

БИНАЗА КАК ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Л. А. Поцелуева

*Кафедра технологии лекарств (зав.— проф. Л. А. Поцелуева)
Казанского медицинского института*

Нуклеазы относятся к нуклеодеполимеразам и участвуют в реакциях, связанных с превращением нуклеиновых кислот в организме [1, 6]. РНКазы могут применяться при заболеваниях, вызываемых РНК- или ДНК-геномными вирусами.

Номенклатура нуклеазосодержащих лекарственных препаратов на сегодняшний день ограничена и представлена разрешенными к применению в медицине рибонуклеазной аморфной (панкреатической РНКазой), дезоксирибонуклеазой (панкреатической ДНКазой), выпускаемыми промышленностью в виде лиофилизированного порошка во флаконах для антибиотиков. Кроме того, из культуральной жидкости споровых бактерий *Bacillus intermedius* на кафедре микробиологии КГУ под руководством академика АН РТ И. Б. Лещинской выделена биназа (бактериальная РНКаза). Этот препарат находится в настоящее время на стадии клинического изучения в виде разработанных при нашем участии различных лекарственных форм.

Биназа оказалась эффективной в отношении вируса гриппа типов А и В, что обеспечивает ее преимущество перед панкреатической РНКазой и референс-препаратом ремантадином. Универсальность противогриппозного действия биназы и возможность ее выпуска в достаточном для обеспечения потребности населения количестве с учетом возможностей биотехнологического производства повышают значимость микробного фермента как потенциального лекарственного средства.

Биназа — эффективное средство и при рабической инфекции. При этом она оказывает выраженное лечебно-профилактическое действие и не препятствует, что очень важно, формированию активного антирабического иммунитета у животных. Предложено применять биназу в медицине в сочетании с антирабической вакциной или

вакциной и антирабическим гамма-глобулином.

Анализ литературных данных и результаты собственных исследований позволили выявить принципиальные отличия биназы от панкреатической РНКазы и послужили основанием для заключения, что микробные нуклеазы по сравнению с нуклеазами животного происхождения обладают особенностями фармакокинетики и устойчивости к воздействию ингибиторов, содержащихся в организме.

Пути введения биназы в организм определяли в зависимости от вида и тяжести заболеваний, при которых она может быть назначена. Так, для лечения особо тяжелых форм гриппа предложено инъекционное введение биназы. Для применения же ее в пред- и в эпидемический периоды, когда особую значимость приобретают профилактические мероприятия, более целесообразно использование энтеральных (перорального, ректального) и интраназального способов введения. В качестве критерия стабильности биназы нами был применен показатель каталитической активности, который является определяющим в противовирусной активности микробного фермента [3].

Возможности использования различных путей введения биназы в организм были оценены экспериментально с помощью биофармацевтических, фармакотоксикологических исследований и изучения специфической активности. Изначально не вызвала сомнения возможность инъекционного введения биназы в организм, что и было подтверждено на практике.

Что касается энтерального введения биназы в организм в качестве лекарственного средства, то оно представлялось проблематичным, так как было известно об инактивирующем влиянии пепсина на аналог биназы — панкреатическую РНКазу [7]. В то же время оптимизм внушали литературные данные о неизменности вторич-

ной структуры биназы в области рН от 2,5 до 11,5 [2], которая и является, по всей вероятности, ответственной за противовирусную активность биназы, особенно если принять во внимание полученные нами результаты о сохранении биназой каталитической активности при нарушении целостности ее третичной структуры. Однако, как показали эксперименты, при отсутствии отрицательного влияния на биназу значений рН в широком интервале ингибирующее действие на нее оказывают протеолитические ферменты, и лишь в среде тонкого кишечника биназа сохраняет свою активность.

В качестве теоретических предпосылок выбора интраназального пути введения биназы явились данные о способности высокомолекулярных соединений всасываться при интраназальном применении в системный кровоток [4], обеспечивая при этом высокую биологическую доступность лекарственных средств [9], на чем основаны, в частности, интерферонотерапия — один из основных способов борьбы с гриппозной инфекцией [8] и применение панкреатической ДНКазы, проявляющей эффективность при острых респираторных инфекциях [5]. При оценке результатов биофармацевтического изучения особо впечатляет показатель степени абсолютной биодоступности биназы, составляющей 207%, полученный на основании сравнения площадей под фармакокинетическими кривыми ($S^c \rightarrow \infty$ интраназально / $S^o \rightarrow \infty$ внутривенно $\times 100\%$).

Что касается ректального введения биназы в организм, то оно ввиду быстрой инактивации фермента может быть рекомендовано лишь для местного воздействия, в частности при онкологических заболеваниях прямой кишки с учетом противоопухолевой активности биназы, изученной в онкологическом центре РАМН.

Обоснование возможных путей введения биназы в организм в качестве лекарственного средства предопределило и ассортимент ее лекарственных форм. Так, для оказания экстренной помощи больным была предложена биназа в виде лиофилизированного порошка во флаконах для антибиотиков. Состав данной лекарственной формы был обоснован с помощью результатов изучения ее фармакокинети-

ки и оценки пирогенности. Проведение биофармацевтических исследований позволило обосновать выбор 0,5% раствора новокаина в качестве растворителя для приготовления инъекционных растворов биназы и показало целесообразность их внутримышечного введения в организм. Результаты всестороннего фармакотоксикологического изучения лиофилизированной биназы для инъекций по существующей схеме позволили сделать заключение о полном ее соответствии требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам.

В качестве лекарственных форм биназы энтерального назначения предложены кишечнорастворимые таблетки и капсулы фермента. Признано перспективным применение биназы в виде ректальных капсул, аэрозолей и микроклизм.

Для интраназального применения биназы нами разработаны и предложены такие лекарственные формы, как мазь, пленки, аэрозоль, и капли для носа. В процессе создания мягких лекарственных форм интраназального назначения был разработан способ биофармацевтической оценки ферментных препаратов, основанный на каталитическом расщеплении субстрата (РНК или ДНК), позволивший применить биофармацевтические подходы к обоснованию состава ферментных носителей. Экспериментально была обоснована концентрация мази биназы (0,5%) и предложены основы, обеспечивающие либо местное, либо резорбтивное ее действие. Было также установлено отсутствие у мази биназы местнораздражающего и общетоксического действий.

Пленки, содержащие биназу, были получены на основе «полимера биорастворимого для лекарственных пленок». На основании результатов биофармацевтического их изучения было сделано заключение, что ферментосодержащие пленки обеспечивают проявление биназой каталитического действия.

Целесообразность воздействия биназы на вирус в месте его локализации предопределила разработку и аэрозольного препарата микробного фермента, биофармацевтическое изучение которого на животных показало проявление им преимущественно местного действия.

Было учтено удобство применения капель для носа в качестве лекарственной формы биназы и предложено использовать для этой цели названный фермент инъекционного назначения после предварительного растворения его в воде или 30% водном растворе пропиленгликоля.

Завершающим этапом изучения микробного фермента явились экстраполяция на организм человека результатов экспериментального его исследования и прогнозирование терапевтических доз биназы. На основании общезвестных принципов расчета были получены показатели ее минимальной, средней и высшей терапевтической доз. Результаты биофармацевтического изучения биназы позволили определить кратность ее приема больными в зависимости от вида лекарственной формы и пути введения.

Таким образом, применение биназы в медицинской практике в качестве оригинального лекарственного средства перспективно и расширяет возможности нуклеазотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева И. И. Рибонуклеазная активность органов и тканей и интактных живот-

ных и противовирусное действие экзогенных рибонуклеаз: Дисс... канд. биол. наук.— Казань, 1981.

2. Афанасенко Г. А., Дудкин С. М., Коминир Л. Б. и др. // Биоорг. химия.— 1979.— Вып. 2.— С. 187—202.

3. Куриненко Б. М., Алексеева И. И. Нуклеазы микроорганизмов и их практическое использование.— Рига, 1989.

4. Лавренева Г. В., Шапаренко Б. А. Аэрозольные лекарственные вещества в отоларингологии.— Киев, 1987.

5. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие по фармакотерапии для врачей: В 2-х т.— 9-е изд., перераб. и доп.— М., 1985.— Т. 2.

6. Ровенский Ю. А. // Успехи сов. биол.— 1969.— Вып. 3.— С. 354.

7. Anfinsen C. B., White P. H. // The Enzymes.— London, 1961.— Vol. 5.— P. 95—122.

8. Billian A. // Arch. Virol.— 1981.— Vol. 67.— P. 121—133.

9. Haroly J. C., Lee S. W., Wilson C. G. // J. Pharm. Pharmacol.— 1986.— Vol. 37.— P. 294—297.

Поступила 17.01.94.

BINASE AS A MEDICINAL AGENT

L. A. Potselueva

Summary

The pathes of injection of the bacterial ribonuclease from *Bacillus intermedius* spore bacteria into the organism as an antiviral agent are experimentally well-founded, and its medicinal forms are developed.

УДК 612.73/74:576.8.094.7

ФУНКЦИИ АКТИВНОГО ХЛОРНОГО ПЕРЕНОСА В МЕМБРАНЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Г. И. Полетаев, А. Х. Уразаев

*Кафедра общей биологии и медицинской генетики (зав.— проф. Г. И. Полетаев),
кафедра нормальной физиологии (зав.— проф. А. Л. Зефирова)
Казанского медицинского института*

В наружной мембране ряда клеток животных и человека выявлено существование симпорта ионов Na^+ , K^+ и Cl^- , направленного в нормальных условиях из наружной среды в цитоплазму, блокирующегося фуросемидом и другими осмотическими диуретиками. Перенос ионов N^+ , K^+ и Cl^- является вторично активным, то есть осуществляется за счет энергии концентрационного градиента для ионов Na^+ , постоянно низкая концентрация которых в цитоплазме создается благодаря работе Na^+ , K^+ -насоса.

Электрофизиологические исследования, проведенные в последнее десяти-

летие, выявили аналогичный транспортный механизм и в мембране скелетных мышц млекопитающих. Так, в опытах с использованием блокаторов хлорных каналов, модификаций ионного состава наружной среды и ион-селективных микроэлектродов, позволяющих определить внутриклеточные концентрации ионов, было показано, что в червеобразной и других мышцах крысы существует система активного транспорта ионов Cl^- через мембрану. Этот транспорт направлен внутрь клетки и блокируется при действии фуросемида или при удалении из наружного раствора Na^+ , K^+ или Cl^- .