

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2008

И. А. Кравченко, Н. С. Новикова, В. Б. Ларионов, Е. С. Павловская

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА И ЕГО ЭФИРОВ НА ТРАНСДЕРМАЛЬНОЕ ПРОНИКНОВЕНИЕ ФЕНАЗЕПАМА

Одесский национальный университет, Одесса, Украина;
Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

Холестерин и его сложные эфиры с алифатическими кислотами исследованы в качестве усилителей чрезкожной проницаемости для феназепама при его трансдермальном введении у мышей. Количество проникшего препарата определяли его фармакологическому действию (противосудорожное действие при внутривенном введении 1 %-ного раствора коразола). Установлено, что максимальным усиливающим действием обладает холестерилпеларгонат.

Ключевые слова: холестерин, феназепам, трансдермальные лекарственные формы

Учитывая увеличение числа хронических неврологических и психических заболеваний, при которых необходимо проведение длительной фармакотерапии, актуальной является проблема создания трансдермальных лекарственных форм производных 1,4-бенз- диазепаина [1]. Для данной группы препаратов отсутствуют лекарственные формы пролонгированного действия (существующие в настоящее время пероральные и инъекционные формы обладают такими недостатками, как резкие колебания концентрации активного вещества в биологических жидкостях, риск передозировки и т. д.).

Для усиления трансдермального проникновения используются различные вещества, обратимо увеличивающие проницаемость кожи [2].

Принимая во внимание полученные ранее результаты о стимулирующем действии высших жирных кислот на трансдермальное проникновение производных 1,4-бенздиазепина [3], было изучено влияние холестерина и его эфиров с высшими жирными кислотами на трансдермальное проникновение ^{14}C -феназепама.

Экспериментальная часть

Трансдермальное введение осуществляли путем аппликации трансдермальных систем с ^{14}C -феназепамом ($0,4 \text{ мг/см}^2$, 1 см^2), содержащих в качестве усилителей проницаемости холестерин и его эфиры (табл. 1), на предварительно выбритый участок спины мышей массой $18 \pm 2 \text{ г}$. При изучении каждого усилителя проницаемости кожи использовали по 5 животных.

Фармакологическое действие определяли по изменению минимальных эффективных доз (МЭД) коразола, вызывающих клонико-тонические судороги и тоническую экстензию у экспериментальных животных [4].

Содержание ^{14}C продуктов в плазме крови определяли, декапитуруя животных и собирая кровь в предварительно гепаринизированные пробирки, центрифугируя (15 мин, 5 тыс. об/мин) и отбирая аликвоту ($0,2 \text{ см}^3$). Содержание радиоактивных продуктов в головном мозге определяли после предварительного гидролиза муравьиной кислотой (1 см^3), отбирая аликвоту ($0,5 \text{ см}^3$) во флаконы для жидкостной сцинтилляционной фотометрии, добавляя равный объем

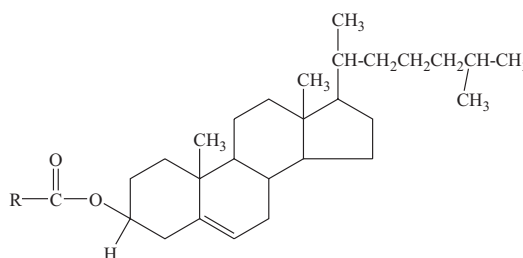
Тритон X-100, 10 см^3 толуольно-спиртового сцинтиллятора и определяли радиоактивность на приборе Canberra PAC-KARD TRI-CARB 2700.

Все результаты были статистически обработаны с использованием программы Excel 6.0.

Результаты и их обсуждение

Эфиры холестерина и алифатических жирных кислот представляют собой термотропные жидкие кристаллы, которые образуются в результате нагревания твердого кристалла и существуют в определенной области температур [5]. Если мезоморфизм наблюдается при нагревании и при охлаждении соединения, то мезофаза называется энантиот-

Таблица 1



Температуры фазовых переходов сложных эфиров холестерина и алифатических карбоновых кислот

№	R	Cr	S	T, °C	T, °C	Ch	T, °C	I
1	C ₅ H ₁₁	·	99,5	—	—	·	101,5	·
2	C ₈ H ₁₇	·	80,5	(·	77,5)	·	92,0	·
3	C ₉ H ₁₉	·	85,5	(·	81,5)	·	92,5	·
4	C ₁₀ H ₂₁	·	92,5	(·	81,9	·	90,0)	·
5	C ₁₁ H ₂₃	·	92,0	(·	81,5	·	87,8)	·
6	C ₁₂ H ₂₅	·	63,5	·	78,8	·	84,8	·
7	C ₁₃ H ₂₇	·	71,4	·	79,3	·	84,1	·
8	C ₁₅ H ₃₁	·	76,3	(·	72,0)	·	79,8	·
9	C ₁₇ H ₃₅	·	83,0	(·	75,5	·	79,5)	·

Примечания: Cr — твердый кристалл; S — смектическая модификация мезофазы; Ch — холестерическая модификация мезофазы; I — изотропная жидкость; · наличие соответствующей мезофазы; — отсутствие мезофазы.

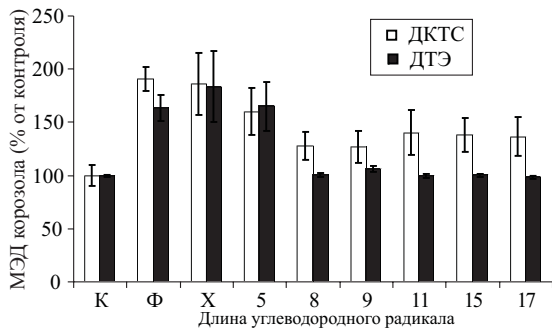


Рис. 1. Зависимость противосудорожного действия феназепама от длины углеводородного радикала сложных эфиров холестерина и алифатических кислот при трансдермальном введении: К — контроль (матрица без феназепама), Ф — феназепам (0,4 мг/см²), Х — матрица, содержащая в качестве усилителя проницаемости холестерин (10 % по массе). Здесь и на рис. 2: ДКТС — доза коразола, вызывающая клонико-тонические судороги у опытных животных; ДТЭ — доза коразола, вызывающая тоническую экстензию у опытных животных.

ропной. Если мезоморфизм наблюдается только при охлаждении из изотропной жидкости, то мезофаза называется мотропной и температуры фазовых переходов заключаются в скобки [6].

Предварительно было изучено влияние холестерина и его эфиров с алифатическими кислотами в зависимости от длины углеводородного радикала кислотного остатка на усиление трансдермального проникновения феназепама, определенное по изменению противосудорожной активности феназепама. На рис. 1 приведены величины МЭД коразола, вызывающие клонико-тонические судороги и тоническую экстензию у экспериментальных животных. Установлено, что наибольшее усиливающее действие на проникновение феназепама оказывает холестерин и его сложный эфир с пеларгоновой кислотой (C₈H₁₇COOH) — холестерилпеларгонат. С удлинением углеводородного радикала наблюдается уменьшение способности к усилению трансдермального проникновения, что возможно объясняется конформационными затруднениями при проникновении указанных эфиров в кожу.

Для определения длительности и выраженности фармакологического действия была изучена зависимость «время — эффект» для феназепама при трансдермальном введении в присутствии сложного эфира холестерина и пеларгоновой кислоты (холестерилпеларгоната) (рис. 2). Проведенные исследования показали, что использование этого эфира в качестве усилителя проницаемости способствует достаточно быстрому развитию противосудорожного эффекта, нарастающего к 24 ч аппликации и остающегося на практически постоянном уровне в течение 48 ч.

Определение фармакокинетических параметров ¹⁴C-феназепама, проводимое по определению его содержания в крови и головном мозге, показало, что использование сложного эфира холестерина и пеларгоновой кислоты способствует достижению достаточно высокой биодоступности для головного мозга, которая достигает 80 % (табл. 2), что значительно превышает показатели, полученные для феназепа-

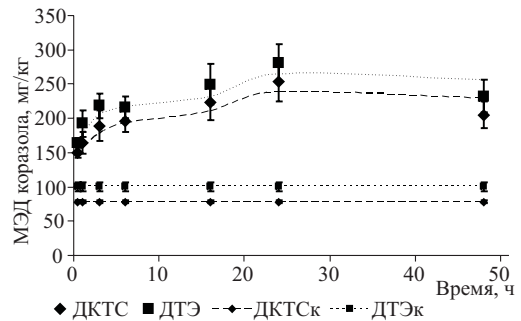


Рис. 2. Динамика противосудорожного действия феназепама в присутствии холестеринного эфира пеларгоновой кислоты (холестерилпеларгоната) при трансдермальном введении. ДКТСк — доза коразола, вызывающая клонико-тонические судороги у контрольных животных; ДТЭк — доза коразола, вызывающая тоническую экстензию у контрольных животных.

Таблица 2
Фармакокинетические параметры феназепама без усилителей проницаемости (1) и в присутствии сложного эфира холестерина и пеларгоновой кислоты (2) при трансдермальном введении

Параметр	Кровь		Мозг	
	1	2	1	2
Площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$), (имп/мин) · ч/см ³	24169 ± 2357	10782 ± 103	24238 ± 1141	44315 ± 839
Среднее время удержания (MRT), ч	42,8 ± 3,8	26,6 ± 0,4	19,4 ± 0,85	30,3 ± 1,2
Среднее время абсорбции (MAT), ч	26,4 ± 3,8	14,5 ± 0,4	13,9 ± 0,86	14,3 ± 0,2
Константа абсорбции (k_{ca}), ч ⁻¹	0,038 ± 0,055	0,069 ± 0,012	0,072 ± 0,044	0,07 ± 0,02
Биодоступность (f), %	14,7 ± 1	26,0 ± 1	21,5 ± 1	81,0 ± 2

ма в составе трансдермальной системы без усилителей проницаемости.

Таким образом, проведенные исследования показали возможность использования сложных эфиров холестерина и высших жирных кислот в качестве усилителей трансдермального проникновения феназепама. Наиболее выраженное усиливающее действие оказывает холестерилпеларгонат.

ЛИТЕРАТУРА

- И. А. Кравченко, *Трансдермальное введение лекарственных препаратов*, Астропринт, Одесса (2001).
- И. А. Кравченко, С. А. Андронати, В. Б. Ларионов, *Физико-химические основы усиления трансдермального введения лекарственных препаратов*, Астропринт, Одесса (2002).
- И. А. Кравченко, В. Б. Ларионов, А. И. Александрова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(7), 31 – 35 (2003).
- Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковский, Е. А. Федорова, *Бюлл. экп. биол. и мед.*, **123**(5), 551 – 554 (1997).
- A. I. Hyalatina, N. S. Novikova, L. G. Derkach, et al., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **140**, 11 – 81 (1986).
- D. Demis, H. Demis, H. Zaichke, *Feussige Kristalle in Tabullen*, Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig (1974), s. 278.

Поступила 01.03.05

EFFECT OF CHOLESTEROL AND ITS ESTERS ON THE TRANSDERMAL PENETRATION OF PHENAZEPAM

I. A. Kravchenko, N. S. Novikova, V. B. Lariionov and E. S. Pavlovskaya

Bogatsky Physico-Chemical Institute, National Academy of Sciences of Ukraine, 65080 Odessa, Ukraine

Cholesterol and its esters with aliphatic acids have been studied as the agents capable of enhancing skin permeability for phenazepam during its transdermal introduction in mice. The amount of penetrated drug was evaluated by its pharmacological effect as the anticonvulsant upon the intravenous injection of 1% corazole solution. It is established that the maximum enhancing effect on the transdermal penetration of phenazepam is produced by cholesterol pelargonate.

Keywords: cholesterol, phenazepam, transdermal pharmaceuticals