

УДК 615.454.124+615.014.47

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – ДЖЕНЕРИКОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НАРУЖНЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РЕПАРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

¹Володина Т.А., ¹Жидкова Ю.Ю., ²Майорова А.В.

¹ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», Омск;

²РУДН, Москва, e-mail: farmTehOMGMA@yandex.ru

В статье изложены основные позиции использования фитокомпозиций и препаратов – дженериков в наружных лекарственных формах репаративного действия, а также возможности технологического совершенствования наружных лекарственных форм с использованием систем доставки. Приведенные литературные данные свидетельствуют о целесообразности разработки составов на базе фитокомпонентов, обладающих противовоспалительным, антисептическим, веноотонизирующим действием, а также препарата верапамил, для которого было доказано более раннее структурное созревание рубца в группе пациентов, получавших лечение мазью с верапамилем, по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение.

Ключевые слова: фитокомпозиции, дженерик, репарация

POSSIBILITY TO USE PHYTOCOMPOSITIONS AND GENERIC DRUGS FOR THE DEVELOPMENT OF EXTERNAL SOFT MEDICAL FORMS OF REPAIRING ACTIONS

¹Volodina T.A., ¹Zhidkova U.U., ²Majorova A.V.

¹The Omsk state medical academy, Omsk;

²RUFN, Moscow, e-mail: farmTehOMGMA@yandex.ru

In article the basic positions of use of phytocompositions and generic drugs in external medicinal forms repairing actions, and also possibilities of technological perfection of external medicinal forms with use of systems of deliveries are stated. The cited literary data testifies to expediency of working out of structures on the basis of the phytocomponents possessing anti-inflammatory, antiseptic, venotonic action, and also a preparation verapamil for which earlier structural maturing of a hem in group of the patients receiving treatment by ointment with verapamil, in comparison with the patients receiving traditional treatment has been proved.

Keywords: phytocomposition, generic drugs, reparation

«Общение» нашего организма с окружающей средой осуществляется через кожу. Роговой слой кожи оказывает наиболее значимое влияние на адсорбцию и перенос в кожу различных химических соединений. Толщина рогового слоя составляет всего 15–20 мкм, но именно он лимитирует транспорт биологически активных веществ (БАВ).

Существует ряд путей переноса БАВ через роговой слой: межклеточный транспорт и внутриклеточный транспорт, перенос через волосяные фолликулы и протоки потовых желез.

При обычных условиях количество БАВ, прошедших через фолликулярные каналы и протоки потовых желез, незначительно, поскольку доля фолликулярных каналов составляет всего 0,1%, потовых желез – 10^{-3} % от общей поверхности кожи. Увеличение растворимости БАВ в коже происходит в присутствии низкомолекулярных органических растворителей, таких как пропиленгликоль, этанол, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля или N-метилпирролидон. В настоящее время механизм роста транспорта БАВ в присутствии низкомолекуляр-

ных органических соединений изучен слабо. Можно полагать, что значительную роль играет изменение состава и структуры липидных слоев, а также растворимости БАВ в коже [9].

Для доставки активных веществ к месту, где необходимо их воздействие, существует несколько способов: наружное нанесение препарата, подкожное и внутрикожное введение [3]. Наиболее простым и распространенным способом использования дерматологических средств до настоящего времени остается простое нанесение продукта на поверхность кожи. Несмотря на множество достоинств, которыми обладает данный подход, самым главным его недостатком и большой проблемой остается барьерная функция кожи – эпителия, считающегося одним из самых непроницаемых для экзогенных веществ. При этом необходимо помнить, что далеко не всегда активные добавки должны проникать в кожу.

На способность активного вещества проникать в кожу влияют три основных фактора: его подвижность в носителе, его высвобождаемость из носителя и его способность проникать сквозь кожу.

Мишени для большинства «местных» лекарственных препаратов лежат в глубине кожи или под ней. Чаще всего это рецепторы клеточных мембран и нервных окончаний.

Один из подходов создания систем доставки состоит в «упаковывании» молекул активного вещества в сыпучую (твердую) систему-носитель. Микрокапсулы, микро-

и наносферы, нанокристаллы, нанодисперсии – вот лишь несколько возможных вариантов решения данной задачи. Другой подход заключается во включении активных соединений в состав жидких везикулярных носителей – липосомы, множественные эмульсии, микроэмульсии, жидкие кристаллы (ламеллы, кубосомы, гексосомы).

Мишени для наиболее распространенных дерматологически активных ингредиентов [2]

Активность (ожидаемый эффект)	Место действия (мишень)
Окклюзия, прямое увлажнение, УФ-защита Синтез эйкозаноидов, снижение индекса ТЭПВ, эксфолиация, укрепление липидного барьера, антиоксидантная защита и др.	Поверхность кожи Роговой слой
Регуляция и стимуляция пролиферации дифференцировки кератиноцитов, противовоспалительный эффект, антиоксидантная защита, меланогенез и др.	Живые слои эпидермиса
Регуляция и стимуляция синтеза компонентов межклеточного матрикса (коллагена, эластина, протеогликанов), антиоксидантная защита	Дерма
Антицеллюлитное действие, липолиз	Подкожная жировая клетчатка
Системная токсичность	Кровеносное русло

Разработанные изначально с целью повысить стабильность активного компонента, в настоящее время системы доставки выполняют множество функций, главной из которых стала транспортная, т.е. улучшение проникновения активного компонента в кожу. Помимо транспортной функции, там, где это необходимо, они защищают активный компонент от разложения, обеспечивают контроль высвобождения и локализацию действия [3].

Для того чтобы преодолеть физиологический барьер *stratum corneum*, на практике используются методы физического и химического воздействия. Молекулярные конструкции, используемые в доставке терапевтических молекул, можно условно разделить на несколько классов. Отличительной особенностью таких объектов является их способность к агрегации и самоорганизации. Это свойство активно используется при создании искусственных конструкций, имитирующих реальные биологические структуры [8].

Но помимо таких возможностей технологического совершенствования существуют оптимальные фитокомпозиции, способные обеспечить комплексное фармакотерапевтическое воздействие на организм, на основании выраженного трансдермального эффекта.

К таким фитокомпонентам, достаточно широко используемым в наружных лекарственных формах в виде водных или спирто-водных извлечений, относятся:

- Солодка голая (исходное сырье – корни) – препараты солодки обладают много-

сторонней биологической активностью. Всестороннее изучение отечественного солодкового корня провели профессор И.А. Муравьев, К.З. Закиров, В.И. Литвиненко. В 1964 г. в лаборатории ВИЛАР было доказано противовоспалительное действие препаратов солодки, близкое к эффекту кортизона. В дальнейшем изучен ряд новых производных глицирризиновой кислоты в экспериментах на крысах. Выяснилось, что эти препараты обладают высокой противовоспалительной активностью, не уступающей антифлогистическому действию глюкокортикоидов и бутадиона, а в ряде случаев дают и превосходящий эффект. Препараты глицирризиновой кислоты угнетают как экссудативную, так и пролиферативную фазы воспалительного процесса [5].

- Зверобой продырявленный – препараты зверобоя обладают вяжущими, противовоспалительными, антисептическими и стимулирующими регенерацию тканей свойствами.

- Каштан конский (исходное сырье – семена, кора, листья) – семена каштана конского, содержащие биологически активные вещества различных классов (сапонины, кумарины, флавоноиды), используются для создания эффективных препаратов, которые применяются при нарушениях венозного кровообращения; для снижения проницаемости сосудов, уменьшения периферических отеков, в том числе отеков ног [4].

Экстракты из семян конского каштана (пропиленгликолевые, водно-спиртовые, масляные) применяются в современной косметической промышленности.

• Крапива двудомная известна достаточно широко, хотя в отношении использования в наружных лекарственных формах, ее возможности далеко не исчерпаны. Применяют для лечения кожных заболеваний, сопровождающихся зудом, и используют в составе сложной мази, используемой для лечения ран, инфицированных стафилококком [6].

• Чабрец – также изученное, в основном, растение. Чабрец является одним из издавна известных растений в медицине лекарственных растений. В народной медицине многих стран мира препараты из травы чабреца давно и с успехом применяются для лечения ряда заболеваний. Настои из травы чабреца применяют для заживления ран и язв, при кожных заболеваниях, для полосканий при ангинах и стоматитах, а также для ароматизации ванн.

Чабрец – пищевое растение, что подтверждает его безвредность и возможность использования в профилактических целях.

Таким образом, разработка наружных лекарственных форм на основе такого комбинированного фитосостава может обеспечить современную дерматологию вполне эффективными и надежными репаративными лекарственными средствами.

В настоящее время существует множество групп препаратов для лечения ожоговых ран на основе препаратов–дженериков. Отечественный фармацевтический рынок развивается преимущественно за счет дженериков, доля которых, по различным данным, составляет от 78 до 95% [10]. В связи с этим, расширение спектра действия дженериков является весьма актуальным.

На сегодняшний день уже «стандартом» местного лечения ожоговых ран стало использование повязок с мазями как на водорастворимой, так и жировой основе. Чаще других используются мази «Левомеколь» и «Фурацилиновая». При этом известно, что данные препараты не оказывают существенного влияния на процессы регенерации. Поэтому новые возможности в этом направлении открывают препараты, обладающие ранозаживляющим эффектом [1].

Основной клеткой – мишенью фармакологических методов регуляции процессов заживления является фибробласт. Функциональная активность фибробластов регулируется клетками микроокружения с участием цитокинов и ионизированного Ca^{2+} в качестве вторичного мессенджера. Известна группа лекарственных средств, снижающих концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме активно функционирующих клеток – блокаторы медленных кальциевых кана-

лов (БМКК) или кальциевые антагонисты. Одним из таких препаратов является верапамил. В результате исследований Ковалевского А.А., Федотова В.К., Пилипенко П.Г., Долгих В.Т. (ГОУ ВПО ОмГМА) доказано более раннее структурное созревание рубца в группе пациентов, получавших лечебную мазь с верапамилом, по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение. Созревание рубца проявлялось в более ранней смене продуктивных воспалительных реакций на репаративные процессы в эпидермисе и рубцовой ткани и, как следствие, предотвращением альтерации как в волокнистых, так и в эпителиальных структурах, что выражалось в более ранней структурной организации сосудисто-стромальных взаимоотношений.

Более раннее структурное созревание послеожоговых рубцов у пациентов, получавших фонофорез с мазью, содержащей верапамил, в известной степени зависело от блокатора медленных кальциевых каналов. Как известно, антагонисты кальция, действуя на кальциевые каналы L-типа гладкомышечных клеток сосудов микроциркуляторного русла (в частности, артериол), предотвращают их вазоконстрикцию, индуцированную норадреналином и эндотелином, оказывают сосудорасширяющее действие за счет уменьшения деградации оксида азота и повышения его биодоступности, предотвращают массивное поступление кальция в эндотелиоциты. Избыточное поступление кальция в эндотелиоцит активирует фосфолипазы, усиливает интенсивность процессов липопероксидации, что вызывает дестабилизацию лизосомальных мембран и выход в цитозоль кислых гидролаз, в том числе протеиназ и липаз, усугубляющих повреждение клеточных мембран, способствует аккумуляции тромбоцитов на поврежденных участках эндотелия. Антагонисты кальция, улучшая эндотелийзависимую вазодилатацию, ускоряют процесс регенерации эндотелиальных и других клеток, ограничивают образование свободных радикалов, уменьшают сосудистое воспаление и адгезивные свойства эндотелия, улучшают функциональное состояние эндотелия благодаря их антиоксидантному эффекту [7].

Таким образом, разработка технологии и внедрение репаративного геля с верапамилом в практику лечения ожоговых ран возможны и актуальны.

Предлагаемые нами варианты использования эффективных фитокомпозиций и дженерика верапамила могут способствовать расширению рынка отечественных лекарственных средств и повышению эф-

фективности предотвращения и лечения различных репаративных процессов.

Список литературы

1. Алексеев, А.А. Применение мази «Пантодерм» для лечения ожоговых ран / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, А.Б. Акименко // Комбустиология. – 2007. – № 32. – С. 14–16.
2. Арцт Я. Биодоступность косметических активных ингредиентов – что это значит? // Косметика и медицина. – 2008. – №4. – С. 34–39.
3. Белякова А. Системы доставки в косметике: «кто» они и для чего они нужны// Косметика и медицина. – 2008. – №2. – С. 42–53.
4. Стандартизация густого экстракта каштана конского / Е.Н. Жукович, Л.А. Шарикова, Т.Ф. Прибыткова, С.Ю. Бокарева, Е.К. Слуева // Фармация. – 2005. – №2. – С. 12–14.
5. Зариков П.С., Караткова И.П. Ранозаживляющая активность геля солодки // Фармация. – 2006. – С. 43–45.
6. Киселева Т.Л., Карпеев А.А. Крапива двудомная: возможности медицинского применения // Фарматека. – 2010. – №1. – С. 62–63.
7. Ковалевский А.А. Лечение больных с послеожоговыми гипертрофическими и келоидными рубцами / А.А. Кова-

левский, П.Г. Пилипенко, В.Т. Долгих // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – №4. – С. 69–75.

8. Полянский А. Через кожу? – Нет проблем! Несколько слов о нанокосметике будущего // Косметика и медицина. – 2008. – №2. – С. 20–23.

9. Хазанчук М.В., Иванова Л.И., Ким В. Пути и механизмы трансдермального транспорта биологически активных веществ: последние данные и новые перспективы // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2005. – №2. – С. 58–61.

10. Юргель Н.В. Анализ состояния фармацевтического рынка России // Ремедиум. – 2009. – №2 – С. 7.

Рецензенты:

Андреева И.Н., д.фарм.н., профессор кафедры УЭФ ФПО ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия», г. Пятигорск;

Степанова Э.Ф., д.фарм.н., профессор, профессор кафедры технологии лекарств ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 15.08.2011.