промываний при воспалительных процессах, осложненных патогенной микрофлорой. Даже при незначительном содержании фенольных соединений препараты чабреца оказывают антимикробное действие.

Однако среди лекарственных форм чабреца известны в основном жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного применения, поэтому разработка соответствующей мягкой лекарственной формы, обладающей противовоспалительными свойствами, которая может применяться в дерматологии, является достаточно актуальным вопросом.

В качестве второго направления наших исследований была использована возможность создания мазей репаративного действия, содержащих в качестве действующего компонента известные дженерики, что позволит расширить спектр их действия, сохранив определенные технологико-экономические преимущества. Таким дженериком, на наш взгляд, является верапамил.

Основной клеткой-мишенью фармакологических методов регуляции процессов заживления является фибробласт. Функциональная активность фибробластов регулируется клетками микроокружения с участием цитокинов и ионизированного Ca^{2+} в качестве вторичного мессенджера [8]. Известна группа лекарственных средств, снижающих концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме активно функционирующих клеток – блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), или кальциевые антагонисты. Одним из таких препаратов является верапамил. В результате исследований А.А. Ковалевского, В.К.Федотова, П.Г. Пилипенко, В.Т. Долгих (ГОУ ВПО ОмГМА) доказано более раннее структурное созревание рубца в группе пациентов, получавших лечение мазью с верапамилом, по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение. Антагонисты кальция, улучшая эндотелийзависимую вазодилатацию, ускоряют процесс

регенерации эндотелиальных и других клеток, ограничивают образование свободных радикалов, уменьшают сосудистое воспаление и адгезивные свойства эндотелия, улучшают функциональное состояние эндотелия благодаря их антиоксидантному эффекту [4].

В отечественной литературе вопрос о применении верапамила для лечения ожогов различной этиологии не изучен, что и стало основанием для проведения данного исследования.

В качестве первого этапа данной работы нами была составлена блок-схема, в которой отражены основные этапы исследования и производства различных мазевых композиций (рис. 1).



Рис. 1. Блок-схема экспериментальных исследований

Из настоящей блок-схемы следует, что одной из важных характеристик любой лекарственной формы, в том числе наружной, являются биофармацевтические исследования *in vitro*.

Биофармацевтические исследования проводили по принципу высвобождения в 3% желатиновый гель, где в качестве реагентов использовали растворы хлорида железа (III) и нингидрина соответственно для мазевых композиций с чабрецом и верапамилом.

На основании проведенных исследований были выбраны следующие мазевые основы, представленные на рис. 1 и 2:

для наружной мягкой лекарственной формы (МЛФ) с чабрецом – Carbopol 940 1% и Flogel 700 0,5%+2% Flocare ET58 ,

для МЛФ с верапамилом – ПЭГ400:ПЭГ4000=1:1.

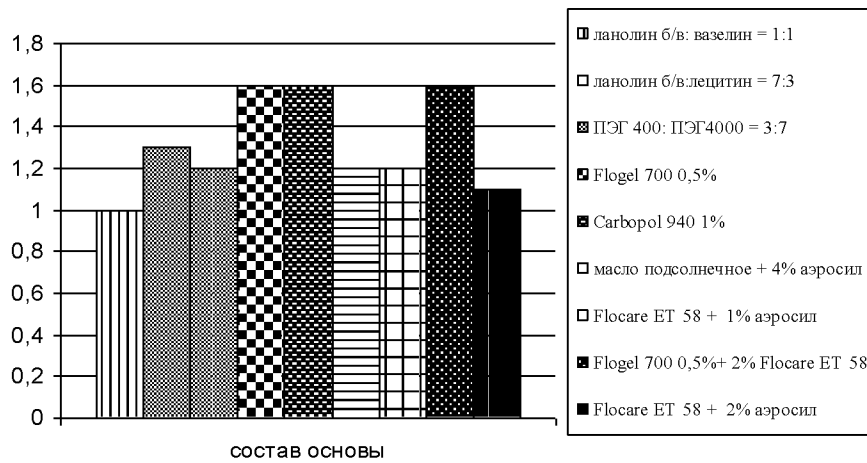


Рис. 2. Диаграмма степени высвобождения БАВ в зависимости от основы для МЛФ с чабрецом

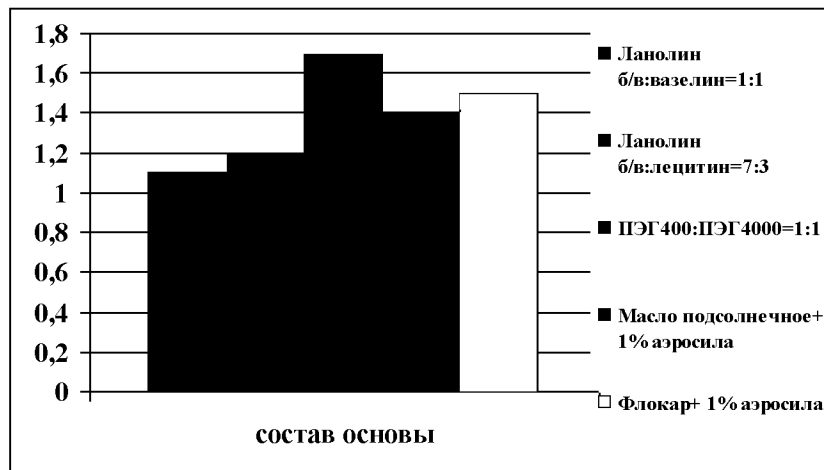


Рис. 3. Диаграмма степени высвобождения БАВ в зависимости от основы для МЛФ с верапамилем

Вторым этапом исследований был выбор дополнительных вспомогательных веществ (ВВ), к которым мы отнесли консерванты и пенетраторы.

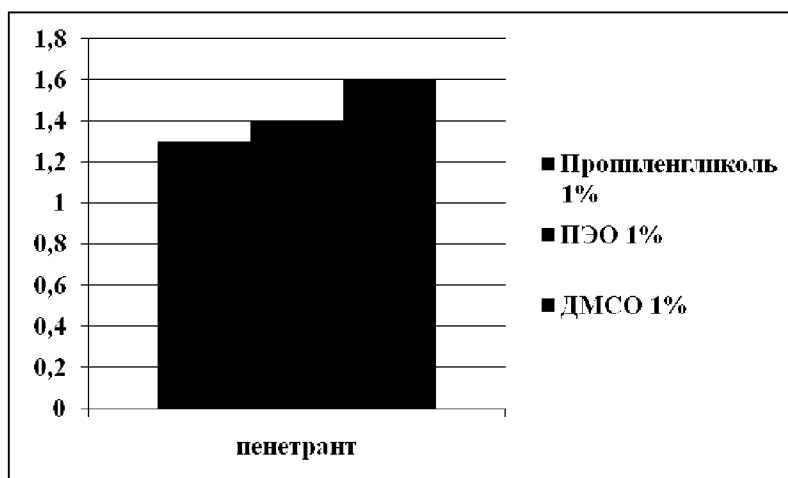


Рис. 4. Диаграмма степени высвобождения БАВ в зависимости от пенетранта для МЛФ с верапамилем

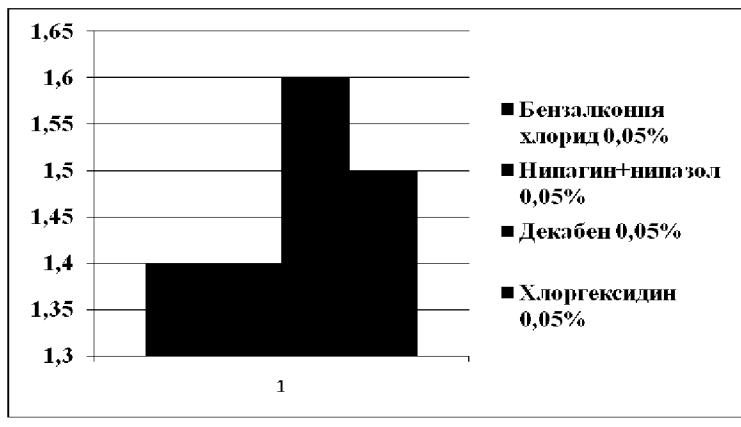


Рис. 5. Диаграмма степени высвобождения БАВ в зависимости от консерванта для МЛФ с верапамилом

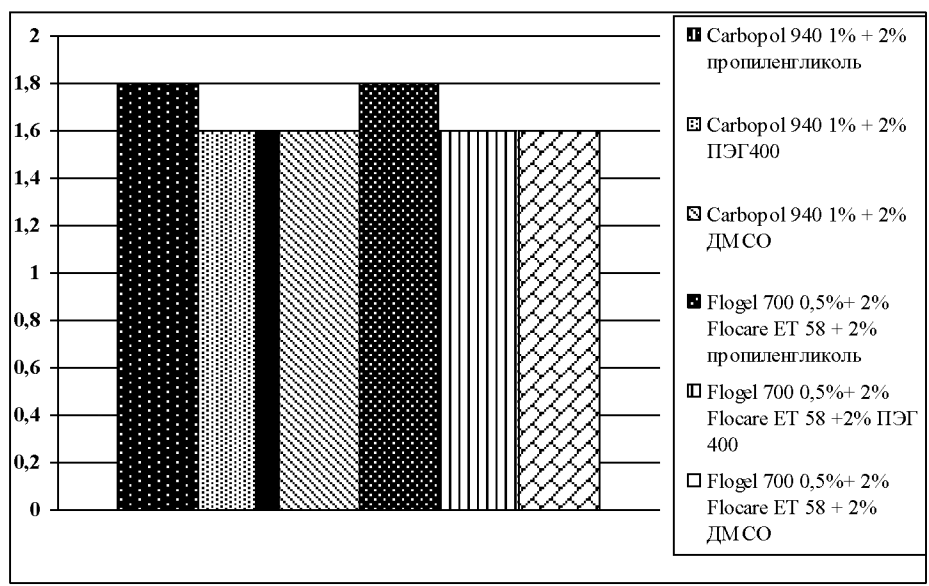


Рис. 6. Диаграмма степени высвобождения БАВ в зависимости от пенетранта для МЛФ с чабрецом

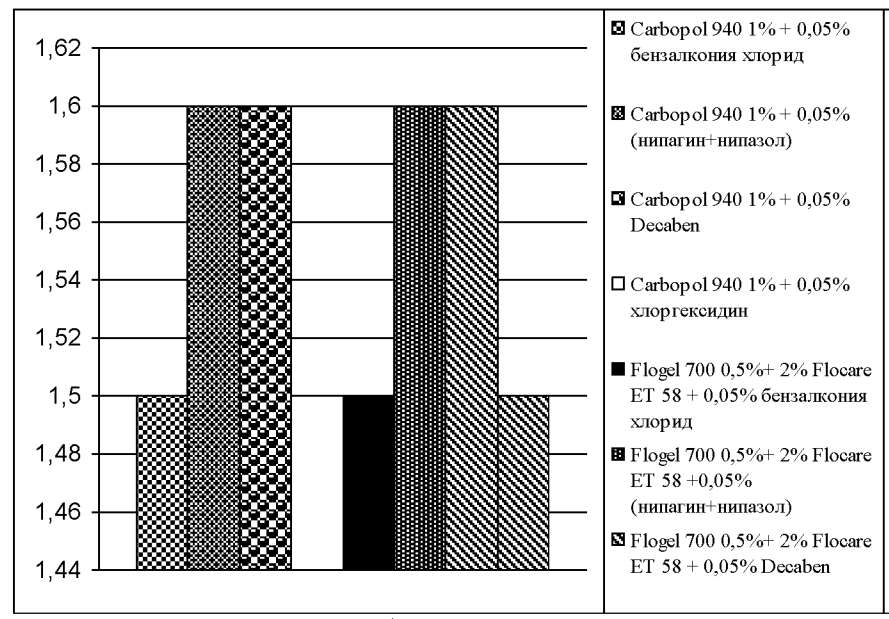


Рис. 7. Диаграмма степени высвобождения БАВ в зависимости от консерванта для МЛФ с чабрецом



На основании проведенных исследований нами были выбраны в качестве консервантов 0,05% растворы хлоргексидина и Decaben, а в качестве пенетрантов для мази с верапамилом – диметилсульфоксид, для мази с чабрецом – пропиленгликоль.

Проведенные биофармацевтические исследования позволили нам уточнить состав оптимальных вспомогательных веществ для разрабатываемых мазей (см. табл.).

Таблица

Составы композиций, предлагаемые для получения дерматопротекторов

Мазь с верапамилом		Мазь с фитокомпозицией	
Верапамила	3,0	Экстракт чабреца густой	3,5
Диметилсульфоксида	1,0	Экстракт каштана конского густой	0,7
Decaben	0,05	Экстракт солодки густой	0,7
ПЭГ400	50,0	Экстракт крапивы густой	1,4
ПЭГ 4000	46,95	Экстракт зверобоя масляный	0,7
		Дигидрокверцетин	0,35
		Пропиленгликоль	2,0
		Decaben	0,05
		Раствор натрия хлорида 10%	0,5 мл
		Flocare ET58	2,0
		Flogel 700	0,45
		Вода очищенная	До 100,0
		Или	
		Carbopol 940	0,93
		Раствор натрия хлорида 10%	0,5мл
		Вода очищенная	До 100,0

Что касается состава действующих компонентов в комбинированной мази, то их выбор был обоснован литературными сведениями, которые и обеспечили включение в состав таких сопутствующих составляющих, как экстракты крапивы, корня солодки, зверобоя, способствующих потенцированию противовоспалительного эффекта [1, 3, 5, 6], а также экстракта каштана конского и дигидрокверцетина, усиливающих венотонизирующий эффект [2, 7].

Для разработанных мазей были проведены реологические исследования (проводились на РВ-8), которые подтвердили правильность оптимального состава. Основной задачей реологических исследований явилась проверка влияния действующих веществ на основные реологические параметры мазей. Поэтому сначала мы получили реологические профили основ, а затем посмотрели вязкость. Результаты проведенных исследований представлены на рис. 8, 9, 10, 11.

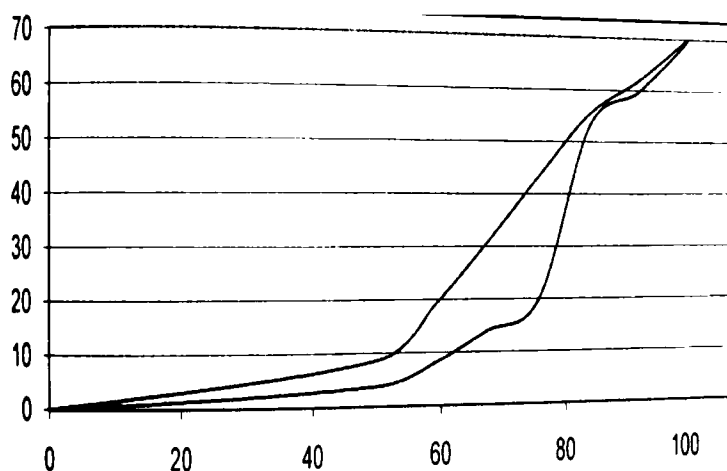


Рис. 8. Кривая течения основы Flogel 700 0,5%+ 2% Flocare ET 58

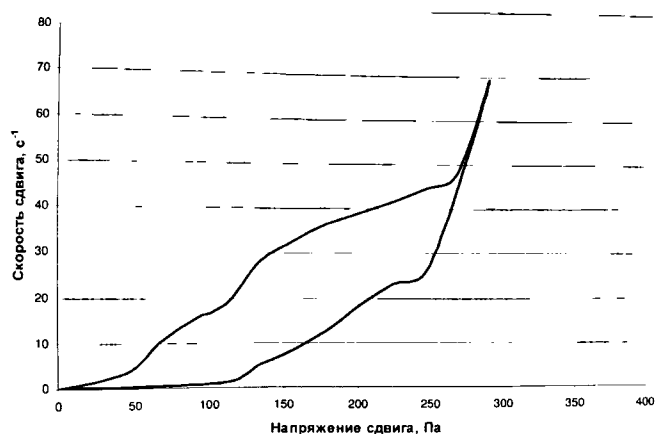


Рис. 9. Кривая течения основы ПЭГ400:ПЭГ4000=1:1

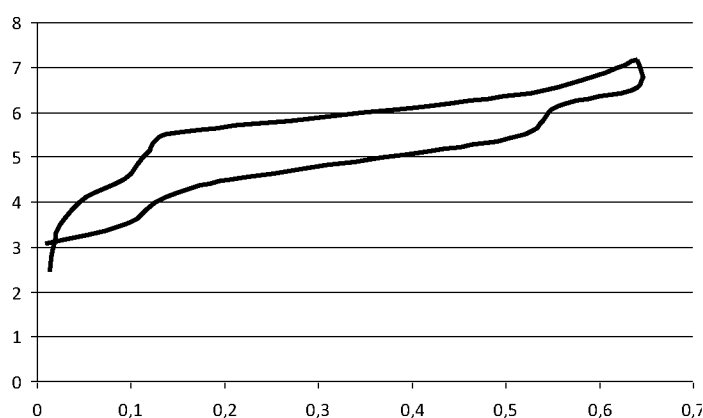


Рис. 10. Кривая течения мази с фитокомпозицией на основе Flogel 700 0,5%+ 2% Flocare ET 58

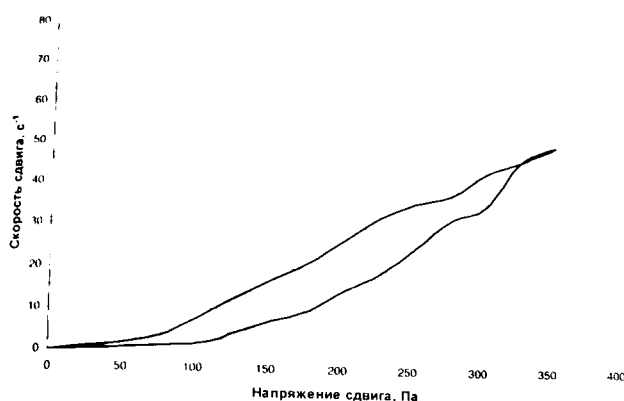


Рис. 11. Кривая течения мази с верапамилом на основе ПЭГ400:ПЭГ4000

В результате было установлено, что выбранные составы (см. табл.) являются оптимальными, что подтверждают соответствующие реологические характеристики.

Таким образом, нами впервые разработаны мазь с верапамилом (с использованием основы ПЭГ400:ПЭГ4000) и мазь с фитокомпозицией, доминантой в которой является чабрец (на основе Flogel 700 0,5%+ 2% Flocare ET 58), которые на основании проведенных исследований можно охарактеризовать положительно как с биофармацевтической, так и с технологической-экономической позиций.



Литература

1. Батюк, Л. Лекарственные растения для лечения алопеции. Солодка/ Л. Батюк// Косметика и медицина. – 2006. – №1. – С. 44-48.
2. Биологически активные вещества растительного происхождения: в 3-х т. // Б.Н. Головкин, Р.Н. Руденская, И.А. Трофимова и др. – М.: Наука, 2002. – 764с.
3. Зариков, П.С. Ранозаживляющая активность геля солодки / П.С. Зариков, И.П. Караткова // Фармация. – 2006. – С. 43-45.
4. Ковалевский, А.А. Лечение больных с послеожоговыми гипертрофическими и келоидными рубцами / А.А. Ковалевский, П.Г. Пилипенко, В.Т. Долгих // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – №4. – С. 69-75.
5. Лежнева, Л.П. Теоретическое и экспериментальное обоснование возможности применения крапивы двудомной в практической медицине // Л.П. Лежнева. – Пятигорск, 2010. – 100 с
6. Самылина, И.А., Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)/ И.А. Самылина, А.А. Сорокина, Н.Ф. Пятигорская // Фарматека. – 2010. – №11. – С. 107-109.
7. Флавоноиды, кумарины и тритерпены семян *Aesculus hippocastanum* L./ А.И. Деркач и др. // Раст. ресурсы. – 1999. – №3. – С.81-84.
8. Diamond, M.P. Modulation of the expression of peroxisome proliferators – activated receptors in human fibroblasts/ M.P. Diamond, G. Saed // Fertil. Steril. – 2007. – Vol.87. - № 3. – P. 706-709.

PHARMACOTECHNOLOGICAL RESEARCH OINTMENTS WITH VERAPAMIL AND OINTMENTS CONTAINING PHYTOCOMPOSITION WITH THYME, INTENDED FOR USE AS A DERMATOPROTECTORS

T.A. VOLODINA¹

U.U. ZHIDKOVA¹

A.V. MAJороVA²

E.F. STEPANOVA³

¹ *Omsk State Medical Academy*

² *Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

³ *Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy*

e-mail: farmTehOMGMA@yandex.ru.

For the first time ointment with verapamil on polyetnilenglycol basis and an ointment containing phytocomposition with thyme was developed. Their biopharmaceutical research was held. On their basis ointment's composition was chosen

Key words: phytocomposition, thyme, ointment, biopharmaceutics.