

Рекомендована д. мед. н., професором І. А. Зупанцем

УДК 615.276:547.92

<https://doi.org/10.24959/cphj.17.1441>

А. М. Ляпунова, О. П. Безугла, В. В. Лібіна*, О. В. Тимченко*, Т. В. Андріанова*

ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України»
ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»*

Вплив розподілу мометазону фууроату в емульсіях на його протизапальну дію

Мета роботи. Дослідження можливого розподілу мометазону фууроату (МФ) в емульсіях 1 і 2 роду з різним складом допоміжних речовин, а також порівняльне експериментальне вивчення протизапальної дії 0,1 % кремів МФ на основі таких емульсій.

Матеріали та методи. Для кількісного визначення МФ при вивченні його розчинності, розподілу між фазами і солюбілізації міцелами ПАР використовували метод рідинної хроматографії, а для визначення типу дисперсної системи – метод оптичної мікроскопії. Ефективність протизапальної дії препаратів досліджували на моделях декстранового і аеросильного запалення стопи щурів.

Результати. Досліджено розчинність МФ в різних гідрофільних і ліпофільних розчинниках, розподіл між вазеліновим маслом і гідрофільним розчинником гексиленгліколь – вода (8:2) і солюбілізацію міцелами ПАР, що дозволяє прогнозувати дисперсний стан, розподіл і локалізацію МФ в емульсіях 1 і 2 роду, які є основами для м'яких лікарських засобів. Дисперсний стан МФ в емульсіях 1 і 2 роду підтверджено методом оптичної мікроскопії. Досліджено ефективність протизапальної дії препаратів Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду, де МФ знаходиться переважно у вигляді суспензії, і препарату Елоком® крем 0,1 % на основі емульсії 2 роду, де МФ знаходиться у вигляді розчину в дисперсній гідрофільній фазі. Встановлено, що динаміка протизапальних ефектів (ПЕ) для обох препаратів відрізняється у залежності від типу запального набряку, однак порівнювані препарати характеризуються подібною динамікою ПЕ в умовах однакового набряку. Це свідчить про те, що визначальним фармацевтичним фактором для динаміки ПЕ є тип і концентрація глюкокортикостероїду. При декстрановому запаленні спостерігається виражена тенденція до більш високого ПЕ препарату Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду порівняно з препаратом Елоком® крем 0,1 %, що свідчить про вплив відмінностей у фармацевтичних факторах цих препаратів на ефективність їх протизапальної дії. В умовах більш тривалого (аеросильного) запалення препарат Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду виявляє ПЕ, який в цілому відповідає ПЕ препарату Елоком® крем 0,1 % на основі емульсії 2 роду.

Висновки. За результатами досліджень крем з МФ на основі емульсії 1 роду слід застосовувати в гострій фазі запального процесу, що супроводжується ексудацією, а крем або мазь на основі емульсії 2 роду – при хронічних дерматозах, що супроводжуються сухістю шкіри.

Ключові слова: мометазону фууроат; розчинник; емульсія; крем; розподіл; фармацевтичний фактор; набряк; щури; протизапальний ефект

А. М. Lyapunova, O. P. Bezugla, V. V. Libina*, O. V. Timchenko*, T. V. Andrianova*

*State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of the National Academy of Sciences of Ukraine
State Enterprise «State Scientific Center of Medicinal Products and Medical Devices»**

The effect of distribution of mometasone furoate in emulsions on its anti-inflammatory action

Aim. To study distribution of mometasone furoate (MF) in emulsions of the 1st (o/w) and 2nd (w/o) types with different excipients, as well as to conduct a comparative experimental study of the anti-inflammatory effect of 0.1 % creams of MF with these emulsions as a vehicle.

Materials and methods. When studying its solubility, distribution between phases and solubilization by surfactant micelles the method of liquid chromatography was used for assay of MF; optical microscopy was used for determination of the disperse system type. The anti-inflammatory activity was studied on the dextran-induced rat paw edema and aerosol-induced rat paw edema.

Results. The solubility of MF in various hydrophilic and lipophilic solvents, distribution between the liquid paraffin and the hydrophilic solvent hexylene glycol–water (8:2), as well as solubilization by micelles of surfactants have been studied, it allows to predict the disperse state, distribution and localization of MF in emulsions of type 1 and 2, which are the vehicles for soft dosage forms. The dispersed state of MF in emulsions of type 1 and 2 has been confirmed by optical microscopy. The anti-inflammatory activity of 0.1 % Mometasone cream (a vehicle – o/w emulsion where MF is mostly in the form of a suspension) and 0.1 % Elocom® cream (a vehicle – w/o emulsion where MF is mostly dissolved in a dispersed hydrophilic phase) was studied. It has been determined that the dynamics of the anti-inflammatory effects (AE) for both drugs differs depending on the type of inflammatory edema; however, both drugs compared have a similar dynamics of AE under conditions of the same edema. It indicates that the type and concentration of glucocorticosteroid is a determining pharmaceutical factor for AE dynamic. Under conditions of the dextran-induced rat paw edema there is a pronounced tendency towards a higher AE in case of 0.1 % Mometasone cream (a vehicle – o/w emulsion) compared to 0.1 % Elocom® cream (a vehicle – w/o emulsion). It indicates the impact of differences in the pharmaceutical factors of these drugs on the efficiency of their anti-inflammatory activity. In the conditions of an aerosol-induced rat paw edema AE of 0.1 % Mometasone cream (a vehicle – o/w emulsion) basically corresponds to AE of 0.1 % Elocom® cream (a vehicle – w/o emulsion).

Conclusions. According to the results of the research the cream with MF and the o/w emulsion as a vehicle should be used in the acute phase of the inflammatory process accompanied with exudation, while the cream or ointment with the w/o emulsion as a vehicle – for the treatment of chronic dermatoses accompanied with a dry skin.

Key words: mometasone furoate; solvent; emulsion; cream; distribution; pharmaceutical factor; edema; rats; anti-inflammatory effect

А. Н. Ляпунова, Е. П. Безуглая, В. В. Либина, О. В. Тимченко*, Т. В. Андрианова**

ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины»

*ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения»**

Влияние распределения мометазона фууроата в эмульсиях на его противовоспалительное действие

Цель работы. Исследование возможного распределения мометазона фууроата (МФ) в эмульсиях 1 и 2 рода с разным составом вспомогательных веществ, а также сравнительное экспериментальное изучение противовоспалительного действия 0,1 % кремов МФ на основе таких эмульсий.

Материалы и методы. Для количественного определения МФ при изучении его растворимости, распределения между фазами и солюбилизации мицеллами ПАВ использовали метод жидкостной хроматографии, а для определения типа дисперсной системы – метод оптической микроскопии. Эффективность противовоспалительного действия препаратов исследовали на моделях декстранового и аэросильного воспаления стопы крысы.

Результаты. Исследована растворимость МФ в различных гидрофильных и липофильных растворителях, распределение между вазелиновым маслом и гидрофильным растворителем гексиленгликоль – вода (8:2) и солюбилизация мицеллами ПАВ, что позволяет прогнозировать дисперсное состояние, распределение и локализацию МФ в эмульсиях 1 и 2 рода, являющихся основами для мягких лекарственных средств. Дисперсное состояние МФ в эмульсиях 1 и 2 рода подтверждено методом оптической микроскопии. Исследована эффективность противовоспалительного действия препаратов Мометазон крем 0,1 % на основе эмульсии 1 рода, в которой МФ находится преимущественно в виде суспензии, и препарата Элоком® крем 0,1 % на основе эмульсии 2 рода, в которой МФ находится в виде раствора в дисперсной гидрофильной фазе. Установлено, что динамика противовоспалительных эффектов (ПЭ) для обоих препаратов отличается в зависимости от типа воспалительного отека, однако сравниваемые препараты характеризуются сходной динамикой ПЭ в условиях одного и того же отека. Это свидетельствует о том, что определяющим фармацевтическим фактором для динамики ПЭ является тип и концентрация глюкокортикоидов. При декстрановом воспалении наблюдается выраженная тенденция к более высокому ПЭ препарата Мометазон крем 0,1 % на основе эмульсии 1 рода сравнительно с препаратом Элоком® крем 0,1 %, что свидетельствует о влиянии различий в фармацевтических факторах этих препаратов на эффективность их противовоспалительного действия. В условиях более длительного (аэросильного) воспаления препарат Мометазон крем 0,1 % на основе эмульсии 1 рода оказывает ПЭ, который в целом соответствует ПЭ препарата Элоком® крем 0,1 % на основе эмульсии 2 рода.

Выводы. По результатам исследований крем с МФ на основе эмульсии 1 рода следует применять в острой фазе воспалительного процесса, сопровождающейся экссудацией, а крем или мазь на основе эмульсии 2 рода – при хронических дерматозах, сопровождающихся сухостью кожи.

Ключевые слова: мометазона фууроат; растворитель; эмульсия; крем; распределение; фармацевтический фактор; отек; крысы; противовоспалительный эффект

Раніше методом спінових зондів було встановлено, що стероїди з різними гідрофільно-ліпофільними властивостями по-різному розподіляються в дисперсійному середовищі і дисперсійній фазі емульсій 1 і 2 роду [1]. Різна локалізація стероїдів в емульсіях обумовлена також типом емульсії, хімічною природою, складом і полярністю дисперсійного середовища і дисперсійної фази. Інформація про локалізацію і дисперсійний стан стероїдів в основах-носіях дозволяє прогнозувати їх біодоступність при різних шляхах введення, ефективність фармакологічної дії і безпеку лікарських препаратів. Це обумовлює необхідність відповідних досліджень у ході фармацевтичної розробки препаратів з конкретними стероїдами, а також проведення біофармацевтичного та/або фармакологічного скринінгу для вибору їх оптимального складу [1, 2].

Відомі м'які лікарські засоби (МЛЗ) для нашкоїрного застосування з різними типами основноносіїв, що містять різні глюкокортикоиди

(ГКС) та виявляють протизапальну дію [3, 4]. В емульсіях 1 і 2 роду ГКС можуть перебувати у вигляді суспензії або істинного розчину в дисперсійному середовищі і дисперсійній фазі, а також можуть бути солюбілізовані мицеллами поверхнево-активних речовин (ПАР) або асоціатами, що утворюються з емульгаторів 1 і 2 роду [1]. Відомо також про утворення розчинних сполук-включень ГКС, наприклад, тріамцинолону ацетоніду та β-циклодекстрину в розробленому нами препараті Тримістин-Дарниця мазь [4].

До сильних нефторованих синтетичних ГКС належить мометазону фууроат (МФ), що виявляє високу терапевтичну активність при місцевому застосуванні і має менш виражені побічні ефекти порівняно з фторованими ГКС [4, 5]. МФ – ліпофільна (гідрофобна) речовина, практично нерозчинна у воді і мало розчинна в етанолі (96 %) [6, 7]. Раніше нами було показано, що як розчинник для МФ доцільно використовувати гексиленгликоль (ГГ) [8]. МЛЗ містять МФ

у концентрації 0,1 % і представлені мазями на основі емульсії 2 роду і кремами на основі емульсій 1 і 2 роду [3-5], в яких МФ потенційно може бути локалізований у різних фазах у розчиненому або суспендованому стані. При цьому в літературі відсутні дані про взаємозв'язок між зазначеними фармацевтичними факторами і ефективністю протизапальної дії МЛЗ, що містять МФ. Тому на етапі розробки препаратів-генериків з МФ у формі кремів на основі в'язко-пластичних емульсій 1 і 2 роду є актуальними біофармацевтичні дослідження з цього питання.

Мета даної роботи – дослідження можливо розподілу МФ в емульсіях 1 і 2 роду з різним складом допоміжних речовин, а також порівняльне експериментальне вивчення протизапальної дії 0,1 % кремів МФ на основі таких емульсій.

Матеріали та методи

Як об'єкти досліджень використовували мікронізовану субстанцію МФ виробництва фірми «Symbiotec Pharmed Private Limited» (Індія), а також допоміжні речовини, що застосовують у МЛЗ і косметичних кремах [6, 8-10]: ізопропілмірилат (ІПМ), ізопропілпальмітат (ІПП), октилдодеканол (ОДД) і гексилдецилстеарат (ГДС) («BASF»), вазелінове масло (ВМ) («Merck Vaseline GmbH & Co. KG»), гексиленгліколь (ГГ) («Shell Chemicals») і пропіленгліколь (ПГ) («BASF»), вода очищена (далі вода), макрогол-40 стеарат (тип I) (MYRJ S40-PA-(RB), «Croda»), макрогол-20 цетостеариловий ефір (Eumulgin B2, «BASF»), цетостеариловий спирт (ЦСС) (Kolliwax CSA 50, «BASF») і гліцерилмоностеарат 40-55 (тип II) (ГМС-II) (Kolliwax GMS II, «BASF»), вазелін білий («JLC Chemie Handels GmbH»).

В експерименті використовували: 1) змішаний ліпофільний розчинник, що складається з ІПМ, ОДД і ГДС в рівних частинах; 2) змішаний гідрофільний розчинник, що складається з ГГ і води в масовому співвідношенні 8:2; 3) розчини поверхнево-активних речовин (ПАР), що містять 1,5 % та 3,0 % макрогол-40 стеарату або макрогол-20 цетостеарилового ефіру, які утворюють у воді міцели [12].

Об'єктом досліджень були препарати Молекскін® мазь 0,1 % (ПАТ «Фармак») і Елоком® крем 0,1 % («Schering Plough Central East») на основі емульсії 2 роду [3, 4]. Дисперсійним середовищем у цих препаратах є сплав вазеліну білого і воску білого, а рідкою дисперсною фазою – 80 % водний розчин ГГ, емульгований за допомогою відповідних емульгаторів. Препарати Елоком® крем 0,1 % і Молекскін® крем 0,1 % крім зазначених допоміжних речовин містять титану діоксид та алюмінієву сіль октенілсукцината крохмалю, що утворюють дисперсну фазу суспензії і не дозволяють ідентифікувати кристали МФ

методом оптичної мікроскопії (при їх наявності). Тому для мікроскопічних досліджень використовували препарат у формі мазі, а для порівняльного вивчення протизапальної дії – препарат у формі крему.

Досліджували експериментальні зразки препарату Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду з таким складом (% мас.): МФ 0,1, феноксіетанол (антимікробний консервант) 0,9, ПГ 3,0, ГГ 3,0, макрогол-40 стеарат 1,5, ЦСС 1,14, ГМС-II 11,36, ІПП 7,0, ОДД 7,0, ГДС 7,0, диметикон 1,0, динатрію едетат 0,1, кислота лимонна моногідрат 0,15, натрію цитрат 0,35, вода 56,4 [17], а також дисперсійне середовище (ДС) цієї емульсії, що містить у зазначених кількостях ПГ, ГГ, динатрію едетат, цитратний буфер і воду.

Розчинність МФ у розчинниках за *першим способом* визначали ізотермічним методом при температурі (25,0±0,1) °C або (65,0±1,0) °C. Надмірну кількість МФ поміщали в ємності з притертими пробками, додавали розчинник відповідного складу і витримували при певній температурі з періодичним перемішуванням до настання термодинамічної рівноваги. Час насичення становив приблизно 72 години. Контроль за встановленням термодинамічної рівноваги в системі здійснювали шляхом відбору проб надосадової рідини (розчину) і визначення концентрації МФ. Постійний вміст МФ в серії послідовно відібраних проб свідчив про настання термодинамічної рівноваги в досліджуваній системі. Потім системи витримували впродовж 3-4 годин у стані спокою при температурі (25±0,1) °C або (65,0±1,0) °C, фільтрували від осаду при такій же температурі і визначали концентрацію МФ у фільтраті.

За *другим способом* МФ поміщали в ємність, додавали ліпофільний розчинник відповідного складу і витримували впродовж 1 години при температурі 60 °C при періодичному перемішуванні; потім при постійному перемішуванні охолоджували на холодній водяній бані до температури 25 °C і витримували при цій температурі до настання термодинамічної рівноваги. Крім того, за *третьим способом* у ДС з температурою 60 °C вводили або суспензію МФ в ПГ, або розчин МФ в ГГ, які мали температуру 25 °C, потім при перемішуванні охолоджували на холодній водяній бані до температури 25 °C і витримували при цій температурі до настання термодинамічної рівноваги. Системи також фільтрували при температурі (25±0,1) °C і визначали концентрацію МФ у фільтраті.

Солюбілізацію МФ у розчинах ПАР досліджували таким чином. При температурі (60,0±1,0) °C в 5,0 г ГГ розчиняли 0,1 г МФ, а в воді очищеній відповідну кількість ПАР (макрогол-40 стеарату або макрогол-20 цетостеарилового ефіру), охолоджували розчини до температури 25 °C,

доливали до розчину МФ 95,0 г розчину ПАР, перемішували, витримували впродовж 72 годин при температурі $(25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, фільтрували при цій температурі і визначали концентрацію МФ у фільтраті.

Для визначення розподілу МФ між вазеліновим маслом і 80 % водним розчином ГГ в 24 г ГГ розчиняли 0,2 г МФ при нагріванні до температури 60°C , додавали 6 г суміші, що складається з 3,6 г води очищеної і 2,4 г кислоти фосфорної розведеної, перемішували і охолоджували до температури 25°C . 15,1 г розчину поміщали в ділительну воронку, додавали 84,9 г вазелінового масла і струшували. Поміщали ділительну воронку на 72 години в термостат при температурі 25°C і періодично струшували. Після розділення фаз відбирали пробу кожної фази, центрифугували при 10000 об/хв і використовували верхній шар для кількісного визначення МФ.

Для визначення вмісту МФ у випробовуваних розчинах їх при необхідності розчиняли в метанолі або проводили екстракцію метанолом (з вазелінового масла), центрифугували при 10000 об/хв і використовували метанольний розчин/екстракт як випробовуваний розчин.

Кількісний вміст розчиненого МФ визначали методом рідинної хроматографії [6] за зробленою нами методикою, коректність якої підтверджена результатами валідації [7].

Дослідження методом оптичної мікроскопії проводили за допомогою мікроскопу з окуляр-мікрометром MBL-2100 («Krüss», Німеччина) [6].

Специфічну протизапальну активність препаратів МФ у формі кремів 0,1 % вивчали на моделях ексудативного запалення стопи щурів, різних за етіопатогенезом і тривалістю розвитку: при гострому асептичному декстрановому і аеросильному запаленні, що належать до ексудативних набряків швидкого і повільного розвитку, відповідно [13].

Досліди проведені на 48 нелінійних статевозрілих щурах-самцях середньою масою 170 г. У кожній групі було по 8 щурів. Запалення викликали субплантарною ін'єкцією в праву задню стопу щурів 0,08 мл 3 % розчину декстрану або 2,5 % водної суспензії гідрофільного аеросилу. Об'єм стопи реєстрували за допомогою електронного плетизмометра (мод. 7150, Уго Базіле, Італія) [14]: при декстрановому запаленні до ін'єкції флогістика (вихідний рівень), потім через 1 годину (на піку набрякової реакції), 3 і 5 годин після ін'єкції флогістика; при аеросильному запаленні – до ін'єкції (вихідний рівень), потім через 1, 5 і 24 години після ін'єкції флогістика. Креми наносили на шкіру стопи щурів до гомілковостопного суглоба в кількості 100 мг двічі – за 30 хвилин до ін'єкції флогістика і відразу після неї.

Сумарна кількість крему, яку наносили на лапу щура, становила 200 мг або (з урахуванням середньої маси щурів 170 г) $\sim 1,2$ мг/кг у розрахунок на МФ.

Протизапальний ефект (ПЕ) оцінювали за ступенем пригнічення приросту набряку стопи внаслідок впливу досліджуваних препаратів порівняно з контролем – щурами без лікування, розраховуючи ПЕ за формулою:

$$\text{ПЕ} = [(\Delta V_{\text{к}} - \Delta V_{\text{д}}) / DV_{\text{к}}] \times 100 \%,$$

де $\Delta V_{\text{к}}$ і $\Delta V_{\text{д}}$ – середній приріст об'єму набряку стопи в контрольній і дослідній групах відповідно.

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими у фармакології методами [15].

Результати та їх обговорення

За даними літератури [6, 7] МФ практично не розчинний у воді ($\sim 0,00004439$ %). Невеликий вміст у складі водного середовища гліколей (наприклад, 5-10 % м/м) істотно не впливає на розчинність МФ [2, 7, 8]. Це, схоже, пов'язано з тим фактом, що при низьких концентраціях гліколей у змішаних розчинниках превалює структура води, яка і визначає низьку розчинність гідрофобного МФ [2, 8, 16].

У табл. 1 представлені результати дослідження розчинності МФ у різних розчинниках при різних температурах.

Наведені у табл. 1 результати свідчать, що МФ при температурі від 25°C до 65°C мало розчинний в ПГ і помірно розчинний в ГГ. У зв'язку з цим раціонально використовувати ПГ як середовище для суспендування МФ, а ГГ – для його розчинення. При підвищенні температури розчинність МФ зростає, що робить раціональним суспендування при температурі 25°C , щоб уникнути подальшої перекристалізації, а розчинення може відбуватися при більш високій температурі, що прискорить цей процес.

МФ при температурі від 25°C дуже мало розчинний в таких полярних ліпофільних розчинниках, як ІПМ і ІПП, а також у суміші ліпофільних розчинників. МФ практично не розчинний в вазеліновому маслі і в ДС емульсії 1 роду. При цьому залежно від способу введення МФ (у вигляді суспензії або розчину) його розчинність у ДС відрізняється. При кристалізації з розчину в ГГ (заміна розчинника) вміст МФ у ДС в розчиненому стані виявляється менше в 2,8 рази (табл. 1).

Крім того, МФ може бути солюбілізований асоціатами емульгаторів, однак 1,5 % макрогол-40 стеарату і макрогол-20 цетостеарилового ефіру при температурі 25°C солюбілізують тільки 0,0080 % м/м і 0,0084 % м/м МФ відпо-

Таблиця 1

Розчинність мометазону фуорату у деяких розчинниках при різних температурах

Розчинник	Температура	Концентрація (С) МФ, % м/м	Характеристика розчинності
ПГ	25 °С	0,244	мало розчинний
	65 °С	0,740	
ГГ	25 °С	1,178	помірно розчинний
	65 °С	2,156	
ГГ + вода (8 : 2)	25 °С	0,847	мало розчинний
	65 °С	1,744	помірно розчинний
Вазелінове масло	25 °С	0,0001	практично не розчинний
	65 °С	0,0002	
ІПМ	60 °С → 25 °С	0,0430	дуже мало розчинний
ІПП	60 °С → 25 °С	0,0371	дуже мало розчинний
ІПП + ОДД + ГДС (1 : 1 : 1)	60 °С → 25 °С	0,0333	дуже мало розчинний
ДС (МФ введений як суспензія в ПГ)	60 °С → 25 °С	0,0000605	практично не розчинний
ДС (МФ введений як розчин у ГГ)	60 °С → 25 °С	0,0000215	

відно; навіть при збільшенні вмісту цих ПАР до 3,0 % концентрація МФ в розчині зростає лише до 0,0148 % і 0,0153 % відповідно.

Як впливає з даних табл. 1, в емульсії 1 роду МФ переважно знаходиться у вигляді суспензії. У дисперсійному середовищі може бути розчинено близько 0,038 % від номінального вмісту МФ 0,1 г/100 г, в дисперсійній фазі – приблизно 7 % МФ, а солюбілізовано – близько 8 %. Солюбілізація молекул МФ змішаними асоціатами емульгаторів 1 і 2 роду в такій кількості – тільки наукове припущення, оскільки здійснити кількісне визначення МФ, солюбілізованого змішаними асоціатами емульгаторів 1 і 2 роду, які не розчинні у воді, технічно не представляється можливим. Однак з урахуванням цього припущення в 100 г емульсії 1 роду сумарно в розчиненому стані може бути 0,015038 г МФ. Близько 0,085 г (~ 85 %) має бути у вигляді суспензії.

З даних табл. 1 можна розрахувати, що в 15 г дисперсійної фази емульсії 2 роду, яка складається

з 80 % ГГ і 20 % води, при температурі 25 °С розчиняється 0,127 г МФ, що більше за 0,1 г. Дослідження розподілу МФ між гідрофільною фазою і ВМ показало, що 99,87 % МФ знаходиться у вигляді розчину в гідрофільній фазі.

На рис. 1А, 1Б і 1В представлені мікрофотографії суспензії МФ у вазеліні білому, емульсіях 2 і 1 роду, що підтверджують дисперсійний стан МФ у цих об'єктах. На рис. 1А чітко видно кристали МФ у структурі вазеліну білого, в якому вони практично не розчиняються. На мікрофотографії емульсії 2 роду, дисперсійне середовище якої складається в основному з вазеліну білого, кристали МФ відсутні, видно тільки краплі гідрофільної дисперсійної фази (рис. 1Б). На мікрофотографії емульсії 1 роду виявляються кристали МФ і краплі ліпофільної дисперсійної фази (рис. 1В). Очевидно, що в емульсії 2 роду МФ в основному розчинений в гідрофільній дисперсійній фазі. В емульсії 1 роду МФ знаходиться переважно у вигляді суспензії, хоча деяка частина

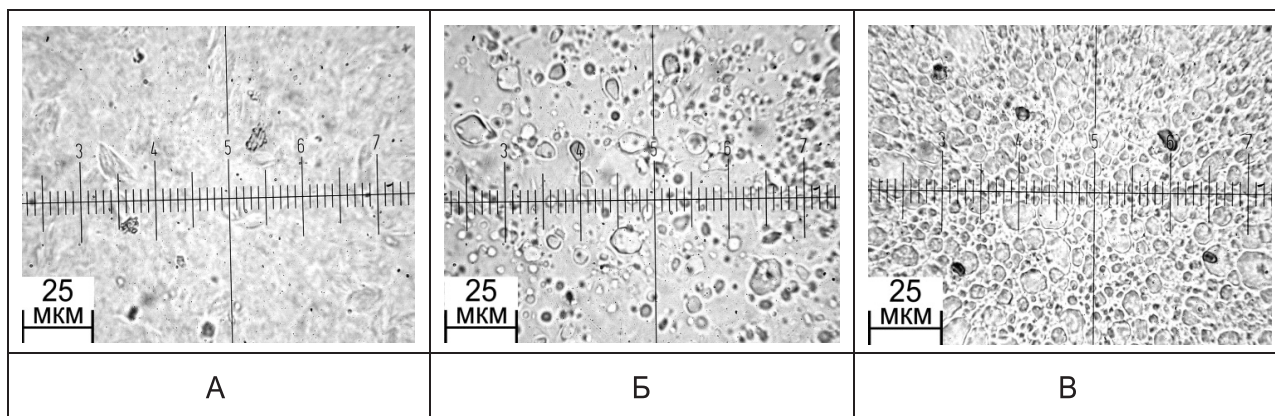


Рис. 1. Мікрофотографії: А – 0,1 % суспензії МФ у вазеліні білому; Б – емульсії 2 роду, що містять 0,1 % МФ (препарату Молескін® мазь 0,1 %); В – емульсії 1 роду (у формі крему), що містять 0,1 % МФ. Збільшення х600

Таблиця 2

Протизапальні ефекти м'яких лікарських засобів з мометазону фууроатом при декстрановому запаленні стопи щурів

Групи тварин	Вихідний об'єм стопи, мл	Об'єм (V), приріст об'єму (ΔV) стопи щурів та протизапальний ефект (ПЕ) після ін'єкції декстрану через:								
		1 годину			3 години			5 годин		
		V, мл	ΔV , мл	ПЕ, %	V, мл	ΔV , мл	ПЕ, %	V, мл	ΔV , мл	ПЕ, %
Контроль, патологія, не ліковані	0,949 ± 0,03	1,783 ± 0,04	0,834 ± 0,03	–	1,606 ± 0,05	0,658 ± 0,04	–	1,433 ± 0,03	0,484 ± 0,04	–
Мометазон крем 0,1 % + патологія	0,944 ± 0,03	1,551 ± 0,03	0,595 ¹ ± 0,02	28,7	1,398 ± 0,03	0,441 ¹ ± 0,03	33,0	1,219 ± 0,04	0,263 ¹ ± 0,02	45,7
Елоком [®] крем 0,1 % + патологія	0,929 ± 0,03	1,578 ± 0,05	0,649 ¹ ± 0,04	22,2	1,436 ± 0,05	0,508 ¹ ± 0,03	22,8	1,240 ± 0,04	0,311 ¹ ± 0,02	35,7

Примітка: ¹ – p ≤ 0,05 порівняно з контролем.

його розчинена в масляній фазі і, можливо, солюбілізована асоціатами емульгаторів 1 і 2 роду.

Представляло інтерес проведення порівняльного фармакологічного дослідження ефективності протизапальної дії МФ на двох емульсійних основах, в одній з яких МФ знаходився у вигляді розчину у гідрофільній дисперсійній фазі, а в іншій – переважно у вигляді суспензії в дисперсійному водному середовищі.

При декстрановому запаленні у контрольних нелікованих щурів реєструється швидкий розвиток запальної реакції; при цьому максимальний об'єм запаленої стопи реєструється через 1 годину після введення флогістика і становить в середньому 1,783 мл, що в 1,88 рази більше за початковий об'єм; на 3-ю годину об'єм запаленої стопи зменшується до 1,606 мл, а на 5-у годину – до 1,433 мл (табл. 2).

Дворазові аплікації препаратів Мометазон крем 0,1 % і Елоком[®] крем 0,1 % на шкіру запаленої стопи після ін'єкції декстрану вже через 1 годину виявляють помірний протизапальний ефект (ПЕ), що виражається в достовірному скороченні приросту об'єму запаленої стопи порівняно з контролем (табл. 2). Через 1 годину після ін'єкції флогістика протизапальні ефекти порівнюваних препаратів становлять 28,7 % і 22,2 % відповідно (табл. 2). Надалі в групі щурів, яких лікували препаратом Мометазон крем 0,1 %, спостерігається виражена тенденція до більш швидкого зменшення приросту набряку, ніж у групі щурів, яких лікували препаратом Елоком[®] крем 0,1 %. Через 3 години ПЕ препарату Мометазон крем 0,1 % зростає до 33,0 %, а через 5 годин – до 45,7 %, тоді як ПЕ препарату Елоком[®] крем 0,1 % на 3-ю годину зберігається на рівні 22,8 % і дещо збільшується на 5 годину до 35,7 % (табл. 2).

В умовах аеросильного запалення стопи у контрольних не лікованих щурів реєструється поступовий розвиток ексудативної реакції впродовж 24 годин після введення флогістика (табл. 3). До 1 години приріст набряку (ΔV) в контрольній групі тварин становить в середньому 0,445 мл, на 5 годину – 0,584 мл, а на 24 годину – 0,765 мл (табл. 3).

Дворазові аплікації препаратів Мометазон крем 0,1 % і Елоком[®] крем 0,1 % на шкіру запаленої стопи після ін'єкції аеросилу чинять антиексудативну дію, що виявляється у достовірному зниженні приросту об'єму запаленої стопи порівняно з контролем. Вже через 1 годину після індукції запалення та аплікацій досліджуваних препаратів спостерігається значне достовірне зменшення приросту набряку запаленої стопи порівняно з контролем (табл. 3). Протизапальні ефекти препаратів Мометазон крем 0,1 % і Елоком[®] крем 0,1 % становлять через 1 годину відповідно 65,4 % і 63,1 %. Надалі протизапальні ефекти препаратів знижуються та становлять на 5 годину 54,5 % і 51,2 %, а через 24 години – 35,8 % і 32,8 %.

Динаміка ПЕ для обох препаратів відрізняється залежно від типу запального набряку, однак порівнювані препарати характеризуються подібною динамікою ПЕ в умовах однакового набряку (рис. 2). Можна стверджувати, що основним значущим фармацевтичним фактором для динаміки ПЕ є наявність МФ в обох препаратах у тій же концентрації 0,1 %.

Однак при декстрановому запаленні спостерігається тенденція до більш вираженого ПЕ препарату Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду порівняно з препаратом Елоком[®] крем 0,1 %. Так, при декстрановому запаленні стопи

Таблиця 3

Протизапальні ефекти м'яких лікарських засобів з мометазону фууроатом при аеросильному запаленні стопи щурів

Групи тварин	Вихідний об'єм стопи, мл	Об'єм (V), приріст об'єму (ΔV) стопи щурів та протизапальний ефект (ПЕ) після ін'єкції аеросилу через:								
		1 годину			5 годин			24 години		
		V, мл	ΔV , мл	ПЕ, %	V, мл	ΔV , мл	ПЕ, %	V, мл	ΔV , мл	ПЕ, %
Контроль, патологія, не ліковані	0,946 ± 0,04	1,399 ± 0,06	0,445 ± 0,03	–	1,538 ± 0,08	0,584 ± 0,05	–	1,719 ± 0,07	0,765 ± 0,04	–
Мометазон крем 0,1 % + патологія	0,963 ± 0,03	1,115 ± 0,03	0,154 ¹ ± 0,02	65,4	1,228 ± 0,03	0,266 ¹ ± 0,03	54,5	1,453 ± 0,04	0,491 ¹ ± 0,04	35,8
Елоком [®] крем 0,1 % + патологія	0,983 ± 0,04	1,149 ± 0,03	0,174 ¹ ± 0,02	63,1	1,268 ± 0,03	0,285 ¹ ± 0,02	51,2	1,496 ± 0,06	0,514 ¹ ± 0,04	32,8

Примітка: ¹ – p ≤ 0,05 порівняно з контролем.

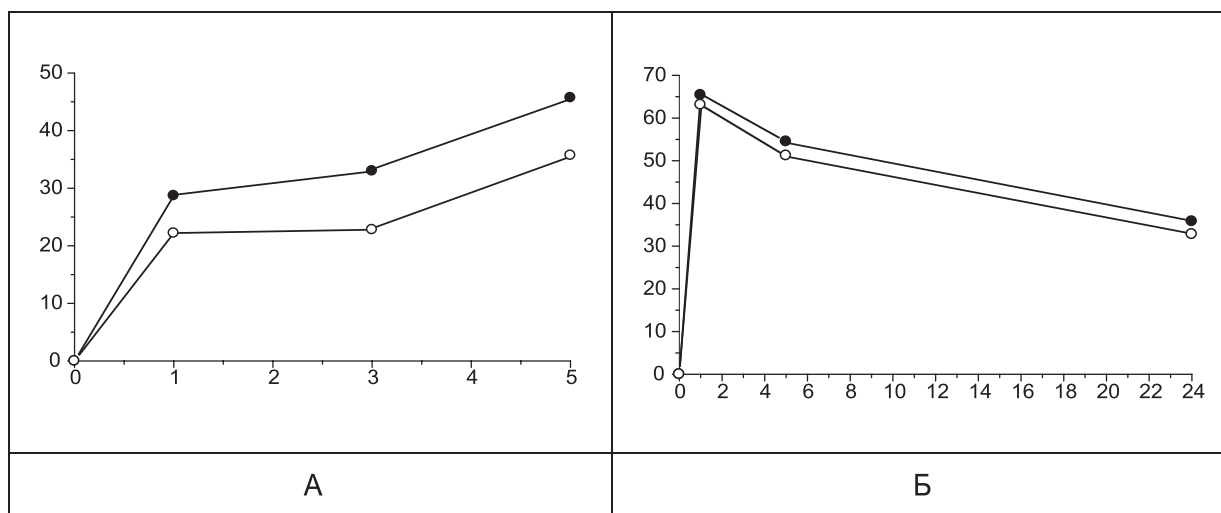


Рис. 2. Динаміка ПЕ препаратів Мометазон крем 0,1 % (●) і Елоком[®] крем 0,1 % (○) при декстрановому (А) і аеросильному (Б) запаленні стопи щурів
Примітка: по осі ординат ПЕ (у %), по осі абсцис час (у годинах).

щурів сумарний ПЕ препарату Мометазон крем 0,1 %, розрахований як площа під кривою «ПЕ – час» (рис. 2А), становить 154,8 % × год, а сумарний ПЕ препарату Елоком[®] крем 0,1 % – 114,6 % × год (при відносній різниці між ними 35,1 %). Це свідчить, що такі фармацевтичні фактори як тип основи, дисперсний стан і локалізація МФ в емульсіях при декстрановому запаленні є значущими і обумовлюють відмінності у протизапальних ефектах порівнюваних препаратів.

При аеросильному запаленні стопи щурів відносна різниця між сумарними ПЕ препарату Мометазон крем 0,1 % (1130,4 % × год) і препарату Елоком[®] крем 0,1 % (1058,2 % × год), розрахованими як площа під кривою «ПЕ – час» (рис. 2Б),

становить тільки 6,8 %. Тобто, в умовах більш тривалого (аеросильного) запалення препарат Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду виявляє ПЕ, який в цілому відповідає ПЕ препарату Елоком[®] крем 0,1 % на основі емульсії 2 роду. Це свідчить, що відмінності у фармацевтичних факторах порівнюваних препаратів не вплинули на протизапальний ефект, тобто є незначущими при аеросильному запаленні.

Виходячи з результатів досліджень, логічно застосовувати крем з МФ на основі емульсії 1 роду в гострій фазі запального процесу, що супроводжується ексудацією, тоді як застосування крему або мазі на основі емульсії 2 роду раціональне при хронічних дерматозах, що супроводжуються сухістю шкіри [18].

ВИСНОВКИ

1. Досліджено розчинність МФ у різних гідрофільних і ліпофільних розчинниках, розподіл МФ між вазеліновим маслом і гідрофільним розчинником ГГ – вода (8:2) і його солюбілізацію міцелами ПАР, що дозволяє прогнозувати дисперсний стан, розподіл і локалізацію МФ в емульсіях 1 і 2 роду, які є основами для МЛЗ. Прогнозований дисперсний стан МФ в емульсіях 1 і 2 роду підтверджено методом оптичної мікроскопії.

2. На моделях аеросильного і декстранового запалення стопи щурів досліджено ефективність протизапальної дії препаратів Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду, де МФ перебуває переважно у вигляді суспензії, і препарату Елоком® крем 0,1 % на основі емульсії 2 роду, де МФ розчинений в дисперсній гідрофільній фазі. Встановлено, що динаміка ПЕ для обох препаратів відрізняється залежно від типу запального набряку, однак порівнювані препарати характеризуються подібною динамікою ПЕ в умовах однакового набряку. Це свідчить про значу-

щість для динаміки ПЕ такого фармацевтичного фактора, як тип і концентрація глюкокортикостероїду.

3. Показано, що в умовах декстранового запалення спостерігається виражена тенденція до більш високого ПЕ препарату Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду порівняно з препаратом Елоком® крем 0,1 %, що свідчить про значущість відмінностей у фармацевтичних факторах цих препаратів при декстрановому запаленні. В умовах більш тривалого (аеросильного) запалення препарат Мометазон крем 0,1 % на основі емульсії 1 роду виявляє ПЕ, що в цілому відповідає протизапальному ефекту препарату Елоком® крем 0,1 % на основі емульсії 2 роду. За результатами досліджень крем з МФ на основі емульсії 1 роду слід застосовувати в гострій фазі запального процесу, що супроводжується ексудацією, а крем або мазь на основі емульсії 2 роду – при хронічних дерматозах, що супроводжуються сухістю шкіри.

Конфлікт інтересів відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Дослідження розподілу стероїдів в емульсіях методом спінових зондів / О. П. Безугла, А. М. Ляпунова, І. А. Кирилюк, О. М. Ляпунов // Клінічна фармація. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 46–54.
2. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов. Гл. 9 / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, Ю. М. Столпер и др. // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств (в 3-х т.) / под ред. В. П. Георгиевского. – Харьков : НТМТ, 2011. – Т. 3. – С. 1419–1512.
3. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://www.drlz.kiev.ua/>
4. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – Киев : МОРИОН, 2016. – 2416 с.
5. Martindale : The Complete Drug Reference. 36-th ed. / ed. S. C. Sweetman. – London : Pharmaceutical Press, 2009. – 3694 p.
6. European Pharmacopoeia. 9th ed. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France, 2016. – 4016 p.
7. Исследование некоторых физико-химических свойств мометазона фууроата безводного и мометазона фууроата моногидрата / А. Н. Ляпунова, Е. П. Безуглая, С. В. Шишкина, В. Н. Баумер // Фармаком. – 2017. – № 3. – С. 33–45.
8. Растворимость мометазона фууроата в смешанном растворителе вода – гексиленгликоль / А. П. Красноперова, Г. Д. Южно, А. Н. Ляпунова и др. // Вісник Харківського національного університету. – 2011. – № 976. Хімія. – Вип. 20 (43). – С. 147–155.
9. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by R. C. Rowe, P. J. Sheskey, W. G. Cook, M. E. Fenton. 7-th ed. – London : Pharmaceutical Press, 2012. – 1064 p.
10. Handbook of Cosmetic Science and Technology / Andre O. Barel, Marc Paye, Howard I. Maibach : Marcel Dekker, Inc. – New York–Basel, 2001. – 903 p.
11. Русанов, А. И. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ / А. И. Русанов. – СПб. : Химия, 1992. – 280 с.
12. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С. М. Дрогозов, І. А. Зупанець, М. А. Мохорт та ін. // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіценна, 2001. – С. 292–306.
13. Ugo Basile. Products. Pain and Inflammation. Plethysmometer. Available at : <http://www.ugobasile.com/products/catalogue/pain-and-inflammation.html>
14. Лапач, С. Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : МОРИОН, 2000. – 320 с.
15. Bezuglaya, E. P. Water-hexylene glycol system as a potential medicinal base / E. P. Bezuglaya, A. N. Lyapunova, A. P. Krasnoperova // Pharmaceutical Chemistry J. – 2013. – Vol. 47, Issue 5. – P. 281–286. doi: 10.1007/s11094-013-0943-0.
16. Лекарственное средство для лечения дерматозов (варианты). Пат. RU 2548764 C2, РФ, МПК А 61 К 31/573, А 61 К 31/57, А 61 К 47/00, А 61 К 9/06, А 61 К 9/08, А 61 К 9/107, А 61 J 3/04, А 61 Р 17/00 / Ханнанов Т. М., Анисимов А. Н., Газизова Н. Г., Хамидуллин Р. Т., Степанова Н. В., Ляпунова А. Н. – № 2011209135 ; заявл. 25.01.2013 ; опубл. 20.04.2015, Бюл. № 24. – 9 с.
17. Кутасевич, Я. Ф. Состояние и перспективы местной терапии в дерматологии / Я. Ф. Кутасевич, Н. А. Ляпунов // Журн. дерматол. и венерол. – 1997. – № 4. – С. 12–17.

References

1. Bezugla, O. P., Liapunova, A. M., Kyryliuk, I. A., Liapunov, O. M. (2017). *Klinichna farmatsiia – Clinical pharmacy*, 21 (3), 46–54.
2. Liapunov, N. A., Bezuglaia, E. P., Stolper, Yu. M., Georgievskii, V. P. et al. (2011). *Analiticheskaia khimiia v sozdanii, standarti-zatsii i kontrole kachestva lekarstvennykh sredstv (v 3 tomakh)*. Kharkov: NTMT, 1419–1512.
3. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>
4. Kovalenko, V. N. (2016). *Kompndium 2016 – lekarstvennye preparaty*. Kiev: MORION, 2416.
5. Sweetman, S. C. (2009). *Martindale : The Complete Drug Reference, 36th Edition*. London: Pharmaceutical Press, 3694.
6. European Pharmacopoeia. (2016). 9th Edition. *European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)*. Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France , 4016.
7. Liapunova, A. N., Bezuglaia, E. P., Shishkina, S. V., Baumer, V. N. (2017). *Farmakom*, 3, 33–45.
8. Krasnoperova, A. P., Yukhno, G. D., Liapunova, A. N. et al. (2011). *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu. № 976. Khimiia*, 20 (43), 147–155.
9. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Cook, W. G., Fenton, M. E. (2012). *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th edition*. London: Pharmaceutical Press, 1064.
10. Barel, Andre O., Paye, Marc, Maibach: Marcel Dekker, Howard I. (2001). *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. New York–Basel, 903.
11. Rusanov, A. I. (1992). *Mitcelloobrazovanie v rastvorakh poverhnostno–aktivnykh veshchestv*. SPb: Khimiia, 280.
12. Stefanov, A. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsenna, 292–306.
13. *Ugo Basile. Products. Pain and Inflammation. Plethysmometer*. Available at: <http://www.ugobasile.com/products/catalogue/pain-and-inflammation.html>
14. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babich, P. N. (2000). *Statisticheskie metody v biologicheskikh issledovaniakh s ispolzovaniem Excel*. Kiev: MORION, 320.
15. Bezuglaya, E. P., Liapunova, A. N., Krasnoperova, A. P. (2013). Water–Hexylene Glycol System as a Potential Medicinal Base. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 47 (5), 281–286. doi: 10.1007/s11094–013–0943–0
16. Hannanov, T. M., Anisimov, A. N., Gazizova, N. G., Hamidullin, R. T., Stepanova, N. V., Liapunova, A. N. (2015). *Lekarstvennoe sredstvo dlia lecheniia dermatozov (varianty)*. Pat. RU 2548764 C2, RF, MPK A61K 31/573, A61K 31/57, A61K 47/00, A61K 9/06, A61K 9/08, A61K 9/107, A61J 3/04, A61R 17/00. № 2011209135; declared 25.01.2013; published 20.04.2015, № 24, 9.
17. Kutasevich, Ya. F., Liapunov, N. A. (1997). *Zhurnal dermatologii i venerologii*, 4, 12–17.

Відомості про авторів / Information about authors / Інформація об авторах

Ляпунова А. М., молодший науковий співробітник лабораторії технології та аналізу лікарських засобів,

ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України» (м. Харків)

Lyapunova A. M., junior researcher of the Laboratory for Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv)

Ляпунова А. Н., младший научный сотрудник лаборатории технологии и анализа лекарственных средств,

ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины» (г. Харьков)

Безугла О. П., кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией технологии та аналізу лікарських засобів, ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України» (м. Харків)

Bezugla O. P., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), senior researcher; head of the Laboratory for Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv)

Безуглая Е. П., кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией технологии и анализа лекарственных средств, ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины» (г. Харьков)

Лібіна В. В., кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії загальної фармакології, ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і виробів медичного призначення» (м. Харків)

Libina V. V., Candidate of Biology (Ph.D.), leading researcher of the Laboratory for General Pharmacology, State Enterprise «State Scientific Center of Medicinal Products and Medical Devices» (Kharkiv)

Либина В. В., кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей фармакологии, ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения» (г. Харьков)

Тимченко О. В., кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лабораторії загальної фармакології ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і виробів медичного призначення» (м. Харків)

Timchenko O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), senior researcher of the Laboratory for General Pharmacology, State Enterprise «State Scientific Center of Medicinal Products and Medical Devices» (Kharkiv)

Тимченко О. В., кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории общей фармакологии, ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения» (г. Харьков)

Андріанова Т. В., старший лаборант з вищою освітою лабораторії загальної фармакології, ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і виробів медичного призначення» (м. Харків)

Andrianova T. V., senior laboratory assistant of the Laboratory for General Pharmacology, State Enterprise «State Scientific Center of Medicinal Products and Medical Devices» (Kharkiv)

Андрианова Т. В., старший лаборант с высшим образованием лаборатории общей фармакологии, ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения» (г. Харьков)

Адреса для листування: 61072, м. Харків, пр. Науки, 60, лабораторія технології та аналізу лікарських засобів, ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». E-mail: bezuglaya@isc.lharkov.com, bezugla.op@gmail.com

Mailing address: 60, Nauki av., Kharkiv, 61072, Laboratory for Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of the National Academy of Sciences of Ukraine. E-mail: bezuglaya@isc.lharkov.com, bezugla.op@gmail.com

Адрес для переписки: 61072, г. Харьков, пр. Науки, 60, лаборатория технологии и анализа лекарственных средств, ГНУ «НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины». E-mail: bezuglaya@isc.lharkov.com, bezugla.op@gmail.com