

Выводы: хроматографические характеристики испытуемых изомеров атенолола в разработанных условиях соответствуют современным фармакопейным требованиям к параметрам пригодности хроматографической системы. Разработанная методика может быть использована при анализе изомеров атенолола.

1. Алексеев В.В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов. Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург. Соровский образовательный журнал. №1, 1998г.
2. Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. В помощь практикующему врачу./ Соталол в лечении аритмий. – С.-Петербург. Ж.. «Институт кардиологической техники» №10 1998. с.80-83
3. Горчакова Н.К., Сафронич Л.Н., Бобкова Н.В. Лекарственные растения и лекарственное растительное сырьё, содержащие алкалоиды. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2000г.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕСТНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА

Е.В. Шадрина¹, Л.П. Ларионов², П.В. Сорокин², Т.Г. Хонина¹, О.Н. Чупахин¹

¹ Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера УрО РАН, ² ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Екатеринбург

Известно большое количество препаратов противовоспалительного действия, из них особого внимания заслуживают нестероидные противовоспалительные средства – НСПВС. К сожалению, при пероральном или парентеральном применении все они могут приводить к нежелательным побочным эффектам: вызывать изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также повреждение и некроз почек.

Наиболее эффективными и широко применяемыми препаратами указанной группы являются индометацин и диклофенак натрия, которые используются для лечения различных воспалительных заболеваний мягких тканей, суставов, опорно-двигательного аппарата (ревматоидного артрита, полиартрита, радикулитов, плекситов, экзем, псориазов и др.). При этом индометацин более активен, чем диклофенак натрия, но вместе с тем и более токсичен. Для снижения побочных эффектов эти препараты могут назначаться местно. Выпускаются различные мази и гели, содержание действующего вещества в которых составляет 1-10%.

Эффективным путем уменьшения токсичности противовоспалительной мази при сохранении ее лечебного действия является снижение дозы активного вещества за счет введения транскутанных (трансдермальных) проводников в ее состав. При этом достигается терапевтическая

концентрация противовоспалительного средства в месте применения и оказывается избирательное действие на патологические процессы, протекающие в пораженных участках. Как правило, в качестве транскутанных проводников применяются низшие спирты или диметилсульфоксид (димексид). Так, например, запатентована гидрофильная фармацевтическая композиция противовоспалительного действия, содержащая в своем составе димексид. Данная композиция содержит следующее соотношение ингредиентов, масс. %: диклофенак натрия или индометацин (0,5-10,0), димексид (1,0-5,0), полиэтиленоксид-1500 (15-30), полиэтиленоксид-400 (15-30), пропиленгликоль (20-30), мочевины (0-0,5), ментол (0-3,0), вода (0-5,0) [1]. Однако димексид – довольно токсичное вещество, которое часто вызывает аллергические реакции и к тому же имеет неприятный запах.

Альтернативным путем повышения эффективности противовоспалительного средства при снижении его побочного действия является использование мазевых основ, обладающих транскутанной активностью. Примером подобной мазевой основы является эфтидерм. При этом в состав противовоспалительной мази входят следующие компоненты, масс. %: индометацин (0,20-0,50), димедрол (0,05-0,25), эфтиллин, содержащий 40% эфтидерма (97,25-99,75) [2].

В Институте органического синтеза УрО РАН были получены и запатентованы глицераты кремния в избытке глицерина состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (где $3 \leq x \leq 10$), обладающие чрескожной проводимостью лекарственных средств, а также гидрогели на их основе [3]. Указанные соединения нетоксичны, содержат в своем составе кремний, который является биогенным элементом и оказывает стимулирующее влияние на репаративные процессы во всех видах тканей.

Целью настоящей работы являлась разработка наиболее удобного способа получения кремнийсодержащего противовоспалительного средства для местного применения, содержащего минимальное количество диклофенака натрия и при этом оказывающего эффективное фармако-терапевтическое действие.

Материалы и методы. Для приготовления противовоспалительного средства использовали глицераты кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ и 2,5%-ый раствор диклофенака натрия. Указанные компоненты тщательно перемешивали в определенном соотношении при комнатной температуре в течение 8-10 мин до начала гелеобразования; при этом содержание диклофенака натрия в средстве составляло 0,5-1,0%. Полученный гель гомогенизировали до состояния мази мягкой консистенции, соответствующей требованиям на фармацевтическое средство местного применения.

Доказательные исследования полученного средства были проведены согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (М., 2002 г.). При этом были исследованы острая и хроническая токсичность, местно-раздражающее действие.

Противовоспалительную активность оценивали с помощью метода формалинового отека лапки мыши (воспалительную реакцию вызывали введением 0,1мл 1%-го раствора формалина). Также были проведены патоморфологические исследования органов и тканей подопытных животных.

Результаты и обсуждение. При исследовании разработанного средства на острую токсичность признаков интоксикации не было выявлено в течение всего срока наблюдения. Все контролируемые показатели у животных подопытной группы не отличались от аналогичных показателей контрольной группы. При изучении хронической токсичности в течение всего срока наблюдения (30 суток) случаев гибели животных не было. В поведении белых мышей после ежедневных аппликаций исследуемого средства не было отмечено каких-либо отрицательных проявлений. В местах нанесения средства на коже экспериментальных животных отсутствовали гиперемия, отечность, шелушение, усиление капиллярного рисунка.

Таким образом, изучение острой и хронической токсичности данного средства на лабораторных животных свидетельствует об отсутствии у него токсического действия. Местно-раздражающее действие изучаемого средства также не обнаружено.

При исследовании противовоспалительной активности было выявлено снижение отечности лапки мыши после нанесения исследуемого средства на 30-40% (по сравнению с контрольной группой).

Результаты патоморфологических исследований органов и тканей подопытных животных позволяют сделать заключение, что при различных путях введения средства патологических изменений в исследуемых гистологических образцах не наблюдается.

Таким образом, нами был разработан удобный способ получения местного кремнийсодержащего противовоспалительного средства с использованием раствора диклофенака натрия. Данный способ приводит к тому, что молекулы лекарственного вещества встраиваются в пространственную сетку образующегося гидрогеля и затем высвобождаются из нее постепенно, обеспечивая пролонгированное лечебное действие. Кроме того, транскутанная активность глицератов кремния обеспечивает глубокое проникновение как лекарственного вещества, так и биогенного кремния к очагу воспаления.

На основании данных доклинических исследований разработанное противовоспалительное средство может быть рекомендовано для клинических испытаний, а именно, для лечения заболеваний суставов и опорно-двигательного аппарата.

1. Патент РФ № 2140258, А 61 К 9/06, 1999.
2. Патент РФ № 2233153, А 61 К 9/10, 2004.
3. Патент РФ № 2255939, С 07 F 7/04, 2005.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ – проект № 07-03-97638 р_офи.