



УДК 615.225'454.1.015.4

ИЗУЧЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МИНОКСИДИЛА ИЗ МАЗЕВЫХ ОСНОВ

В.В. ГЛАДЫШЕВ¹**И.В. ГНИТЬКО¹****А.П. ЛИСЯНСКАЯ¹****А.Д. ДЮДИОН²**

¹*Запорожский государственный
Медицинский университет,
Украина*

²*Днепропетровская
медицинская академия,
Украина*

e-mail: gladishevuv@gmail.com

В результате биофармацевтических исследований установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение миноксидила из мазей для трихологической практики. Выявлено, что эмульсионный носитель типа масло/вода обеспечивает оптимальный уровень высвобождения миноксидила из данных мягких лекарственных форм.

Ключевые слова: миноксидил, основы-носители, высвобождаемость.

Здоровье – социально-детерминированная категория и его уровень во многом определяется факторами социальной среды. При этом ряд заболеваний как для системы здравоохранения, так и для общества представляют собой медико-социальную проблему. Однако имеются заболевания, распространенность и медико-социальное значение которых к настоящему времени мало изучены. К таковым относятся заболевания волос и кожи волосистой части головы, в частности, алопеция. Отсутствие определенных сведений о реальных уровнях распространенности данной патологии среди населения, неблагоприятных факторах образа жизни, влияющих на возникновение заболеваний волос, а также о формах и методах оказания лечебно-профилактической помощи населению с патологией волос во многом связано с тем, что научным и практическим аспектам этой проблемы не уделяется должного внимания. Носители данной патологии попадают в учреждения здравоохранения лишь в самых крайних случаях, когда наличие болезни уже мешало осуществлению социальных функций [1, 2]. Вместе с тем, ряд авторов отмечают, что заболевания волос представляют собой важную медико-социальную проблему, связанную с широкой их распространенностью и значительным влиянием на качество жизни человека [3, 4].

У взрослого здорового человека волос живет от 2 до 4 лет и отрастает в течение месяца на 1 – 1,5 см. Выпадение в день до 60 волос считается нормой. Ведь вместо них вырастают новые и процесс протекает абсолютно незаметно. Однако, при нарушении нормальных функций волосистой части головы данный процесс нарушается и наступает преждевременное и усиленное выпадение волос, замедление их роста и развитие облысения (алопеции). В принципе можно предупредить усиленное выпадение волос, но восстановить потерянный волосяной покров удается в редких случаях (если не считать практически недоступную обычным гражданам процедуру имплантации волос) [5].

В связи с этим чрезвычайную важность приобретает фармакотерапевтическая профилактика алопеции, которая при своевременном проведении успешно позволяет если не устранить данный процесс, то существенно его отодвинуть. Наиболее эффективными средствами, применяемым современной трихологией для стимуляции роста волос, как при андрогенной так и при других видах алопеции, являются препараты, содержащие периферические вазодилататоры, в частности, миноксидил (регейн, рогаин). Это лекарственное вещество вначале рекомендовали для терапии артериальной гипертензии, но в дальнейшем у него был отмечен побочный эффект в виде ускорения роста волос. Механизм действия миноксидила связывают с интенсификацией метаболических процессов в коже за счет интенсификации микроциркуляции. В настоящее время миноксидил считается одним из наиболее эффективных фармакотерапевтических средств для стимуляции роста волос [5, 6].

На фармацевтическом рынке Украины миноксидил представлен в форме 2% и 5% спирто-водных лосьонов производства «Bosnalijek» (Босния-Герцеговина) [7]. В мировой трихологической практике миноксидил также используют в форме 2% и 5% аэрозолей и растворов для наружного применения [8, 9].

В связи с этим представляет интерес изучение возможности создания мягких лекарственных форм миноксидила (кремов, мазей, гелей), обеспечивающих возможность пролонгации лекарственного вещества и более высокой комплаентностью [10, 11]. При создании мягких



трихологических фармакотерапевтических средств одним из основных фрагментов исследований является выбор основы-носителя, обеспечивающей высокие потребительские характеристики препаратов и эффективность его действия [12, 13].

Целью настоящей работы является биофармацевтическое обоснование рационального состава мягкой лекарственной формы миноксидила для наружного применения.

Материалы и методы исследования. В качестве носителей для разрабатываемого фармакотерапевтического средства изучены основы-носители, широко применяемые в производстве мягких лекарственных форм и косметических препаратов, обеспечивающие легкую смываемость после аппликаций, не вызывающие аллергических и сенсibiliзирующих проявлений после нанесения, доступные для отечественного производителя и описанные в литературе [10 – 13].

Состав композиций представлен в табл. 1.

Таблица 1

Состав экспериментальных мягких лекарственных форм с миноксидилом для профилактики алопеции

Компоненты	Мазевые композиции (№№), массовая доля ингредиентов, %									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Миноксидил	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Кислота лимонная	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Натрий-КМЦ	2									
Глицерин	10	7,5				15		15	5	5
Твин 80	1			2,5	2	2				
Метилцеллюлоза		5								
Пропиленгликоль	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Полиэтиленоксид 400			25	15						
Полиэтиленоксид 1500			55	10						
Проксанол 268				25						
Масло подсолнечное					15			15	15	
Моноглицериды дистиллированные					4	8		5		
Эмульгатор №1					7,5			5		
Масло вазелиновое						20				
Воск эмульсионный						6				
Вазелин							10			
Ланолин							30			
Парафин							10			
Воск пчелиный								3		
Моностеарат глицерина									5	
Олеат-ПЭГ-400									5	
Стеарат- ПЭГ-400									5	
Эстер П									3	
Карбопол 940										0,75
Р-р натрия гидроксида 10%										0,5
Вода очищенная до	100	100		100	100	100		100	100	100

Учитывая целесообразность высокой степени дисперсности лекарственных веществ в мягких лекарственных формах для наружного применения [11] и физико-химические свойства миноксидила [14], последний вводили во все основы после предварительного растворения в пропиленгликоле при нагревании.

В композициях №2, №4 и №10 в течение суток после изготовления наблюдалось значительное снижение вязкости, что свидетельствует о взаимодействии компонентов системы.

Для полученных в одинаковых условиях мазевых композициях для всех образцов устанавливали показатели термо- и коллоидной стабильности. Выявлено, что композиция по прописи №6 не выдерживает испытание и расслаивается с выпадением осадка. Во всех остальных исследованных композициях не наблюдалось расслоения в условиях повышенной температуры и центрифугирования.

Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для мягкой лекарственной формы миноксидила проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [15]. Для всех отобранных композиций устанавливали высвобождаемость миноксидила, как первый этап определения биологической доступности.



Высвобождение миноксидила из мазевых композиций изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому [16] при температуре $32 \pm 0,5$ °С через целлофановую полупроницаемую мембрану – пленку «Купрофан» в станции с диффузионными ячейками Франца (производитель PermeGear, Inc., США.).

В качестве диализной среды с учетом растворимости миноксидила использовали 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты [14]. Концентрацию высвободившегося через 30 минут миноксидила устанавливали спектрофотометрически.

Результаты и их обсуждение. В табл.2 приведены матрица планирования и результаты определения концентрации миноксидила в диализатах (номера соответствуют состава композиций, приведенных в табл.1).

Таблица 2

Матрица планирования и результаты определения высвобождения миноксидила (%) из мазевых композиций (интервал 30 минут)

№	Вид мазевой композиции в соответствии с табл. 1 (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
		1	2	3		
1	1	36,3	34,1	36,3	106,7	35,6
2	3	13,2	14,3	16,5	44,0	14,7
3	5	24,2	23,1	24,2	71,5	23,8
4	7	4,4	7,7	6,6	18,7	6,2
5	8	11,0	13,2	13,2	37,4	12,5
6	9	43,0	43,0	41,9	127,9	42,6
Сумма					406,2	

В табл. 3 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Таблица 3

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения миноксидила из мазевых композиций (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Вид основы	5	3013,42	602,68	374,34	3,1
Ошибка	12	19,36	1,61		
Общая сумма	17	3032,78			

Как следует из представленных данных, природа изученных мазевых основ-носителей оказывают значимое ($F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$) влияние на высвобождение миноксидила из приготовленных мягких лекарственных форм.

Проведена проверка различия средних значений результатов высвобождения миноксидила с помощью множественного рангового критерия Дункана [15]. При этом установлено, что по влиянию мазевых основ на интенсивность высвобождения миноксидила их можно расположить в следующий ряд (номера соответствуют составам композиций, приведенных в табл.1): 9-й > 1-й > 5-й > 3-й (8-й) > 7-й.

Исходя из полученных данных для дальнейших исследований отобрана мазевая композиция с миноксидилом на эмульсионной основе по прописи №9.

Миноксидил	2,0
Кислота лимонная	2,0
Глицерин	5,0
Пропиленгликоль	15,0
Масло подсолнечное	15,0
Моностеарат глицерина	50,0
Олеат-ПЭГ-400	5,0
Стеарат- ПЭГ-400	5,0
Эстер П	3,0
Вода очищенная	До 100,0

**Выводы:**

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение миноксидила из мягких лекарственных форм для наружного применения.
2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость миноксидила из мазей обеспечивает эмульсионный носитель типа масло/вода.

Литература

1. Менг Ф.М. К вопросу о распространенности заболеваний волос среди населения / Ф.М. Менг // Сибирский медицинский журнал.-2006.-№1.-С.23-26.
2. Менг Ф.М. Современные аспекты распространенности заболеваний волос среди населения / Ф.М. Менг, Ю.В. Олейникова // Проблемы дерматовенерологии и медицинской косметологии на современном этапе: междунар. науч.-практ. конф.: тезисы докладов.- Владивосток, 2005. С. 167-170.
3. Адаскевич В.П. Кожные и венерические болезни : учеб. рук-во / В.П. Адаскевич, В.М. Козин. – М.: Медицина, 2006. – 672с.
4. Bandaranayake I. Hair loss remedies--separating fact from fiction / I. Bandaranayake, P. Mirmirani // Cutis.- 2004. – V. 73, № 2.- P. 107-14.
5. Haber R. S. Pharmacologic management of pattern hair loss / R. S. Haber // Facial Plast Surg Clin North Am.- 2004. – V. 12, № 2.- P. 181-189.
6. Messenger A.G. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth / A.G. Messenger, J. Rundegren // British Journal of Dermatology.- 2004. – V. 150, № 2.- P. 186-194.
7. Марар М. А. Is topical minoxidil solution effective on androgenetic alopecia in routine daily practice? / М. А. Марар, М. Omidian // J Dermatolog Treat.- 2007. – V.18, № 5.- P. 268-70.
8. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.- К.:Морион, 2012. – 2385 с.
9. Ефективність і переносимість лосьйону-спрею “Minox 5” та “Minox 2” у лікуванні хворих на андрогенетичну алопецію / А.Д. Дюдун, Н.М. Поліон, Е.Л. Кривенко [та ін.] // Український журнал дерматології, венерології, косметології.-2012.-№3(46).-С. 95-100.
10. Комплексный подход – основа эффективного лечения алопеции / Д.З. Кардашова, И.А. Василенко, В.А. Ли [и др.] // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.-2012.-№1.-С. 58 – 63.
11. Герд Кутц Косметические кремы и эмульсии: состав, получение, методы испытаний. Пер. с немец. А.С.Филипова под ред. М.Ю. Плетнева/ Герд Кутц.-М.: ООО «Фирма Кламель», 2004.- 272 с.
12. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И.М. Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чуешов, Е.Л.Халеева.-Харьков:Изд-во НфаУ:Золотые страницы, 2003. – 288 с.
13. Краснюк И.И. Лечебно-косметические средства / И.И. Краснюк, Г.В.Михайлова, Е.Т.Чижова; под ред. И.И.Краснюка.-М.: Издательский центр «Академия», 2006.- 240 с.
14. Гладышева С.А., Гладух Е.В. Оптимизация исследований по выбору основы-носителя мягких фармакотерапевтических средств для профилактики алопеции // Запорожский мед. журнал.-2008.-№6.-С.70 – 71.
15. Effect of minoxidil concentration on the deposition of drug and vehicle into the skin / J.Tsai, L. Gordon, A. Flynn [et al.] // International Journal of Pharmaceutics.-1993.-№96.-P. 111-117.
16. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко, Л. В. Вронська.-Тернопіль: ТДМУ, 2008.- 368 с.
17. Изучение влияния основы-носителя на биофармацевтические свойства назальной лекарственной формы дилтиазема / В.В. Гладышев, Г.К. Кучина, Бурлака Б.С. [и др.] // Запорожский медицинский журнал.-2013.-№2 (77).- С. 87- 90.

STUDY OF RELEASING INTENSITY OF MINOXIDIL FROM THE OINTMENT BASES**V.V. GLADISHEV¹****I.V. GNITKO²****A.P. LISYANSKAYA¹****A.D. DUDUN²**¹Zaporozhye State Medical University²Public Institution is the «Dnipropetrovsk medical academy of Ministry of health of Ukraine»

e-mail: gladishevuv@gmail.com

As a result of biopharmaceutical researches it was determined that ointment base has significant influence over intensity of minoxidil releasing from the ointments for trichological practice. It was revealed that emulsive vehicle oil/water provides with optimal level of minoxidil releasing from these semisolid dosage forms.

Key words: minoxidil, bases, releasing.