

УДК 615.326+615.076.8:615.454.2

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА, РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ АЛЬБУМИН И ЭКСТРАКТ ПРОПОЛИСА

¹Симонян Е.В., ²Шикова Ю.В., ¹Осиков М.В., ¹Саедгалина О.Т.,
¹Григорьева Г.П., ¹Юмагузина А.Т.

¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: kanc@chelsma.ru;

²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: admin@bsmu.anrb.ru

Целью настоящей работы была разработка технологии новой лекарственной формы альбумина с улучшенными биофармацевтическими свойствами. Учитывая свойства лекарственных веществ и на основании проведения биофармацевтических исследований подобрали оптимальный состав основы и вспомогательных компонентов. При разработке методики количественного определения альбумина определили влияние фенольных соединений экстракта прополиса и предложили фотометрическую методику на основе реакции с малахитовым зеленым. В условиях экспериментальной геморрагической анемии у крыс изучили влияние альбумина на купирование ее последствий. Установлено, что введение ректальной лекарственной формы не уступает по своему эффекту инфузионному раствору альбумина. Показано восстановление уровня церулоплазмينا после восстановительной терапии альбумином при кровопотере. На 14-е сутки восстанавливается уровень гемоглобина до 80–88% при введении альбумина ректально или внутривенно.

Ключевые слова: альбумин, экстракт прополиса, анемия, церулоплазмин

SUBSTANTIATION OF STRUCTURE, TECHNOLOGY DEVELOPMENT AND RESEARCH OF THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE RECTAL SUPPOSITORIES CONTAINING ALBUMIN AND PROPOLIS EXTRACT

¹Simonyan E.V., ²Shikova Y.V., ¹Osikov M.V., ¹Saedgalina O.T.,
¹Grigoreva G.P., ¹Yumaguzhina A.T.

¹South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: kanc@chelsma.ru;

²Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: admin@bsmu.anrb.ru

The study had been conducted to develop the technology of a new albumin dosage form with improved biopharmaceutical properties. Given the properties of drugs and on the basis of biopharmaceutical research to find the optimal composition of the base and auxiliary components. In the development of methods of quantitative determination of albumin the effect of phenolic compounds of propolis extract was defined and photometric technique based on reaction with malachite green was proposed. In the context of experimental hemorrhagic anemia which was developed in rats we examined the effects of albumin on the relief of the aftermath of the disease. It was found that the introduction of the rectal dosage form is as effective as infusion solutions of albumin. In this work we provided overview of the recovery of ceruloplasmin level after rehabilitation therapy with albumin in blood loss. At 14-th day hemoglobin level is restored to 80–88% when administered intraperitoneally or rectally albumin.

Keywords: albumin, propolis extract, anemia, ceruloplasmin

Экссудативная энтеропатия – патологическое состояние, характеризующееся потерей плазменных белков через желудочно-кишечный тракт; сопровождается признаками нарушения кишечного всасывания, следствием чего является развитие выраженной гипопропротеинемии, отеочного синдрома. Гипопротеинемия развивается в короткие сроки, т.к. синтез альбумина печенью не восполняет потери из кровяного русла в просвет кишечника. Поступление альбумина через прямую кишку может предотвратить потерю плазменных белков через желудочно-кишечный тракт.

Поэтому разработка новой лекарственной формы – ректальных суппозиторий,

содержащих альбумин, является актуальной задачей. Для усиления фармакологического эффекта и улучшения процесса всасывания целесообразно вводить природные биологически активные вещества, к числу которых относится прополис. Он богат природными фенольными соединениями, обладающими комплексным действием [7].

Целью настоящего исследования явился выбор оптимального состава, разработка технологии и исследование некоторых фармакологических свойств суппозиторий, содержащих альбумин и экстракт прополиса.

Материалы и методы исследования

Для выбора основы были исследованы гидрофильные, липофильные и дифильные основы, в состав которых входили различные по своей природе вспомогательные вещества. Суппозитории готовили массой 3,0–3,5 г с содержанием альбумина 0,05 г и спиртового экстракта прополиса – 0,3 мл. Выбор оптимального состава проводили в несколько этапов. Качество основ оценивали визуально, по

времени полной деформации или растворения, согласно методикам, приведенным в ГФ XI издания, выпуск 2, с. 152 [1]. Изучение фармацевтической доступности проводили методом диффузии в агар и диализа через полупроницаемую мембрану. На основании проведенных предварительных исследований установили, что максимальное высвобождение действующих веществ наблюдается из липофильных основ. Были рассмотрены композиции, состав которых приведен в табл. 1.

Таблица 1

Составы суппозиторных основ из расчета на 10 суппозиторияев

Номер основы	Твердый жир типа А	Масло какао	Лутрол F-68	Кремофор RH-40	Эмульгатор Т2	Твин 80
1	25,0				2,0	
2	25,0					2,0
3	25,0		1,0	1,0		
4	25,0			2,0		
5	25,0				1,0	1,0
6	25,0		2,0			
7		25,0			2,0	
8		25,0				2,0
9		25,0	1,0	1,0		
10		25,0		2,0		
11		25,0			1,0	1,0
12		25,0	2,0			

Известно, что альбумин прочно связывает ионы меди, которые переносятся к печени, где активно используются для синтеза церулоплазмينا (ЦП). Он является одним из основных антиоксидантов плазмы крови, проявляя как специфическую, так и неспецифическую активность [3, 4]. Специфическая активность, связанная со снижением уровня активных метаболитов кислорода, может быть реализована несколькими путями. В плазме крови ЦП окисляет Fe²⁺ до Fe³⁺, после чего окисленные ионы железа связываются трансферрином и транспортируются в гепатоциты и развивающиеся ретикулоциты. В связи с этим целесообразно было установить влияние альбумина на уровень ЦП и гемоглобина при острой кровопотере [5].

Определение проводили на белых крысах самцах массой 200–250 г.

В каждой группе было по 10 животных. Было проведено изучение влияния суппозиторияев с альбумином на купирование последствий экспериментальной геморрагической анемии у крыс. После шести кровопотерь у крыс развивалась острая анемия, выражавшаяся в снижении концентрации гемоглобина до 61 % от исходного уровня, уровень сывороточного железа снижался в 3 раза. В течение 5 суток крысам контрольной группы внутрибрюшинно в дозе 10 мг/сут вводился альбумин для инфузий, а экспериментальным животным – суппозитории с таким же количеством альбумина и экстрактом прополиса. Определение ЦП контролировали по методу Ревина в модификации Камышникова, основанному на окислении п-фенилендиамина при участии ЦП [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Предварительный выбор оптимального состава проводили визуально. Установлено, что суппозитории, приготовленные на масле какао, неоднородны, с заметным разделением фаз, имеют вязкую и зернистую структуру. Лекарственные формы, приготовленные с использованием твердого жира типа А, представляют однородную плотную массу, поэтому дальнейшие исследования проводили с составами 1–6. При определении времени полной деформации было установлено, что для всех суппозиторияев оно находится в пределах от 8 до 13 минут, что полностью соответствует требованиям общей статьи ГФ XI издания. Для определения фармацевтической доступности методом диффузии в агар предварительно подобрали оптимальный индикатор, который будет введен в агаровый гель [6]. Наиболее яркое изменение окраски наблюдалось при использовании раствора нингидрина 1 %, который вводили в агар в количестве 5 %. Результаты представлены в табл. 2.

Для получения более достоверных результатов определяли процесс высвобождения методом диализа через полупроницаемую мембрану. Определение концентрации

альбумина и экстракта прополиса проводили на спектрофотометре СФ-56 в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. Для количественного определения альбумина разработана методика на основе взаимодействия с малахитовым зеленым. Использовать в данном случае реактивы, содержа-

щие ионы меди, нецелесообразно, так как полученные результаты завышены из-за комплексобразования с фенольными соединениями прополиса. Содержание флавоноидов в пересчете на рутин определяли методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции с алюминия хлоридом.

Таблица 2

Определение фармацевтической доступности суппозиторий с альбумином

Номер состава	15 минут	30 минут	45 минут	60 минут	120 минут	180 минут
1	13	16	18	20	21	24
2	11	14	17	18	19	21
3	14	17	19	21	22	24
4	14	16	18	20	21	22
5	11	13	14	16	19	21
6	16	20	22	24	28	30

Было установлено, что максимальное высвобождение альбумина наблюдается из суппозиторий, изготовленных по про-

си 6 (за 30 минут – 86%), что коррелирует с данными, представленными в табл. 2 (рис. 1).

Динамика высвобождения альбумина из суппозиторий

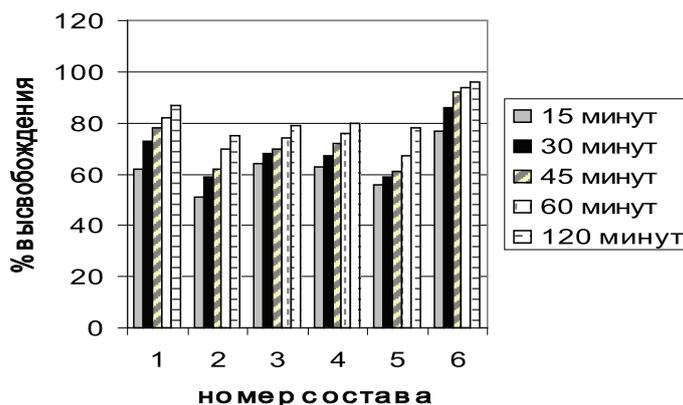


Рис. 1

На основании проведенных исследований определен состав суппозиторий: твердый

жир типа А – 2,5; лутрол F 68 – 0,2; альбумин – 0,05; экстракт прополиса 10% – 0,3 мл.

Таблица 3

Определение уровня гемоглобина после острой геморрагической анемии

Группа животных	содержание гемоглобина, г/л		
	до введения препаратов (острая геморрагическая анемия)	на 7 сутки	на 14 сутки
Контроль (без введения препаратов)			
	97,76–99,08	99,11–99,65	99,92–100,36
Испытуемые животные, получавшие 10% раствор альбумина внутривенно			
	96,46–97,75	137,71–141,09	142,0–144,6
Испытуемые животные, получавшие суппозитории альбумина			
	96,43–97,97	139,39–140,21	142,43–143,97

Примечание. Содержание гемоглобина у животных до начала эксперимента – $160 \pm 1,03$ г/л

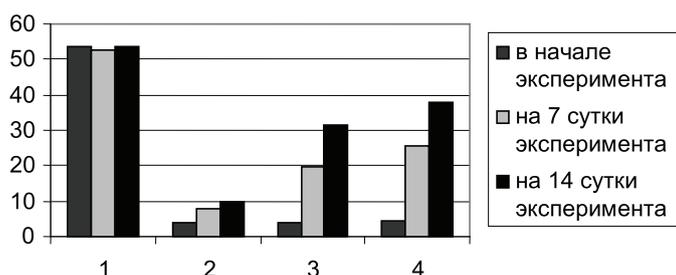
При исследовании фармакологического эффекта суппозиториев с альбумином и экстрактом прополиса в условиях острой геморрагической анемии установили, что, начиная с 7-х суток после введения препарата, происходит увеличение уровня гемоглобина до 86 % (при введении инфузионного раствора) и 88 % – при введении суппозиториев. В контрольной

группе на 7-е сутки уровень гемоглобина составил 65 %, а на 14–72 % (табл. 3)

При определении уровня ЦП установили, что ферроксидазная активность в сыворотке крови, сниженная в результате острой кровопотери, восстановилась до исходного уровня только у крыс, получавших альбумин как внутривнутрибрюшинно, так и ректально (рис. 2).

Содержание церулоплазмينا в крови крыс

Концентрация ЦП, мг/100 мл



1 – интактные животные; 2 – контроль; 3 – получавшие альбумин внутривнутрибрюшинно; 4 – получавшие альбумин ректально

Рис. 2

Заключение

На основании проведенных экспериментальных исследований разработана технология новой лекарственной формы – суппозиториев ректальных с альбумином и экстрактом прополиса. Показано эффективное применение данной лекарственной формы в условиях острой кровопотери для восстановления уровня гемоглобина и церулоплазмينا.

Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 335 с.
2. Колб В.Г., Камышников В.С. Определение активности церулоплазмينا в сыворотке крови модифицированным методом Ревина: справочник по клинической химии. – 2-е изд. – Минск, 1982. – С. 290–292.
3. Осиков, М.В. Церулоплазмин устраняет нарушения гемостаза при экспериментальной гипергаммониемии / М.В. Осиков, Е.В. Макаров, Л.В. Кривохижина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 10. – С. 396–399.
4. Осиков, М.В. Анализ эфферентных свойств церулоплазмينا и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном перитоните / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина, А.В. Мальцев // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 36–39.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.П. Фисенко. – М.: Медицина, 2000. – С. 18–22.
6. Симонян Е.В. Обоснование состава и биофармацевтические исследования суппозиториев, содержащих кислоту глутаминовую и экстракт прополиса / Е.В. Симонян, Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 26, № 11. – С. 255–257.

7. Шикова, Ю.В. Влияние продуктов пчеловодства на процесс образования активных форм кислорода. Возможность их применения в составе лекарственных средств / Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, Р.Р. Фархутдинов, Е.В. Симонян [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 6. – С. 151–153.

References

1. Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR/MZ SSSR. M.: Medicina, 1990 (2). 397 p.
2. Kolb V.G., Kamyshnikov V.S. Opredelenie aktivnosti ceruloplazmina v syvorotke krovi modifitsirovannym metodom Revina. Spravochnik po klinicheskoj himii. 2-e izd. Minsk, 1982. pp. 290–292.
3. Osikov M.V., Makarov E.V., Krivohizhina L.V. Bülleten eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2006; 142(10): 396–399.
4. Osikov M.V., Krivohizhina L.V., Mal'tsev A.V. Eff'erentnaja terapija. 2006; 12(4): 36–39.
5. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv / Pod red. V.P.Fisenko. M.: Medicina, 2000. pp. 1–34.
6. Simonjan E.V., Shikova Y.V., Likhoded V.A., Ushakova V.A., Nozhkina N.N., Klimantova M.S., Yumaguzhina A.T. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija. Scientific statements, Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2014; 26(11): 255–257.
7. Shikova Y.V., Likhoded V.A., Farkhutdinov R.R., Simonjan E.V. Medicinskij vestnik Bashkortostana. – Medical Journal of Bashkortostan. 2013; 8(6): 151–153.

Рецензенты:

Лиходед В.А., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии БГМУ, г. Уфа, заведующий кафедрой фармации ЮУГМУ, г. Челябинск;

Синицкий А.И., д.м.н., доцент кафедры биохимии ЮУГМУ, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 05.12.2014.