

РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «СПИРУЛИНА-СПРЕЙ» КАК ПЕРСПЕКТИВНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

© 2009 Н.Н. Желонкин¹, С.В. Первушкин¹, Н.В. Ершова¹, А.А. Сохина¹,
М.О. Тархова², И.И. Маркова¹

¹ Самарский государственный медицинский университет

² ООО «НЕОФИТ», г. Самара

Статья получена 29.09.2009 г.

Разработаны оптимальный состав и технология комбинированного растительного препарата, перспективного для лечения экологически обусловленных заболеваний верхних дыхательных путей. Обоснована востребованность на фармацевтическом рынке Самарской области такой лекарственной формы, как спрей растительного происхождения для применения в оториноларингологии. Разработанный лекарственный препарат обладает пролонгированным противовоспалительным, ранозаживляющим, антимикробным действием при отсутствии токсического влияния на организм.

Ключевые слова: лекарственная форма, спирулина платенсис, спрей, экологически обусловленные заболевания

Одной из важных задач современной фармацевтической технологии является создание эффективных и безопасных лекарственных средств, в том числе и для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Вместе с тем неблагоприятная экологическая обстановка, увеличение числа респираторных вирусных заболеваний и снижение иммунного статуса способствует росту ринитов, синуситов, тонзиллитов. Перечисленные патологии органов дыхания, по оценкам специалистов, являются распространенной группой заболеваний. По данным Европейского респираторного общества за 2008 г. более чем 25% больных ежедневно обращаются к врачам в связи с заболеваниями верхних дыхательных путей [1].

Создание новых лекарственных препаратов для оториноларингологии является актуальным не только вследствие распространенности патологии, но и в связи с тем, что воспаление слизистой оболочки неблагоприятно отражается на состоянии нервной и сердечно-сосудистой систем, способствует аллергической перестройке организма, изменению факторов

естественного иммунитета. Для лечения указанных заболеваний целесообразно применять средства комплексного воздействия, обладающие антимикробным, противовоспалительным, ранозаживляющим и иммуномодулирующим действием [2]. Однако в настоящее время наблюдается дефицит лекарственных средств для оториноларингологии, сочетающих в себе такую комплексную терапевтическую активность. В этом аспекте перспективными в фармакотерапии воспалительного процесса ЛОР-органов являются лекарственные препараты растительного происхождения, в которых удачно сочетается высокая фармакологическая активность с минимальными побочными эффектами.

Ценными источниками биологически активных соединений с широким спектром фармакологического действия являются биомасса сине-зеленой микроводоросли спирулины платенсис (*Spirulina platensis*) и трава чистотела большого (*Chelidonium majus*). Уникальное сочетание биологически активных соединений (белки, витамины группы В, С, Е, полиненасыщенные жирные кислоты, каротиноиды, хлорофилл, фикоцианин) в биомассе спирулины обеспечивает противовоспалительные и антиоксидантные свойства, ускоряет заживление, регенерацию и эпителизацию тканей [3]. Ряд алкалоидов чистотела большого характеризуется антимикробным и противовоспалительным действием [4].

Цель нашего исследования – разработка состава и технологии спрея на основе биомассы спирулины платенсис и настойки чистотела большого с антимикробным, противовоспалительным, ранозаживляющим действием, предназначенного для лечения заболеваний верхних дыхательных путей.

Желонкин Николай Николаевич, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической технологии. E-mail: texnologii-samgti@yandex.ru

Первушкин Сергей Васильевич, доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии. E-mail: texnologii-samgti@yandex.ru

Ершова Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой оториноларингологии

Сохина Анна Аркадьевна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии

Тархова Марина Олеговна, главный технолог ООО «НЕОФИТ», г. Самара

Маркова Ирина Игоревна, аспирант

В качестве объектов исследования были выбраны следующие фитообъекты: биомасса синие-зеленой микроводоросли спирулины, настойка чистотела большого 10% на 70% спирте этиловом, разработанная учеными СамГМУ (профессор В.А. Куркин, профессор С.В. Первушкин, А.А. Сохина) [4]. В качестве вспомогательных веществ использовали метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, карбопол, глицерин медицинский, воду очищенную.

Исследование состояния Самарского фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения заболеваний верхних дыхательных путей показало преобладание препаратов импортного производства (более 65%) и преимущественно резорбтивного действия (более 67%). В данной группе преобладают лекарственные препараты синтетического происхождения (70,9%). Препараты местного действия растительного происхождения на фармацевтическом рынке Самарской области представлены в основном таблетками для рассасывания и пастилками, а спреи и аэрозоли – всего 0,2%. Вместе с тем выбор лекарственной формы в виде спрея обусловлен еще и тем, что она является дозированной, безопасной и простой в применении.

Спрей – жидкая многодозовая лекарственная форма, предназначенная для обеспечения местного или системного эффекта путем высвобождения лекарственного средства (раствора, эмульсии, суспензии) из специального вида упаковки в виде капель, размер которых соответствует отверстию распыляющего устройства (пульверизатора). Спрей, обладая преимуществами аэрозольной упаковки (удобство применения, быстрота эффекта), лишен недостатков, связанных с применением флаконов под повышенным давлением (высокая стоимость, сложность изготовления, опасность взрыва). При использовании спрея средний размер распыляемых частиц составляет – 5-50 мкм, в то время как у аэрозоля – 0,1-0,5 мкм. Таким образом, при распылении аэрозоля образуется тончайшее облако, которое при вдохе попадает в основном в бронхи, а при применении спрея оседает в верхних отделах – глотке, гортани и слизистой носа.

Разрабатываемый спрей является гетерогенной (суспензионной) системой, следовательно, размеры частиц суспензии должны укладываться в требуемый диапазон. Для этого необходимо было выбрать способы дезинтеграции и фракционирования, которые бы позволили получить и требуемый размер частиц, и максимальный выход БАС из биомассы

спирулины. В результате полученных данных установлено, что сочетание механической дезинтеграции и центрифугирования при 6000 об/мин в течение 10 минут позволяет полностью освободиться от неразрушенных клеток. На основании полученных результатов разработан технологическая схема производства лекарственного препарата «Спирулина-Спрей».

В условиях естественного хранения изучена стабильность лекарственного препарата «Спирулина-Спрей» по критериям: однородность, подлинность, числовые показатели, микробиологическая чистота. Установлена стабильность препарата в течение 20 месяцев. В опытах на биологических тест-объектах (дафнии) [5] и лабораторных животных (белых беспородных крысах) проведено изучение острой токсичности разработанного лекарственного препарата. В опытах не выявлено гибели животных при пероральном введении спрея даже в дозе 15000 мг/кг, т.е. $LD_{50} > 15000$ мг/кг, что позволяет считать «Спирулина-Спрей» нетоксичным средством.

Антиоксидантную активность исследовали по методике, основанной на аутоокислении низких концентраций адреналина в щелочной среде [6]. Признаком аутоокисления является нарастание оптической плотности с максимумом при 347 нм в течение 2-х минут. О величине антиоксидантной активности объектов судили по степени ингибирования ими процесса аутоокисления адреналина: 0% – отсутствие антиоксидантной активности, 100% – полное ингибирование процесса аутоокисления. Разработанный препарат «Спирулина-Спрей» и извлечение из биомассы спирулины платенсис обладают выраженной антиоксидантной активностью. При определении микробиологической активности разработанного препарата методом колодцев установлено, что «Спирулина-Спрей» обладает антимикробным действием в отношении тест-штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

В условиях естественного хранения изучена стабильность лекарственного препарата «Спирулина-Спрей» по критериям: однородность, подлинность, числовые показатели, микробиологическая чистота. Установлена стабильность препарата в течение 20 месяцев.

На основании спектра поглощения разработанного лекарственного препарата, представленного на рис. 1, были выбраны ключевые длины волн для определения биодоступности: фикоцианин – характерный максимум при 620 нм; низкомолекулярные белки – 263 нм; алкалоиды чистотела – 336 и 364 нм.

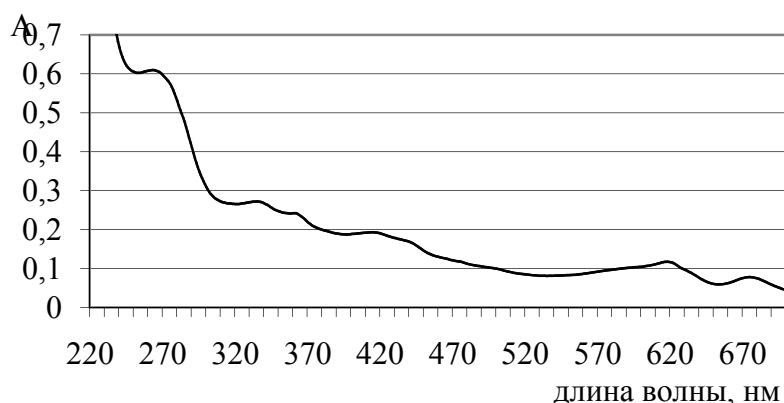


Рис. 1. Спектр поглощения раствора спрея (разведение 1:100)

Исследования биодоступности разработанного препарата-спрея на основе биомассы *Spirulina platensis* и настойки *Chelidonium majus* производили методом диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве диализных жидкостей использовались: ацетатный буфер (pH=5,56), фосфатный буфер (pH=7,45), боратный буфер (pH=8,85). Выбор данных значений pH был обусловлен необходимостью исследования высвобождения БАС в средах, близких по pH к физиологическим средам, так как pH ротовой полости и слизистой носа в норме составляет 7,2. При этом реакция среды при воспалительных и инфекционных заболеваниях может снизиться и стать слабокислой. Максимальная концентрация биологически активных веществ наблюдается через 25 минут при pH=7,45 и находится на постоянном уровне в течение 5 часов, что может свидетельствовать о пролонгированном действии лекарственного препарата.

Для лечения хронического тонзиллита использовали метод промывания миндалин под отрицательным давлением антисептическими растворами на 10 пациентах и исследуемым препаратом в двух концентрациях 2% (10 мл в 500 мл воды очищенной) и 5% (10 мл в 200 мл воды очищенной) на 10 добровольцах в возрасте от 18 до 20 лет. У всех были взяты общий анализ крови, общий анализ мочи, соскоб с миндалин на флору, проведен полный отоларингологический анализ [7]. На основе проведенных лабораторных исследований мы провели сравнительный анализ двух схем консервативного лечения. Эффект применявшихся схем лечения оценивался по способности вызывать клиническое улучшение (уменьшение рецидивов ангин и других проявлений декомпенсации). Отдаленные клинические результаты рассматривались в трех параметрах: 1 – отсутствие эффекта, 2 – уменьшение числа рецидивов ангин, 3 – отсутствие рецидивов ангин в течение года.

При промывании миндалин под отрицательным давлением раствором фурациллина у

10 пациентов полное отсутствие наблюдалось в 22% случаев, уменьшение рецидивов – 51%, отсутствие рецидивов ангин – в 27% случаев. Продолжительность наблюдения составляла 1 год. При промывании миндалин под отрицательным давлением у 10 добровольцев 2% раствором спрея на основе биомассы *Spirulina platensis* и травы *Chelidonium majus* 7-10 дней каждый день в сочетании с ежедневным полосканием 5% раствором спрея на основе биомассы *Spirulina platensis* и травы *Chelidonium majus* 2 раза в день в течение 20 дней обнаружено, что ангины прекратились в 35% процентов случаев наблюдений, количество рецидивов ангин уменьшилось у 48% пациентов, клинический эффект отсутствовал у 17%.

Первый опыт испытания спрея, разработанного на кафедре фармацевтической технологии СамГМУ на основе биомассы *Spirulina platensis*, настойки *Chelidonium majus* на добровольцах дает основание считать этот препарат перспективным и обосновывает продолжение исследований в выбранном направлении.

Вывод: нами разработана лекарственная форма – спрей, перспективная для лечения экологически обусловленных заболеваний верхних дыхательных путей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Извин, А.И. Клинико-эпидемиологические и иммуно-морфологические параллели хронического тонзиллита и паратонзиллярного абсцесса / А.И. Извин // Рос. оториноларингология. – 2003. - № 2(5). – С. 164-167.
2. Хасанов, С.А. Распространенность хронического тонзиллита в семье и его профилактика / С.А. Хасанов, А.А. Асроров, У.Н. Вохидов // Вестн. оториноларингологии. – 2006. - № 4. – С. 38-40.
3. Первушкин, С.В. Биомасса спирулины: исследования и перспективы использования: монография / С. В. Первушкин, А. В. Воронин, А. А. Сохина. – Самара: СамГМУ, 2004. – 100 с.
4. Сохина, А.А. Фитохимические и технологические исследования травы чистотела большого (*Chelidonium majus* L.): автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01 / Сохина Анна Аркадьевна. – Самара, 1999. – 24 с.

5. *Строганов, Н.С.* Методика определения токсичности водной среды / *Н.С. Строганов* // Методики биологических исследований по водной токсикологии. – М.: Наука, 1971. – С. 14-60.
6. *Сирота, Т.В.* Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / *Т.В. Сирота* // Вопросы мед. химии. – 1999. – Т. 45, №3. – С. 263-272.
7. *Еремина, Н.В.* Оптимизация выявления хронического тонзиллита в детском и юношеском возрасте в самарском регионе, перспективы профилактики и лечение / *Н.В. Еремина, С.В. Первушкин, А.В. Медведев, О.В. Зелева, Н.Н. Желонкин, Т.Ю. Боронец* // 100 лет российской оториноларингологии: достижения и перспективы. Труды II Пленума Правления Российского общества оториноларингологов, Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2008 г. – С-Пб, 2008. – С. 29-33.

DEVELOPMENT OF THE COMBINED MEDICINAL FORM "SPIRULINA-SPRAY» AS PERSPECTIVE PREPARATION FOR TREATMENT OF THE ECOLOGICALLY CAUSED DISEASES OF UPPER RESPIRATORY WAYS

© 2009 N.N. Jelonkin¹, S.V. Pervushkin¹, N.V. Eryomina¹, A.A. Sohina¹,
M.O. Tarhova², I.I. Markova¹

¹ Samara State Medical University

² Association of limited responsibility "NEOPHYTE", Samara

Article is received 2009/09/29

Optimum composition and technology of the combined herbal preparation are developed for treatment the ecologically caused diseases of the upper respiratory ways. The demand in the pharmaceutical market of Samara oblast of such medicinal form, as a phytogenesis spray for application in otorhinolaryngology is proved. The developed medical product possesses prolonged antiinflammatory, wound repairing, antimicrobial action at absence of toxic influence on an organism.

Key words: *medicinal form, spirulina platensis, spray, ecologically caused diseases*

Nikolay Jelonkin, Candidate of Pharmacy, Assistant at the Department of Pharmaceutical Technology. E-mail: texnologi-samgmu@yandex.ru

Sergey Pervushkin, Doctor of Pharmacy, Head of the Pharmaceutical Technology Department. E-mail: texnologi-samgmu@yandex.ru

Nataliya Eryomina, Doctor of Medicine, Head of the Otorinolaryngological Department

Anna Sohina, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Department of Pharmaceutical Technology

Marina Tarhova, Chief Technologist at the Association of limited responsibility "NEOPHYTE"

Irina Markova, Graduate Student