

РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ СПРЕЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ ДЕРМАТИТОВ

© 2015 Н.Н. Желонкин, С.В. Первушкин, Л.Д. Климова, О.В. Бер, А.А. Сохина,
А.С. Буданова

Самарский государственный медицинский университет

Статья поступила в редакцию 24.11.2015

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

Ключевые слова: *лекарственный препарат, спирулина, чистотел большой, дерматиты, спрей, противовоспалительное, противоаллергическое, ранозаживляющее, антимикробное действие*

Одной из важных задач современной фармацевтической технологии является создание эффективных и безопасных лекарственных средств, в том числе и для лечения заболеваний кожного покрова различной этиологии. Вместе с тем неблагоприятная экологическая обстановка, широкое распространение atopического дерматита остается важной медико-социальной проблемой в силу широкой распространенности, частого перехода заболевания в тяжелые и хронические формы, приводящие к существенному снижению качества жизни больного. На одно из первых мест выходит проблема осложненных вторичной инфекцией форм заболевания. Присоединение бактериальной и грибковой инфекции кожи у 25-34% пациентов, страдающих atopическим дерматитом, увеличение случаев резистентности к традиционной терапии создает трудности в ведении этих больных [1].

Создание новых лекарственных препаратов для дерматологии является актуальным не только вследствие распространенности патологии, но и в связи с тем, что воспаление кожного

покрова неблагоприятно отражается на состоянии защитных функций организма. Для лечения заболеваний кожи, в том числе дерматитов, целесообразно применять средства комплексного воздействия, обладающие противовоспалительным, противоаллергическим, ранозаживляющим, антимикробным действием [2]. Однако в настоящее время наблюдается дефицит лекарственных средств для дерматологии, сочетающих в себе такую комплексную терапевтическую активность. В этом аспекте перспективными в фармакотерапии воспалительного процесса кожных покровов 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 синезеленой микроводоросли спирулины платенсис (*Spirulina platensis*) и трава чистотела большого (*Chelidonium majus*). Уникальное сочетание биологически активных соединений (фикоцианин, каротиноиды, низкомолекулярные белки, аминокислоты, витамины группы В, С, Е, полиненасыщенные жирные кислоты, хлорофилл) 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 исследования: разработка состава и технологии спрея на основе биомассы спирулины платенсис и настойки чистотела большого с противовоспалительным, противоаллергическим,

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

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

Климова Любовь Дмитриевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии
Бер Ольга Владимировна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии

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

Буданова Анастасия Сергеевна, интерн

ранозаживляющим, антимикробным действием, предназначенного для лечения экологически обусловленных заболеваний кожного покрова.

В качестве **объектов исследования** были выбраны следующие фитообъекты: биомасса синне-зеленой микроводоросли спирулины, настойка чистотела большого 10% на 70% спирте этиловом, разработанная учеными СамГМУ (профессор В.А. Куркин, профессор СВ. Первушкин, А.А. Сохина) [4].

Исследование состояния Самарского фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения заболеваний кожного покрова показало преобладание препаратов импортного производства. В данной группе преобладают лекарственные препараты синтетического происхождения. Препараты местного действия растительного происхождения на фармацевтическом рынке Самарской области представлены в основном гелями и мазями, а спреи и аэрозоли – около 2%. 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).

Разрабатываемый спрей является гетерогенной (суспензионной) системой. Следовательно, размеры частиц суспензии должны укладываться в требуемый диапазон. Для этого были выбраны 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 разрушенных клеток [7].

В условиях естественного хранения изучена стабильность лекарственного препарата спрея 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. LD50 > 15000 мг/кг, что позволяет считать разработанный спрей нетоксичным средством.

Антиоксидантную активность исследовали по методике, основанной на аутоокислении низких концентраций адреналина в щелочной среде [6]. Признаком аутоокисления является нарастающее 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 спрей и извлечение из биомассы спирулины платенсис обладают выраженной антиоксидантной активностью. При определении микробиологической активности разработанного препарата методом колодцев установлено, что спрей обладает антимикробным действием в отношении тест-штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

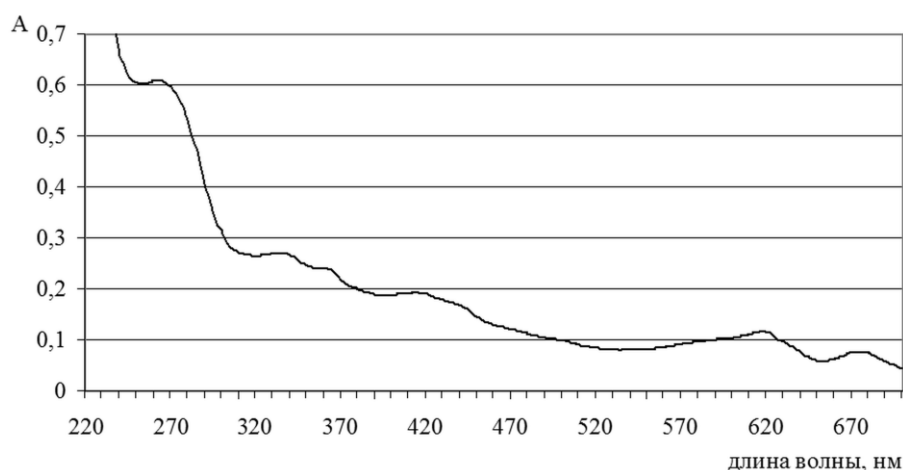


Рис. 1. Спектр поглощения раствора спрея (разведение 1:100)

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.

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 кожного покрова в норме составляет 5,5. При этом реакция среды при воспалительных и инфекционных заболеваниях может снизиться и стать слабощелочной. Максимальная концентрация биологически активных веществ наблюдается через 25 минут при pH = 5,5 и находится на постоянном уровне в течение 5 часов, что может свидетельствовать о пролонгированном действии лекарственного препарата.

Схема стандартизации разработанного препарата представлена на рис. 2.

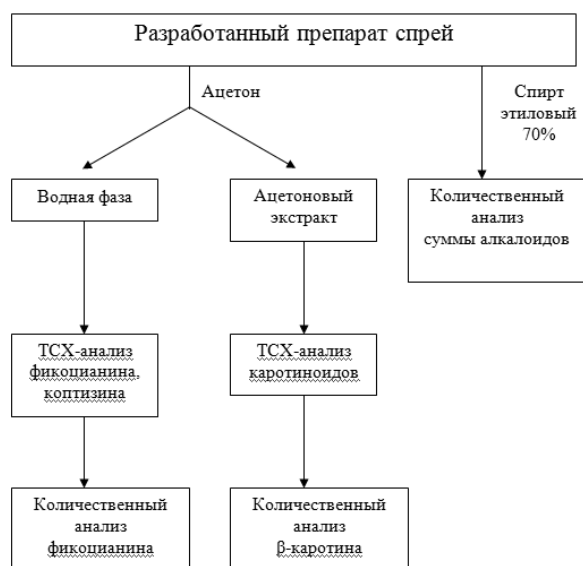


Рис. 2. Схема стандартизации разработанного препарата спрея

Эффективность местного лечения заболеваний кожного покрова можно существенно повысить путем применения научно-обоснованных, многокомпонентных составов с учетом этиологии, патогенеза и фазности течения воспалительного процесса. При этом необходимо

учитывать требования, предъявляемые в дерматологии к препаратам для местного применения. Моделирование гнойной раны производили на кроликах породы Шиншилла весом 2,5-3 кг внутрикожным введением 10% раствора хлористого кальция. Через двое суток в центр зоны образовавшегося некроза вносили 1 мл микробной взвеси, содержащей 1 млрд. микробных тел культуры золотистого стафилококка и 2 млрд. микробных тел палочки сине-зеленого гноя. Исследование чувствительности микрофлоры раны к антибиотикам выявило, что данные штаммы бактерий устойчивы к ристомицину, эритромицину, цефалексину, рифампицину, тетрациклину, линкамицину, доксициклину и чувствительны к канамицину и гентамицину. Цитогистологическое исследование мазков отпечатков и биоптатов раны показало, что раневой процесс находился в первой фазе своего течения - воспаления.

На данной стадии эксперимента все животные были разбиты на 2 группы соответственно проводимому местному лечению ран. В первую группу вошли животные, которым применяли ежедневные нанесения спрея. Вторую (контрольную) группу составили кролики, которым производили местное лечение ран известным препаратом «Левомиколь». На 12-е сутки после начала лечения раны в первой группе животных были полностью заполнены грануляциями розового цвета, отмечалась хорошо выраженная краевая эпителизация. В контрольной группе (лечение левомиколем) грануляции заполняли раны лишь на 2/3 площади, краевая эпителизация имела место, однако в центре ран оставались участки некроза. Бактериальный рост отсутствовал в содержимом ран всех групп животных. В гистологических препаратах биоптатов ран животных опытной группы было отмечено наличие молодой соединительной ткани типа грануляционной. В мазках отпечатков ран были представлены гистиоциты в большом числе, на фоне эпителиоидных клеток - единичные лимфоидные клетки и макрофаги. Описанная гистологическая и цитологическая картины соответствовала стадии рубцевания и эпителизации ран. В контрольной группе (животные с аппликациями левомиколя) процессы грануляции были более отсроченными и достигали описанных выше лишь через двое суток. На 14-й день в группе животных с нанесением спрея и 16-й в контроле имели место полное рубцевание и эпителизация ран.

Выводы: нами разработана лекарственная форма - спрей, перспективная для лечения экологически обусловленных заболеваний кожных покровов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бибарсова, Г.И. Клинические особенности аллергического контактного дерматита // Аспирантский вестник Поволжья. 2012. №1-2. С. 73-76.
2. Павлова, О.Н. Реактивные изменения ткани печени крыс в результате нагрузки суспензией биомассы спирулины / О.Н. Павлова, Ю.В. Григорьева, Е.А. Грибанова и др. // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2013. № 2 (18). С. 51-55.
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. фармацевт. наук: 15.00.01. - Самара, 1999. 24 с.
5. Строзанов, Н.С. Методика определения токсичности водной среды // 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 // Вопросы мед. химии. 1999. Т. 45, №3. С. 263-272.
7. Желонкин, Н.Н. Разработка состава и технологии лекарственного средства «Спирулина-спрей» для лечения заболеваний верхних дыхательных путей: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. - Пятигорск, 2008. 22 с.

DEVELOPMENT OF THE COMBINED DOSAGE FORM OF SPRAY FOR TREATMENT THE ECOLOGICALLY CAUSED DERMATITIS

© 2015 N.N. Zhelonkin, S.V. Pervushkin, L.D. Klimova, O.W. Ber, A.A. Sokhina,
A.S. Budanova

Samara State Medical University

The optimum structure and technology of the combined phytopreparation, perspective for treatment the ecologically caused integument diseases are developed. The demand in the pharmaceutical market in Samara region of such dosage form as phytogenesis spray for application in dermatology is proved. The developed drug possesses the prolonged anti-inflammatory, antiallergic, wound healing, antimicrobial action in the absence of toxic influence on an organism.

Key words: drug, spirulina, *Chelidonium majus*, dermatitis, spray, anti-inflammatory, antiallergic, wound healing, antimicrobial effect

Nikolay Zhelonkin, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Pharmaceutical Technology Department.

E-mail: texnologi-samgmu@yandex.ru

Sergey Pervushkin, Doctor of Pharmacy, Head of the Pharmaceutical Technology Department. E-mail:

texnologi-samgmu@yandex.ru

Lyubov Klimova, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Pharmaceutical Technology Department

Olga Ber, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Pharmaceutical Technology Department

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

Anastasia Budanova, Intern