

В. В. Тарасов*, Р. Н. Аляутдин, Л. А. Павлова, И. И. Краснюк, И. Н. Солев

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России

*Тарасов Вадим Владимирович, аспирант каф. фармацевтической технологии; 119991, Москва, ГСП-1, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Снижение выраженности побочных эффектов лекарственных препаратов представляет собой актуальную проблему фармации. Для решения данной проблемы применяются различные подходы, в том числе использование новых или модифицированных лекарственных форм. Один из способов уменьшения нежелательных эффектов — применение наноразмерных систем доставки, способных изменить распределение лекарственных веществ в организме.

Наличие нежелательных эффектов является серьезным ограничивающим фактором для анксиолитиков бензодиазепинового ряда, в частности феназепама (ФЗ), диазепама, медазепама. Так, бензодиазепины проявляют выраженную анксиолитическую активность, оказывая при этом седативное и миорелаксирующее влияние, что ограничивает возможность применения препаратов этой группы [2].

Включение феназепама в наночастицы (ФЗ-НЧ) позволило снизить седативное и миорелаксирующее действие при введении дозы 1 мг/кг, сохранив при этом идентичную ФЗ-субстанции анксиолитическую активность [1]. При этом не исследовалось действие наносомального ФЗ в более высоких дозах, а также продолжительность воздействия.

Вместе с тем целью настоящей работы являлось дальнейшее исследование выраженности нежелательных эффектов при приеме заведомо высоких доз наносомального ФЗ во времени.

Наночастицы с ФЗ получали при помощи модифицированной методики анионной полимеризации в водной среде [4]. В основе методики лежит способность мономера бутилцианоакрилата (БЦА) полимеризоваться с образованием стабильных частиц размером 215 ± 10 нм при значениях pH 2—3. Выбор БЦА обусловлен низкой токсичностью, биodeградируемостью и способностью эффективно иммобилизовывать вещества. ФЗ включали в частицы в процессе синтеза, полученные НЧ покрывали полисорбатом-80 (ПС-80), обеспечивающим проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Подобным образом в настоящее время через ГЭБ транспортирован целый ряд препаратов после внутривенной инъекции полибутилцианоакрилата (ПБЦА)-НЧ, покрытых ПС-80. Среди них лоперамид [5, 10, 11], тубокурарин [6], гексапептид даларгин [8], дипептид киотрофин [12], и антагонист рецептора NMDA MRZ 2/576 [7]. Размер определяли методом лазерного светорассеяния на анализаторе субмикронных частиц Coulter N4 MD. В результате получены частицы со средним размером 215 ± 15 нм.

Исследования проводили на белых беспородных мышках-самцах массой 20—22 г. Животных содержали при

20—22°C в клетках по 15 особей со свободным доступом к пище и воде. Исследовали группы по 12 животных. Препарат вводили интрагастрально при помощи специальной канюли. В качестве препарата сравнения использовали субстанцию ФЗ в идентичной дозировке, отрицательным контролем служил изотонический раствор NaCl.

Седативную активность изучали при помощи тест-методики "открытое поле". Животных помещали в центр установки, наблюдение проводили в течение 1 мин. Фиксировали число пересеченных квадратов, вертикальных стоек, обследованных отверстий (норок), траекторию перемещения животного (вдоль стен либо по центру). Группы формировали с учетом контрольного пробега животных (до введения препарата) таким образом, чтобы между средними значениями пробега в группах не было статистически значимой разницы. Группа 1 — контроль, 0,9% раствор NaCl, группа 2 — субстанция ФЗ, группа 3 — ФЗ-НЧ.

Для грызунов характерна естественная боязнь открытых пространств, проявляющаяся преимущественным перемещением по периметру установки "открытое поле". Полученные данные трактовали по следующему принципу: уменьшение числа перемещений свидетельствовало о наличии седативного действия препарата, изменение траектории движения животных в сторону увеличения перемещений через центр установки — о тенденции к антифобическому действию.

Миорелаксацию оценивали следующим образом: животное подвешивали на планку за передние лапы таким образом, чтобы нижняя часть туловища находилась в свободно подвешенном состоянии, не касаясь поверхности, а само животное могло за счет мышечного усилия забираться на планку. Наблюдение проводили в течение 15 с. Мыши без миорелаксирующего эффекта или со слабо выраженным эффектом без труда забирались на планку либо висели в течение указанного времени. Животные с миорелаксирующим эффектом падали с планки до истечения контрольного интервала (15 с).

В тесте "открытое поле" было показано, что животные, получавшие ФЗ-НЧ в дозировке 3 мг/кг значимо не различались от контрольной группы в течение первых 2 ч просмотра (рис. 1). Так, средний пробег по открытому полю составлял от $26,3 \pm 1,76$ для ФЗ-НЧ и $22,4 \pm 2,68$ для контроля при первом просмотре до $10,4 \pm 2,43$ и $12 \pm 1,19$ при просмотре через 4 ч после введения препарата. Статистически значимое различие в пробеге между данными группами наблюдалось только через 3 ч после введения препарата, значения пробега составляли $15 \pm 1,38$ для группы контроля и $10,4 \pm 2,86$ для группы ФЗ-НЧ. Таким

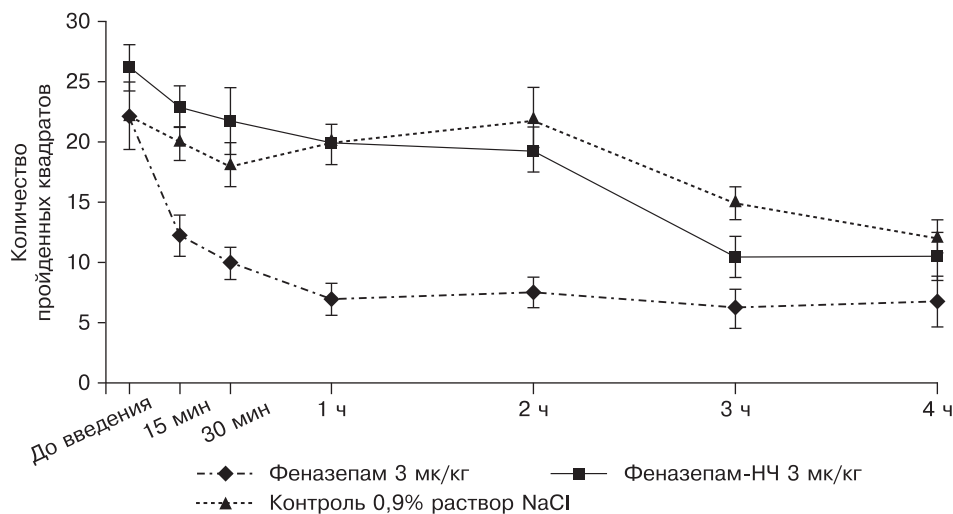


Рис. 1. Седативный эффект наносомального феназепама и феназепама — субстанции в дозировке 3 мг/кг в разное время после введения.

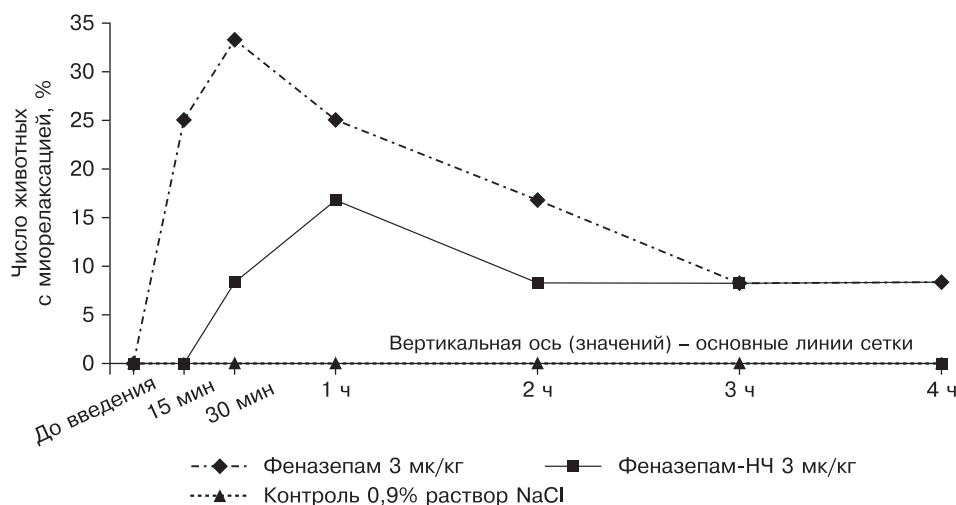


Рис. 2. Миорелаксирующий эффект наносомального феназепама и феназепама — субстанции в дозировке 3 мг/кг в разное время после введения.

образом, можно говорить о появлении слабовыраженного седативного эффекта ФЗ-НЧ к 3-му часу наблюдений. В. А. Разживиной и соавт. [1] показано, что ФЗ-НЧ в дозе 1 мг/кг не оказывает седативное действие, тогда как субстанция дает этот эффект.

Общее снижение двигательной активности у животных контрольной группы может быть объяснено привыканием к установке и потерей интереса к исследовательской деятельности.

Субстанция ФЗ в идентичной дозировке проявила выраженное седативное действие уже через 15 мин после введения. Величина пробега снизилась с $22,11 \pm 2,79$ до $12,5 \pm 2,23$, что в 1,83 раза меньше аналогичного показателя для ФЗ-НЧ.

Траектория движения животных контрольной группы по установке "открытое поле" проходила преимущественно по границе установки, рядом со стенками. Животные избегали длительное пребывание на открытом пространстве, что обуславливается естественной реакцией грызунов. Вместе с тем у групп ФЗ и ФЗ-НЧ отмечено изменение траектории движения в сторону более частого перемещения через центр установки, что может говорить о тенденции к антифобическому действию препарата и согласуется с данными В. А. Разживиной и соавт. [1].

При оценке миорелаксирующего действия (рис. 2). было показано существенное различие эффектов у живот-

ных. Так, миорелаксирующее действие ФЗ-субстанции в дозировке 3 мг/кг было зарегистрировано через 15 мин после введения у 25% животных, а наибольшее количество эффектов зарегистрировано через 30 мин после введения препарата и составляло 33,33% (4 животных из 12). При последующих просмотрах число животных с миорелаксацией сокращалось, и к 3-му часу она наблюдалась лишь у 1 (8,33%) животного. К 4-му часу эксперимента у вышеуказанной особи также был отмечен миорелаксирующий эффект, что может объясняться индивидуальной чувствительностью к препарату.

В то же время миорелаксирующий эффект ФЗ-НЧ в дозировке 3 мг/кг проявился только через 30 мин после введения у 8,33% животных, достиг пика к 1-му часу наблюдений — у 16,33% (2 животных), после чего количество животных с миорелаксацией стало снижаться. К 3-му часу количество животных с эффектом было равным в обеих группах, а к 4-му часу миорелаксирующий эффект ФЗ-НЧ отсутствовал. Исследование данного эффекта при дозе ФЗ-НЧ 1 мг/кг показало практически полное его отсутствие [1].

Полученные данные свидетельствуют о снижении выраженности седативного и миорелаксирующего действия ФЗ-НЧ в дозировке 3 мг/кг относительно ФЗ-субстанции.

При увеличении дозы препаратов до 5 мг/кг (рис. 3) наблюдалось появление седативного и миорелаксирующего эффекта ФЗ-НЧ.

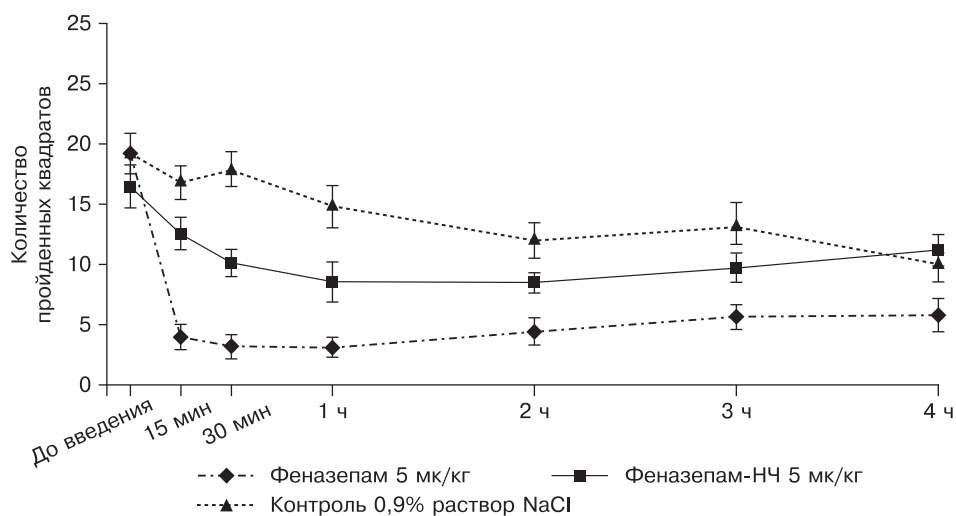


Рис. 3. Седативный эффект наносомального феназепама и феназепама — субстанции в дозировке 5 мг/кг в разное время после введения.

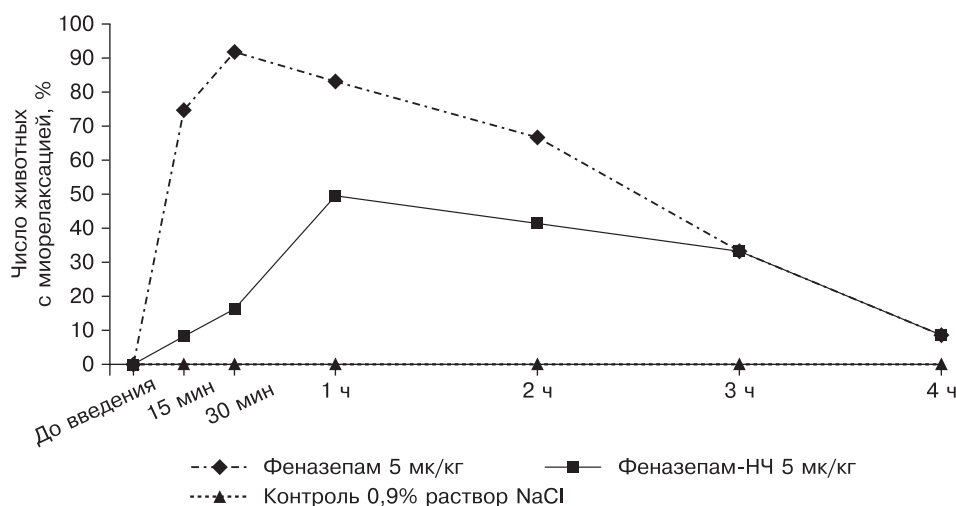


Рис. 4. Миорелаксирующий эффект наносомального феназепама и феназепама — субстанции в дозировке 5 мг/кг в разное время после введения.

Значение пробега у животных группы ФЗ-НЧ через 15 мин после введения препарата было в 4,17 раза выше, чем у животных, получавших ФЗ-субстанции, и составило $16,5 \pm 2,34$ против $3,95 \pm 1,04$. Дальнейшая оценка двигательной активности показала достоверную разницу в величине пробега. Так, к 4-му часу наблюдений у группы, получавшей ФЗ-НЧ, было отмечено увеличение двигательной активности до $11,2 \pm 1,29$. Это значение близко к величине пробега в группе контроля $10 \pm 1,47$, что свидетельствует о снижении седативного действия ФЗ-НЧ к 4-му часу после приема.

Выраженность миорелаксирующего действия при введении экспериментальным животным ФЗ-субстанции и ФЗ-НЧ в дозе 5 мг/кг различалась (рис. 4). Субстанция ФЗ через 15 мин после введения вызвала миорелаксацию у 75% животных данной группы, а через 30 мин эффект проявлялся у 91,67% животных (11 мышей из 12). Далее количество животных с эффектом снижалось и к 4-му часу составило 8,33%.

Действие ФЗ-НЧ начинает проявляться спустя 15 мин после его введения, однако максимальный эффект достигался к 1-му часу и был отмечен у 50% подопытных животных. В течение 2 ч происходило постепенное снижение количества животных с миорелаксацией, которое к 3-му часу составило 33,33% с последующим уменьшением до 8,33%. Следует отметить, что максимальное количество

животных с миорелаксацией в группе ФЗ-НЧ в 1,83 раза ниже, чем среди получавших ФЗ-субстанцию.

Таким образом, ФЗ-НЧ в дозе 5 мг/кг оказывает седативное и миорелаксирующее действие, однако степень выраженности данных нежелательных эффектов значительно меньше, чем субстанции ФЗ.

При сопоставлении полученных данных относительно доз 3 и 5 мг/кг следует отметить более медленное развитие миорелаксирующего эффекта ФЗ-НЧ в сравнении с ФЗ-субстанцией, а сам эффект проявляется у значительно меньшего количества подопытных животных.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что создание наносомальных лекарственных форм позволяет повышать безопасность применения препаратов в высоких дозах за счет снижения выраженности побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разживина В. А., Воронина Т. А., Аляутдин Р. Н. и др. // Фармация. — 2008. — № 3. — С. 44—46.
2. Феназепам. 25 лет в медицинской практике / Середенин С. Б., Воронина Т. А., Незнамов Г. Г. и др. — М.: Наука, 2007.
3. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических препаратов. — М., 2005.
4. Штупало Е. В. // Химико-фармацевт. журн. — 2008. — Т. 42, № 3. — С. 43—47.

5. Alyautdin R. N., Petrov V. E., Langer K. et al. // Pharm. Res. — 1997. — Vol. 14. — P. 325—328.
6. Alyautdin R. N., Tezikov E. B., Ramge P. et al. // J. Microencapsul. — 1998. — Vol. 15. — P. 67—74.
7. Friese A., Seiller E., Quack G. et al. // Eur. J. Pharm. Biopharm. — 2000. — Vol. 49. — P. 103—109.
8. Kreuter J., Alyautdin R. N., Kharkevich D. A., Ivanov A. A. // Brain Res. — 1995. — Vol. 674. — P. 171—174.

9. Kreuter J. // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2001. — Vol. 47. — P. 65—81.
10. Kreuter J., Hekmatara T., Dreis S. et al. // J. Controlled Rel. — 2007. — Vol. 118. — P. 54—58.
11. Michaelis K., Hoffmann M. M., Dreis S. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2006. — Vol. 317. — P. 1246—1253.
12. Schroeder U., Sommerfeld P., Ulrich S., Sabel B. A. // J. Pharm. Sci. — 1998. — Vol. 87. — P. 1305—1307.

Поступила 04.10.11

© О. Ю. ЩЕПОЧКИНА, 2012

УДК 615.214.2.074

О. Ю. Щепочкина*

ГАРМОНИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК ДИЛЕПТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ¹ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ "РАСТВОРЕНИЕ"

Кафедра химии ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

*Щепочкина Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, доц. каф.; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
E-mail: shepochkina.olgayurievna@yandex.ru

♦ Гармонизация требований к оценке качества таблеток дилепта пролонгированного действия позволяет сделать правильный выбор среды растворения и других условий теста "Растворения". Разработанную методику рекомендовано включить в раздел "Растворение" проекта ФС "Дилепт 50 мг, таблетки пролонгированного действия". В результате проведенных исследований выбран наиболее рациональный состав таблеток дилепта пролонгированного действия.

Ключевые слова: гармонизация, тест "Растворение", дилепт, таблетки пролонгированного действия

O.Yu. Schepotchkina

THE HARMONIZED APPROACH TO THE ASSESSMENT OF QUALITY OF DILEPT PILLS OF DURABLE ACTION ACCORDING THE INDICATOR "DISSOLUTION"

The chair of pharmaceutical and toxicological chemistry of the I.M. Sechenov first state medical university, Moscow

♦ The harmonization of requirements to the assessment of quality of dilept pills of durable action permits to properly choose the dissolution medium and other conditions of "Dissolution" test. The developed technique is recommended to be included into the section "Dissolution" of the project "Dilept" 50 mg, pills of durable action". The most rational composite of dilept pills of durable action was chosen on the basis of the results of implemented study.

Key words: harmonization, "Dissolution" test, dilept, pills of durable action

Цель данной работы — формирование гармонизированного подхода к оценке качества таблеток дилепта 50 мг пролонгированного действия по разделу "Растворение", который позволит обосновать выбор наиболее целесообразного состава, обеспечивающего наибольшую эффективность лекарственной формы.

Дилепт является новым оригинальным отечественным лекарственным препаратом, созданным в ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН (дир. — акад. РАМН С. Б. Середенин). По своему фармакологическому действию дилепт — атипичный нейролептик дипептидной структуры [2], характеризуется отсутствием экстрапиримидной симптоматики, наличием положительного мнотропного действия, способностью снижать нейротоксическое действие глутамата и наличием антиоксидантной активности. Таким образом, дилепт может стать эффективным препаратом для лечения шизофрении, снижающим как продуктивные, так и негативные симптомы этой болезни [2].

К сожалению, активный метаболит дилепта обладает коротким периодом полувыведения и для поддержания его эффективной концентрации в системном кровотоке препарат необходимо принимать через короткие интервалы времени. В связи с этим для упрощения режима дозирования и повышения эффективности терапии разра-

ботана лекарственная форма дилепта пролонгированного действия двух различных составов.

Основываясь на требованиях ОФС 42 0003-04 "Растворение" [1] и ведущих зарубежных фармакопей (Европейской, Японской и США), проанализировали общие принципы стандартизации и нормирования по показателю "Растворение" для таблеток пролонгированного действия [3, 4]. Применяя информационно-аналитический подход, выявили закономерность выбора среды растворения в зависимости от физических и химических свойств веществ [5, 6]. Согласно требованиям фармакопей США для 44 лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества соединение, практически нерастворимое в воде, в среду растворения добавляют поверхностно-активное вещество (чаще натрия лаурилсульфат или натрия додецилсульфат) или органический растворитель (чаще изопропиловый спирт). Испытания по тесту "Растворение" для капсул и таблеток пролонгированного действия проводят на приборе 2 (лопастная мешалка), число оборотов от 50 до 100.

Проанализированные данные экспериментально подтверждены с использованием двух сред растворения: 1) изопропилового спирта и воды (2:8) и 2) 2,5% раствора натрия додецилсульфата в фосфатном буфере с pH 7,2. Тест растворения проводили по методике, описанной в ОФС 42 0003-04 "Растворение". Количество растворившегося дилепта определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны максимума поглощения 278 нм (через

¹Дилепт 50 мг, таблетки пролонгированного действия разработаны в опытно-технологическом отделе ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН