

МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ *IN VITRO* ЧРЕСКОЖНОГО ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ

С. Н. Егорова

Курс фармации (зав. — проф. С. Н. Егорова) факультета последипломного образования
Казанского государственного медицинского университета

Чрескожное всасывание лекарственных веществ (ЛВ) протскает как двухэтапный процесс, состоящий из пенетрации ЛВ из лекарственных форм (ЛФ) в кожу и собственно абсорбции [4]. В биофармацевтических исследованиях при выборе оптимального состава дермальных ЛФ и изучении роли фармацевтических факторов, влияющих на высвобождение ЛВ из ЛФ, широко используют методы диализа (равновесного и проточного), призванные имитировать оба этапа чрескожного всасывания. К модельным мембранам, являющимся диффузионным барьером, предъявляется ряд требований: они должны иметь незначительную толщину и небольшой внутренний объем, чтобы количество остающегося в нем ЛВ было минимальным; быть достаточно стойкими к механическим нагрузкам, чтобы во время эксперимента не нарушалась ее целостность; должны обеспечивать корреляцию результатов опытов *in vivo* и *in vitro* [5, 6, 10].

При изучении фармацевтической доступности ЛВ методами диализа применяются как искусственные, так и биологические мембраны.

В качестве модели кожного барьера предложена мембрана из 2-гидроксизил-метакрил/полидиметилсилоксан-метакрилового сополимера [26]. Используются тефлоновые мембраны [12], мембраны из силиконов [11], полиуретана, 2-полигидроксизилметакрилата [17], которые Realdon N. и соавт. рекомендуют пропитывать липофильной фазой (н-додеканолом или изопропилмиририлатом) [20]. Наиболее распространено использование мембран из производных целлюлозы, в частности из ацетата целлюлозы [18] и целлофана.

Однако результаты, полученные с использованием всех искусственных мембран по ряду причин дают весьма относительное представление о проникновении ЛВ из ЛФ через кожу. Во-первых, кожа является активным метаболизирующим барьером, что не моделирует ни один синтетический материал [4]. Кроме того, высвобождение ЛВ из ЛФ местного действия традиционно описывают уравнениями пассивной диффузии. В работах R. Guy et al. и M. Ponet, J. Kempenaar, посвященных чрескожному всасыванию ЛВ у человека, процесс перкутанной абсорбции рассматривается как многостадийный, включающий проникновение ЛВ с кожной поверхности в *stratum corneum*, распределение между эпидермисом и кровью и выведение с мочой, каждый этап которого описывается уравнением пассивной диффузии и характеризуется своим значением константы скорости. Фактически же ЛВ проникает через кожу посредством не только пассивной диффузии под действием градиента концентрации, но и активного переноса, катализированного транспорта и пиноцитоза, в частности интраклеточным (через роговые клетки) и интерклеточным (по интерклеточным канальцам рогового слоя) путями, через волосные мешочки, сальные и потовые железы. На чрескожный транспорт ЛВ

влияют факторы, связанные с состоянием кожи, — ее целостность, содержание кожного сала и веществ липоидной природы, значение pH кожного слоя (от 4 до 7), температура, возраст.

Методы *in vitro* с использованием искусственных мембран позволяют учесть преимущественно влияние факторов, связанных с природой и физическим состоянием ЛВ и свойствами основы (вязкость, pH, растворяющая способность в отношении ЛВ и др.). Так, P. Muga et al. сопоставлена диффузия клоназепама из мазей через искусственные мембраны из нитрата целлюлозы, импрегнированные лауриловым спиртом, или изопропилмиририлатом, или вазелиновым маслом, и всасывание через кожу уха кролика; установлено отсутствие корреляции данных опытов *in vivo* и *in vitro* [16].

В отечественных работах по токсикологической оценке всасывания химических веществ через кожу преобладают ссылки на расчетный метод [1]. Для предварительной оценки скорости всасывания (V, мг/см²/час), предложены следующие формулы:

$$V = 3,8 - 0,072 (M - 149),$$

$$V = 4,6 - 9,9 (П - 1,307),$$

$$V = 16,034 - (0,036 M + 4,95 П),$$

где M — молекулярная масса, а П — плотность вещества при 20°С [1].

Приведенные формулы были выведены на основании анализа экспериментальных данных по чрескожному всасыванию ряда органических растворителей, поэтому они могут быть использованы только в пределах изученных соединений и не могут быть аппроксимированы на вещества других классов.

С целью унификации методов биофармацевтического изучения мягких ЛФ *in vitro* предложено использовать модифицированный фармакопейный прибор “вращающаяся корзинка”, причем, в отличие от традиционных методов оценки высвобождения ЛВ из твердых пероральных ЛФ, для создания диффузионного барьера корзинку предложено обтягивать целлофаном МС АТ-100 [2]. Для количественной оценки высвобождения авторы рекомендуют использовать параметры, рассчитанные по уравнениям пассивной диффузии, общепринятые для пероральных форм — константы скорости высвобождения и период полувсвобождения ЛВ [2]. Предложенный метод целесообразен для сопоставления параметров высвобождения ЛВ из различных составов. В определенной степени он характеризует всасывание *in vivo* и может рассматриваться как вариант метода диализа, пограничный между равновесным и проточным. Нерешенным техническим вопросом в рассматриваемом методе является гарантия равномерности нанесения точной навески мази на внутреннюю поверхность натягиваемой целлофановой пленки.

J.L. Zatz et al. [27] при изучении высвобождения бетаметазона использовали стандартные для пероральных форм ячейки Franz-типа и для оценки

различий фармацевтической доступности составов экспериментально выбирали метод, позволяющий линеаризовать кривые высвобождения, однако остался открытым вопрос о том, с какими показателями фармакокинетики или фармакодинамики коррелируют параметры высвобождения ЛВ из ЛФ.

В биофармацевтических исследованиях для приближения экспериментальных моделей к условиям *in vivo* широко используются в качестве диализных мембран биологические объекты. E.J. Lien, H. Gao [14] изучали проникновение нестероидных противовоспалительных ЛВ через обезволенную кожу мыши и установили взаимосвязь пенетрирующей способности, которая описывается общим уравнением пассивной диффузии и коэффициента распределения октанола/вода. H.H. Lin et al. [15] оценивали влияние вспомогательных веществ на биодоступность норфлоксацина по оценке его высвобождения из мази через кожу крысы. T.J. Franz et al. [8] для уменьшения риска возможного нейротоксического эффекта при применении лосьона линдана и крема перметрина исследовали процесс проникновения ЛВ через кожу морской свинки. С.М. Heard et al. [9], определяли скорость проникновения *in vitro* рацематов и энантиомеров пропранолола в модельных опытах через тонкие лоскуты кожи человека, взятой в процессе хирургического вмешательства. Для изучения пенетрации флуотримазола из крема J. Ramis et al. применяли кожу человека после пластических операций [18]. P.P. Sarpotdar et al. [22] в качестве диффузионной мембраны использовали кожу трупа человека, Sieh Hearn, H.W. Jun — сброшенную кожу змеи [23], N.M. Volpato et al. — кожу мыши [25]. Однако указанные модельные мембраны, изменяющие свойства в течение эксперимента вследствие нарушенного кровотока и лимфообращения и активно протекающих процессов биологического распада, также не могут выступать в качестве унифицированной модели. Наиболее стабильной из описанных биологических мембран является сброшенная кожа змеи, однако, кроме недоступности ее для серийных экспериментов, применение этой модели сдерживается отсутствием сведений о возможности аппроксимации полученных данных на человека. Отмечается возможность использования подкордуловой оболочки куриного яйца, устойчивой к процессам гниения и другой деструкции, сохраняющей целостность и пропускающую способность в условиях биофармацевтического эксперимента [3].

Важным параметром при выборе метода оценки фармацевтической доступности ЛВ из дермальных ЛФ является температурный режим эксперимента [10]. Нередко в экспериментальных работах описываются биофармацевтические исследования дерматологических препаратов, проводимые при 37°C, как и пероральных ЛФ. Однако при этом следует иметь в виду, что температура поверхности кожи в норме составляет 32°C [9, 21], а в полости рта — 38°C, что было учтено при изучении транспорта ЛВ через слизистую ротовой полости свиньи [7]. Если для жидких ЛФ (растворов, суспензий) изменение температуры в пределах 5°C не влечет существенных изменений вязкости, то температурное разжижение мягких ЛФ (мазей, гелей, кремов) может привести к получению неадекватного представления о фармацевтической доступности ЛВ.

При выборе условий изучения фармацевтической доступности имеет значение также обоснование диффузионной среды. С этими целями

описано использование воды, изотонического фосфатного буфера с pH 6,0 [21], фосфатного буфера с pH 7,4 с добавлением целлюлозотрис (3,5-диметилфенилкарбамата) [9], 5%-го раствора гексана в ацетонитриле [27].

В зарубежных источниках представлены результаты биофармацевтических исследований ЛФ местного действия, выполненных на здоровых добровольцах. A. Kecsker, E. Bliststein-Willinger использовали фармакодинамический метод для сопоставления эффективности производного простаглицина (илопроста) в водном растворе, мази и геле [13]. U. Tauber et al. изучили влияние кислотной среды, создаваемой салициловой кислотой, на чрескожное всасывание дифлукортозолон-21-валерата из мази по изменению концентрации ЛВ в плазме крови [24]. N. Realdon et al. оценивали чрескожное всасывание эфиров никотиновой кислоты из мази по возникновению эритемы [19].

Представленные материалы свидетельствуют об отсутствии стандартных моделей для оценки фармацевтической доступности ЛФ местного действия и об актуальности задачи унификации биофармацевтических методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Ф.Б., Абдулова Э.Б.//Азерб. мед. ж. — 1981. — № 4. — С. 59—61.
2. Боричук В.О., Головакин В.О.//Фармац. ж. — 1990. — № 6. — С. 65—66 (укр.).
3. Егоров С.И., Зиганщина Л.Е., Кадырова Е.А.//Фармация. — 1998. — № 5. — С. 18—20.
4. Aiache J.M.//Ann. Cardiol. Angeiol. Paris. — 1997. — Vol. 46. — P. 441—449.
5. Bronaugh R.L., Stewart R.F.//J. Pharm. Sci. — 1985. — Vol. 4. — P. 1062—1066.
6. Bronaugh R.L., Stewart R.F., Congdon E.R.//Toxicol. and Appl. Pharmacol. — 1982. — Vol. 62. — P. 481.
7. Ceschel G.C., Maffei P., Moretti M.D.L. et al.//Farm. Vest. — Vol. 48. — Special issue. Proceedings 2-nd Central European Symposium on Pharmaceutical Technology. — P. 240—241.
8. Franz T.J., Lehman P.A., Franz S.F. et al.//Arch. Dermatol. — 1996. — Vol. 132. — P. 901—905.
9. Heard C.M., Brain K., Nicholls P.J. et al.//J. Pharm. and Pharmacol. — 1997. — Vol. 49. — P. 27.
10. Hippius M., Uhlemann C., Smolenski U. et al.//Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 36. — P. 107—111.
11. Ito Y., Ogiso T., Iwaki M. et al.//Biol. Pharm. Bull. — 1993. — Vol. 16. — P. 583—588.
12. Juhász J., Mahashabde S., Sequeira J.//Drug Dev. and Ind. Pharm. — 1996. — Vol. 22. — P. 1139—1144.
13. Kecsker A., Bliststein-Willinger E.//Arzneimittelforschung. — 1993. — Vol. 43. — P. 450—454.
14. Lien E.J., Gao H.//Pharm. Res. — 1995. — Vol. 12. — P. 583—587.
15. Lin H.H., Hsu L.R., Wu P.C. et al.//Biol. Pharm. Bull. — 1995. — Vol. 18. — P. 1560—1565.
16. Mura P., Nassini C., Proietti D. et al.//Pharm. Acta Helv. — 1996. — Vol. 71. — P. 147—154.
17. Pulat M., Abbasoglu U.//J. Biomater. Appl. — 1995. — Vol. 9. — P. 363—371.
18. Ramis J., Conte L., Sedago X. et al.//Arzneimittelforschung. — 1997. — Vol. 47. — P. 1139—1144.
19. Realdon N., Ragazzi E., Dal-Zotto M. et al.//Pharmazie. — 1995. — Vol. 50. — P. 603—606.
20. Realdon N., Ragazzi E., Dal-Zotto M. et al.//Pharmazie. — 1996. — Vol. 51. — P. 113—116.
21. Roy S.D., Roos E., Sharma K.//J. Pharm. Sci. — 1994. — Vol. 83. — P. 126—130.
22. Sarpotdar P.P., Gaskill J.L., Giannini R.P.//J. Pharm. Sci. — 1986. — Vol. 75. — P. 26—28.
23. Sieh Hearn, Jun H.W.//J. Pharm. Sci. — 1996. — Vol. 48. — P. 812—816.
24. Tauber U., Weiss C., Matthes H.//Skin Pharmacol. — 1993. — Vol. 6. — P. 276—281.
25. Volpato N.M., Santi P., Colombo P.//Pharm. Res. — 1995. — Vol. 12. — P. 1623—1627.
26. Yamaguchi Y., Usami T., Natsume H. et al.//Chem. Pharm. Bull. Tokyo. — 1997. — Vol. 45. — P. 537—541.
27. Zatz J.L., Varsano J., Shah V.P.//Pharm. Dev. Technol. — 1996. — Vol. 1. — P. 293—298.