

ВИВЧЕННЯ ШКІРНО-ПОДРАЗНЮВАЛЬНОЇ ТА СЕНСИБІЛІЗУЮЧОЇ ДІЇ АНТИМІКОТИЧНИХ ГЕЛІВ

Л.В.Яковлева, Н.С.Чорна, О.Б.Леницька, Н.П.Половко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: протигрибкові препарати; доклінічні дослідження; шкірно-подразнювальна та сенсibilізуюча дія

*Водні гелі як одна з найбільш поширених лікарських форм обмежують можливість введення ряду гідрофобних лікарських субстанцій, наприклад, похідних імідазолу. У процесі попередніх досліджень розроблено склад безводних гелів з клотримазолом, кетоконазолом та біфоназолом. З метою їх впровадження в медичну практику досліджена сенсibilізуюча і місцевоподразнювальна дія методом *in vivo*. За результатами доклінічних досліджень встановлено, що розроблені препарати не проявляють сенсibilізуючих і місцевоподразнювальних властивостей. За даними показниками токсичності безводні гелі клотримазолу, кетоконазолу та біфоназолу, основа яких містить карбомер та гідрофільні неводні розчинники етанол, гліцерин, пропіленгліколь та ПЕО-400, відповідають рівню токсичності референтних препаратів крему "Клотримазол" 1% виробництва фірми "GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.", Польща, крему "Нізорал" 2% виробництва фірми "Janssen Pharm.", Бельгія, крему "Біфунал" 1% виробництва фірми "Actavis-Балканфарма-Разград АТ", Болгарія, що дозволяє рекомендувати гелі для подальших досліджень з метою впровадження у практичну медицину як протигрибкові засоби.*

Широке розповсюдження мікозів обумовлює актуальність досліджень з розробки нових антимікотичних препаратів за рахунок пошуку нових субстанцій, удосконалення складу існуючих лікарських засобів шляхом оптимізації складу основи тощо [10, 12, 13].

Проведені за останні роки біофармацевтичні дослідження вказують на те, що повнота вивільнення діючих речовин залежить від складу основи м'яких лікарських форм (МЛФ). Крім того, відомо, що найбільш ефективна терапевтична дія забезпечується при наявності лікарської речовини в МЛФ в розчинному стані [1]. З урахуванням гідрофобних властивостей більшості антимікотичних субстанцій на їх основі випускаються препарати переважно у формі кремів та мазей [4]. У теперішній час все більшою популярністю серед МЛФ користуються гелі, так як вони більш повно та рівномірно вивільнюють лікарсь-

кі речовини, володіють помірними осмотичними властивостями, легко наносяться та всмоктуються шкірою, не залишають на ній жирного блиску, проявляють охолоджуючий, зволожуючий та пом'якшуючий ефект, економічно доступні тощо [9]. На кафедрі косметології та ароматології доцентом Половко Н.П. під керівництвом проф. Башури О.Г. були проведені дослідження з розробки складу безводної гелевої основи на гідрофільних неводних розчинниках, до складу якої вводили лікарські субстанції кетоконазол, клотримазол та біфоназол після попереднього розчинення у пропіленгліколі.

Одним із основних етапів впровадження лікарських засобів є визначення їх токсичності. Проведення досліджень по виявленню сенсibilізуючих та шкірно-подразнювальних властивостей є обов'язковою вимогою Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України при доклінічному

вивченні нових лікарських засобів [2].

Мета дослідження — вивчення сенсibilізуючих і місцевоподразнювальних властивостей безводних гелів з клотримазолом, кетоконазолом та біфоназолом.

Матеріали та методи

У доклінічних дослідженнях використовували експериментальних тварин статевозрілих білих безпородних морських свинок обох статей масою 380-400 г, вирощених у віварії ЦНДЛ НФаУ, обладнаному відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Відповідно до рекомендацій ДФЦ МОЗ України кожна експериментальна група тварин налічувала 6 особин [7]. Усіх дослідних тварин утримували у стандартних санітарних умовах [7]. Під час експерименту тварини знаходились у віварії при температурі 19-24°C і вологості не більше 50%, у природному світловому режимі "день-ніч" у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні. Перед проведенням експерименту тварини пройшли акліматизацію в умовах кімнати для проведення

Таблиця

Вивчення подразнювальної та сенсibiliзуючої дії дослідних препаратів

Групи тварин		n	Термін дослідю, доба			
			після 10-ти аплікацій		після 20-ти аплікацій	
			різниця товщини шкірної складки, мм	реакція шкіри, бали	різниця товщини шкірної складки, мм	реакція шкіри, бали
Подразнювальна дія (нанесення на правий бік морських свинок)						
Негативний контроль (гелева основа)		6	0,05(0,0±0,2)	0(0±0)	0,25(0,2±0,4)	0(0±0)
Досліджувані препарати	Гель клотримазолу	6	0,3 (0,1±0,4)	0(0±0)	0,3 (0,1±0,4)	0(0±0)
	Гель кетоназолу	6	0,05(-0,1±0,2)	0(0±0)	0,1(0,0±0,4)	0(0±0)
	Гель біфоназолу	6	0,15(0,1±0,4)	0(0±0)	0,15(0,0±0,3)*	0(0±0)
Референтні препарати	Крем "Клотримазол"	6	0,35(0,3±0,5)	0(0±0)	0,6(0,5±0,8)**	0(0±0)
	Крем "Нізорал"	6	0,15(0,0±0,3)	0(0±0)	0,3(0,2±0,5)	0(0±0)
	Крем "Біфунал"	6	0,5 (0,4±0,6)	0(0±0)	0,85(0,5±1,1)**	0(0±0)
Сенсibiliзуюча дія (нанесення завершальної аплікації на лівий бік морських свинок)						
Негативний контроль (гелева основа)		6	0,15(0,0±0,3)	0(0±0)	0,05(0,0±0,1)	0(0±0)
Досліджувані препарати	Гель клотримазолу	6	0,2(0,1±0,4)	0(0±0)	0,1(0,1±0,2)	0(0±0)
	Гель кетоназолу	6	0,05(0,0±0,4)	0(0±0)	0,0(-0,1±0,2)	0(0±0)
	Гель біфоназолу	6	0,1(0,1±0,2)	0(0±0)	-0,1(-0,2±0,0)	0(0±0)
Референтні препарати	Крем "Клотримазол"	6	0,4(0,2±0,6)	0(0±0)	0,0(0,0±0,1)	0(0±0)
	Крем "Нізорал"	6	0,5(-0,1±0,2)	0(0±0)	0,0(-0,1±0,0)	0(0±0)
	Крем "Біфунал"	6	0,1(-0,2±0,2)	0(0±0)	0,15(0,0±0,4)	0(0±0)

Примітки:

- 1) * — відхилення показника достовірне щодо показника референтного препарату, $p < 0,05$;
- 2) ** — відхилення показника достовірне щодо негативного контролю, $p < 0,05$.

випробувань протягом 7-ми діб. Дослідження проведені з дотримання правил гуманного поводження з тваринами згідно з правилами "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей" [11]. Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики на рівні значущості $p < 0,05$ (враховували середнє арифметичне та його стандартну похибку). Статистичні висновки при порівнянні рядів експериментальних даних отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу або дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями критерієм Ньюмена-Кейлса [5, 8].

Вивчення сенсibiliзуючої дії гелів кетоназолу, клотримазолу та біфоназолу проводили на моделі нашкоджених аплікацій у порівнянні з основою гелів та відповідними за діючою речовиною

референтними препаратами. Як референтні препарати використовували крем "Клотримазол" 1% виробництва фірми "GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.", Польща (серії OH1632, OG1560, OF0250), крем "Нізорал" виробництва фірми "Janssen Pharm.", Бельгія (серії 8KB1E00, 8DB3P00) та крем "Біфунал" виробництва фірми "Actavis-Балканфарма-Разград АТ", Болгарія (серії 040508, 052011). Досліджувані та референтні препарати наносили морським свинкам нашкоджено в дозі 0,5 г на тварину протягом 4-х тижнів по 5 разів на тиждень один раз на добу на вистрижену ділянку шкіри (правий бік) розміром 2x2 см. Реакцію шкіри правого боку враховували щодня з метою виявлення подразнювальної дії препаратів. Місцеву дію досліджуваних гелів та референтних препаратів на шкіру оцінювали після нанесення 10-ї та 20-ї аплікацій до

нанесення завершальної аплікації візуально за ступенем виразності еритеми; за допомогою штангенциркуля визначали товщину шкірної складки правого боку [6]. Результати вимірювань товщини шкірної складки розглядали як різницю вимірювання в ході експерименту та вихідних даних.

Виявлення сенсibiliзації проводили також після 10-ї та 20-ї аплікацій шляхом нанесення завершальної дози препарату на інтактний (лівий) бік тварини. Показники, які характеризують сенсibiliзуючу дію досліджуваних об'єктів, а саме, товщину шкірної складки та ступінь ураження шкіри лівого боку, визначали через 24 год після нанесення розрізнявальної дози.

Результати та їх обговорення

Як показало проведене дослідження, 10-ти та 20-ти-разове на-

несення досліджуваних гелів не змінювало загального стану тварин: морські свинки були рухливими, активними.

Проведене після 10-и аплікацій тестування показало відсутність проявів будь-якої подразнювальної дії (правий бік) препаратів, а також алергічної реакції з боку інтактної шкіри (лівий бік) у відповідь на нанесення завершальної аплікації як досліджуваних, так і референтних препаратів (табл.). Тому відповідно до методичних рекомендацій на шкірне нанесення препаратів продовжували до 20-ти аплікацій.

Як показало проведене тестування, після нанесення 20-ти сенсibiliзуючих аплікацій (правий бік) подразнювальні властивості досліджуваних гелів не були виявлені. У тварин, яким наносили референтні препарати — крем “Клотримазол” та “Біфунал”, після 20-ти аплікацій на правому боці утворився наліт, що призвело до достовірного збільшення товщини шкірної складки по відношенню до груп тварин, яким наносили основу гелів. Однак від-

сутність будь-яких проявів еритеми на шкірі правого боку дає можливість виключити подразнювальну дію референтних препаратів. Утворення нальоту та збільшення товщини шкірної складки, можливо, пов'язано з допоміжними речовинами, які входять до складу цих референтних препаратів у формі крему.

Як свідчать результати досліджень, представлені в таблиці, нанесення завершальної нашірної аплікації досліджуваних препаратів не викликало явищ гіперемії на шкірі лівого боку у жодної з тварин як у дослідних групах, так і в контрольній, що вказує на відсутність сенсibiliзуючої дії.

Досліджувані гелі не проявляють сенсibiliзуючих і місцево-подразнювальних властивостей на рівні референтних препаратів.

Таким чином, вищезазначене свідчить про перспективність впровадження у виробництво відомих протигрибкових засобів у новій лікарській формі — безводних гелів, оскільки відомі переваги гелів можуть підвищити комплай-

ентність хворих при лікуванні. А відсутність подразнювальної та сенсibiliзуючої дії досліджуваних гелів клотримазолу, кетоконазолу та біфоназолу дозволить застосовувати розроблені гелі у більш широкого спектра хворих.

ВИСНОВКИ

1. Досліджена сенсibiliзуюча і місцево-подразнювальна дія гелів з клотримазолом, кетоконазолом та біфоназолом методом *in vivo*.

2. За результатами доклінічних досліджень встановлено, що розроблені препарати не проявляють сенсibiliзуючих і місцево-подразнювальних властивостей. За показниками токсичності розроблені безводні гелі клотримазолу, кетоконазолу та біфоназолу відповідають рівню токсичності референтних препаратів крему “Клотримазол” 1% виробництва компанії “GlaxoSmitKline Pharmaceuticals S.A.”, Польща, крему “Нізорал” 2% виробництва фірми “Janssen Pharm.”, Бельгія, крему “Біфунал” 1% виробництва фірми “Actavis-Балканфарма-Разград АТ”, Болгарія, що дозволяє рекомендувати гелі як протигрибкові засоби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гриценко В.І., Грудько В.О., Рубан О.А. // *Вісник фармації*. — 2007. — №1 (49). — С. 24-27.
2. Доклінічне вивчення сенсibiliзуючої дії лікарських засобів: Метод. рекоменд. — К., 2002. — С. 5-27.
3. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов О.В., Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 74-97.
4. *Компендиум 2008 — лекарственные препараты* / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2008. — 2120 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. — 2001. — 320 с.
6. *Методические указания к постановке токсикологических исследований ингредиентов косметических средств в эксперименте на животных №05РЦ/9140 от 30.11.1991*. — М., 1991. — 20 с.
7. *Надлежащая производственная практика лекарственных средств* / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. — К.: МОРИОН, 1999. — С. 508-545.
8. *Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов*. В кн.: *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. — М.: Ремедиум, 2000. — С. 349-354.
9. Пат. №46336 Україна. Гелева основа для лікарських та косметичних засобів / Н.П.Половко, О.Г. Башура, А.А.Яремчук. Заявка № и 2009 11528. — Заявл.: 12.11.2009. Опубл.: 26.04.2010. — Бюл. №8.
10. Родионов А.Н. *Грибковые заболевания кожи: Руковод. для врачей*. — 2-е изд. — С.Пб.: Питер, 2000. — 288 с.

11. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. — 1991. — Vol. 1. — P. 145-146.
12. Warner R.R. //J. Am. Acad. Dermatol. — 2001. — Vol. 45, №6. — P. 27-31.
13. Wikler J.R., Nieboer C., Willemze R. //J. Am. Acad. Dermatol. — 2002. — Vol. 27, №1. — P. 37-39.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.07.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **ципрофлоксацин** (Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код АТС J 01 M A 02)

Хворому К. (32 роки) на гострий холецистит було призначено препарат, який містить ципрофлоксацин (перорально по 500 мг 2 рази на добу). Через добу застосування препарату, який містить ципрофлоксацин, у нього з'явилися загальна слабкість, запаморочення, зниження гостроти зору (неможливість сконцентрувати погляд на об'єкті). Також хворий приймав нітросолін. Препарат, який містить ципрофлоксацин, було відмінено, реакцію купірували за допомогою преднізолону, тавегілу. Після вжитих заходів через три доби на тлі коригуючої терапії зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Дніпропетровського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України (Новомосковська ЦРЛ).

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **гвайфенезин** та **рідкий комплекс екстрактів лікарських рослин** (Снодійні, седативні засоби. Код АТС NO5CM50)

Хворій К. (35 років) з діагнозом: нейроциркуляторна дистонія, неврастенія було призначено препарат, який містить гвайфенезин та рідкий комплекс екстрактів лікарських рослин (перорально по 1 чайній ложці 3 рази на добу). Після першого прийому у неї з'явилось оніміння язика, тремор кінцівок, безсоння. Після відміни препарату, який містить гвайфенезин та рідкий комплекс екстрактів лікарських рослин, зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Вінницького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України (Барська ЦРЛ).

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **сульфаметоксазол** та **триметоприм** (Антимікробні засоби для системного застосування. Код АТС J01E E01)

Хворій С. (39 років) для профілактики після екстракції зуба було призначено препарат, який містить сульфаметоксазол та триметоприм (перорально по 960 мг 2 рази на добу). Через три дні після початку застосування у хворої розвинувся синдром Лайєла. Одночасно приймала діазолін. Препарат, який містить сульфаметоксазол та триметоприм, було відмінено. Для корекції стану хворої призначено преднізолон, супрастин, тавегіл, ентеросгель, флуконазол, лінекс, квател, лоратадин, дуфалак, натрію хлорид, мікомас, метипред, фібро-вейн, ректодельт 100, синактен О депо, холензим, очищувальна клізма. Після вжитих заходів зазначені явища поступово минули, на момент виписки із стаціонару у хворої зберігалась невелика еритема та лущення шкіри.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від регіонального відділення ДФЦ МОЗ України м. Києва (Київська МКЛ №3).