

УДК 541.64

М.С. Бурибаева\*, Г.С. Ирмухаметова, Г.А. Мун

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

\*E-mail: muldir\_9008@mail.ru

**Разработка гидрогелевых мазей с противотуберкулезной активностью**

В работе получены и исследованы гидрогелевые мази на основе биополимера для использования их в качестве трансдермальных терапевтических систем доставки противотуберкулезных лекарственных веществ (ЛВ). Созданы мази на основе поливинилпирролидона (ПВП) с ЛВ изониазид и этамбутол. Исследованы трансдермальные характеристики мазей на основе ПВП с ЛВ с использованием целлюлозной мембраны и свиной кожи. Эксперимент проводили на установке Franz cell. Были установлены коэффициент диффузии (D), проницаемость (P) и скорость проникновения (F) лекарственных веществ через свиную кожу.

**Ключевые слова:** трансдермальная терапевтическая система, лекарственная доставка, поливинилпирролидон, изониазид, этамбутол.

Buribayeva M.S., Irmuhametova G.S., Mun G.A.

**Development of hydrogel ointments with antituberculosis activity**

In this work hydrogel ointments based on biopolymer for use as a transdermal therapeutic drug delivery systems for antituberculosis drug substances were obtained and studied. Ointments based on polyvinylpyrrolidone (PVP) with drugs isoniazid and ethambutol were created. The transdermal characteristics of ointments based on PVP and drug were investigated using a cellulose membrane and pig skin. The experiment was carried out on the device Franz cell. Diffusion coefficient (D), the permeability (P) and the permeation rate (F) of the drug were determined.

**Keywords:** transdermal therapeutic system, drug delivery, polyvinylpyrrolidone, isoniazid, ethambutol.

М.С. Бурибаева, Г.С. Ирмухаметова, Г.А. Мун

**Туберкулезге карсы дәрілік сықпаларды алу**

Бұл жұмыста туберкулезге карсы дәрілік заттар ДЗ тасымалдайтын трансдермалды жүйелер ретінде биополимерлер негізіндегі гидрогельді сықпалар алынды. ПВП және этамбутол мен изониазид негізіндегі сықпалардың трансдермалды қасиеттері целлюлозды мембрана мен шошқа терісі арқылы зерттелді. Тәжірибе Franz cell кондырғысында жүргізілді. Нәтижесінде ДЗ ену жылдамдығы (F), енуі (P), диффузия коэффициенті (D) анықталды.

**Түйін сөздер:** трансдермалды терапевтикалық жүйелер, дәрілік тасымалдау, поливинилпирролидон, изониазид, этамбутол.

**Введение**

В последние годы наблюдается резкий подъем показателей заболеваемости туберкулезом во всем мире. В современной медицине в качестве одной из базовых задач считается создание новых лекарственных форм с высокой терапевтической активностью, обеспечивающих контролируемое высвобождение лекарственных средств и их доставку к месту патологического процесса.

Известно, что лечение туберкулеза проводится очень длительное время и в результате этого происходит чрезмерное накопление ЛВ в организме человека. За счет этого могут возникнуть второстепенные аллергические реакций, а также побочные токсические эффекты.

Среди различных систем доставки лекарственных веществ наибольшее распространение и коммерческий успех получили трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Они пред-

назначены для непрерывной подачи содержащихся в них лекарственных веществ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного (ограниченного только медицинскими показаниями) времени с заранее заданной скоростью. Трансдермальные лекарственные формы на основе полимеров обеспечивают пролонгирующее действие ЛВ и снижение количества применяемых лекарств. В связи с этим, создание гидрогелевых мазей на основе биополимеров в качестве трансдермальных систем является важным для использования в медицине [1].

В настоящей работе разработана гидрогелевая мазь на основе биополимера поливинилпирролидона (ПВП) и таких противотуберкулезных ЛВ, как этамбутол и изониазид. Исследована трансдермальная активность данных систем на основании чего можно прогнозировать их применение в медицине.

### Эксперимент

В работе использовали поливинилпирролидон (ПВП) молекулярной массы 1 000 000 («Merck», Германия), микробиологический агар-агар («Aldrich», США), галактопираноза 3.6-Ангидро –  $\alpha$  – L Галактопираноза, изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК)) молекулярной массы 137,14 и этамбутол (ethambutol) молекулярной массы 204,31 («Ромат», Павлодар). Целлюлозная мембрана 12000-14000 Да (Medicell Int. Ltd., UK).

#### *Подготовка свиной кожи*

В работе использовали уши молодых свиней Алматинской области (возраст особи 3-4 месяцев; вес особи 25-30 кг) толщиной около 500-600 мкм. Кожу разрезали на кусочки площадью 1,0 см<sup>2</sup> и хранили при температуре -20°C до использования. Перед экспериментом кожу предварительно размораживали при комнатной температуре в течение 30 мин. Размороженные образцы затем погружали в раствор фосфатного буфера (ФБР) pH 6,86 и выдерживали в течение 1 часа. Подготовленную таким образом кожу использовали в эксперименте на установке Franz cell.

#### *Трансдермальные исследования*

В работе были приготовлены гидрогелевые мази с различной концентрацией ЛВ изониазида и этамбутола (терапевтические дозы изониазид 1,2 г/сутки; этамбутол 2 г/сутки). Изучение

диффузии ЛВ через мембрану и кожу проводили на вертикальной установке Franz cell. Установка погружалась в термостатируемую баню и эксперимент проводили при постоянной температуре 37±1°C.

В верхнюю часть установки (донорная) на образец наносили мазь с различной концентрацией ЛВ. Нижнюю часть Franz cell (акцепторная) заполняли фосфатным буферным раствором (pH 6,86) с мешалкой. Диффузию ЛВ в акцепторную часть Franz cell измеряли спектроскопически на УФ-спектрометре Philips 8715 Model PU, при длине волны для изониазида  $\lambda=270$  нм и для этамбутола  $\lambda=275$  нм.

Поток растворенного вещества пропорционален градиенту концентрации по всему барьеру:

$$dm/dt = D \times C_0 \times P / h \quad (1)$$

где, m-количество ЛВ, t-время, D-коэффициент диффузии, C<sub>0</sub>-концентрация препарата в донорской части, P-коэффициент проникновения и h-толщина пленки мембраны или кожи.

### Результаты и обсуждение

Кожа является самым большим органом в организме, который защищает против наплыва токсинов и обезвоживания, и в значительной степени является непроницаемой для проникновения чужеродных молекул. Кожа человека является легко доступной поверхностью для доставки лекарств. За последние три десятилетия, развивающаяся контролируемая доставка ЛВ приобретает все большее значение в фармацевтической промышленности. Поверхность кожи человека, как известно, содержит в среднем 10-70 волосных фолликул и 200-250 протоков пота на каждый квадратный сантиметр области кожи. Это одно из наиболее легко доступных органов человеческого тела. Кожа человека состоит из трех основных слоев: эпидермиса, дермы и гиподермы [2].

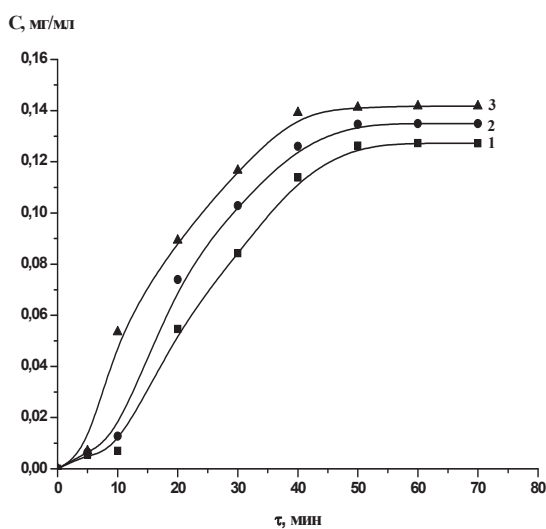
Лекарственный препарат, прежде чем попасть в организм человека, должен пройти через эти структурные слои, встречая несколько липофильных и гидрофильных барьеров на пути к дерме, где поглощение в системный кровоток происходит быстро из-за большого капиллярного русла [2, 3]. Самым основным путем проникновения ЛВ через кожу является межклеточ-

ный маршрут. Проникая через кожу, ЛВ должны пройти через небольшие промежутки между клетками кожи, что делает путь более извилистым. Хотя толщина рогового слоя составляет лишь около 20 мкм, фактический диффузионный путь большинства молекул составляет порядка 400 мкм [4].

В работе исследована проникающая способность лекарственных веществ через целлюлозную мембрану и свиную кожу, поскольку она наиболее близка по структуре к человеческой. Были приготовлены гидрогелевые мазевые основы с различной концентрацией ЛВ изониазида и этамбутола (терапевтическая доза изониазида 1,2 г/сутки и этамбутола 2 г/сутки). Изучение диффузии ЛВ через мембрану и кожу проводили на вертикальной установке Franz cell.

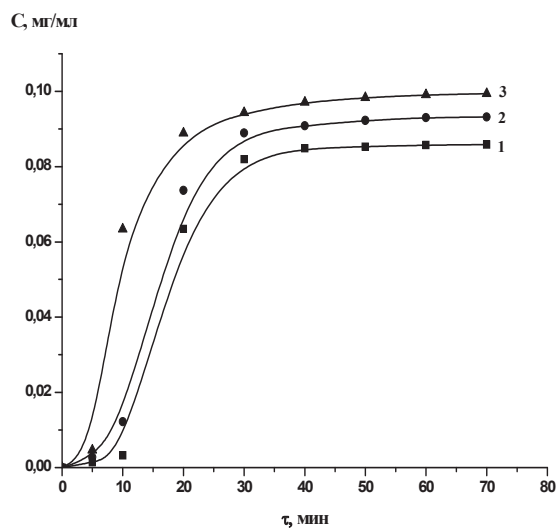
С целью исследования трансдермальной активности ЛВ на Franz cell методом УФ-спектроскопии были построены калибровочные кривые для изониазида и этамбутола при длине волны 270 нм и 275 нм, соответственно.

В работе исследовано влияние концентрации ЛВ на скорость проникновения через кожу и мембрану. При проникновении как через кожу, так и через мембрану (рисунок 1, 2) наблюдается увеличение скорости проникновения ЛВ с повышением его концентрации, при этом оптимальная скорость лежит в интервале 0,12-0,14 мг/мл для изониазида и 0,08-0,1 мг/мл для этамбутола. Так же количество поступившего ЛВ через кожу в организм может регулироваться площадью ТТС.



а)

$C_{\text{ЛВ}} = 0,03$  мг/мл (1), 0,06 мг/мл (2),  
0,09 мг/мл (3)



б)

$C_{\text{ЛВ}} = 0,05$  мг/мл (1), 0,1 мг/мл (2),  
0,15 мг/мл (3)

**Рисунок 1** – Кинетика проникновения изониазида (а) и этамбутола (б) через целлюлозную мембрану

При сравнении скорости проникновения изониазида и этамбутола через кожу (рисунок 3) видно, что изониазид проникает с большей скоростью. Во-первых, изониазид является противотуберкулезным препаратом 1 группы с высокой активностью [5]. Во-вторых, это связано с химическим строением лекарств, у изониазида менее разветвленная структура

с меньшей молекулярной массой. Кроме того, мазевые основы с ЛВ изониазида характеризуются значительной физиологической индифферентностью, способностью всасываться неповрежденной кожей и сравнительной легкостью высвобождения инкорпорированных лекарственных веществ, потому что являются более гидрофобными, чем этамбутол.

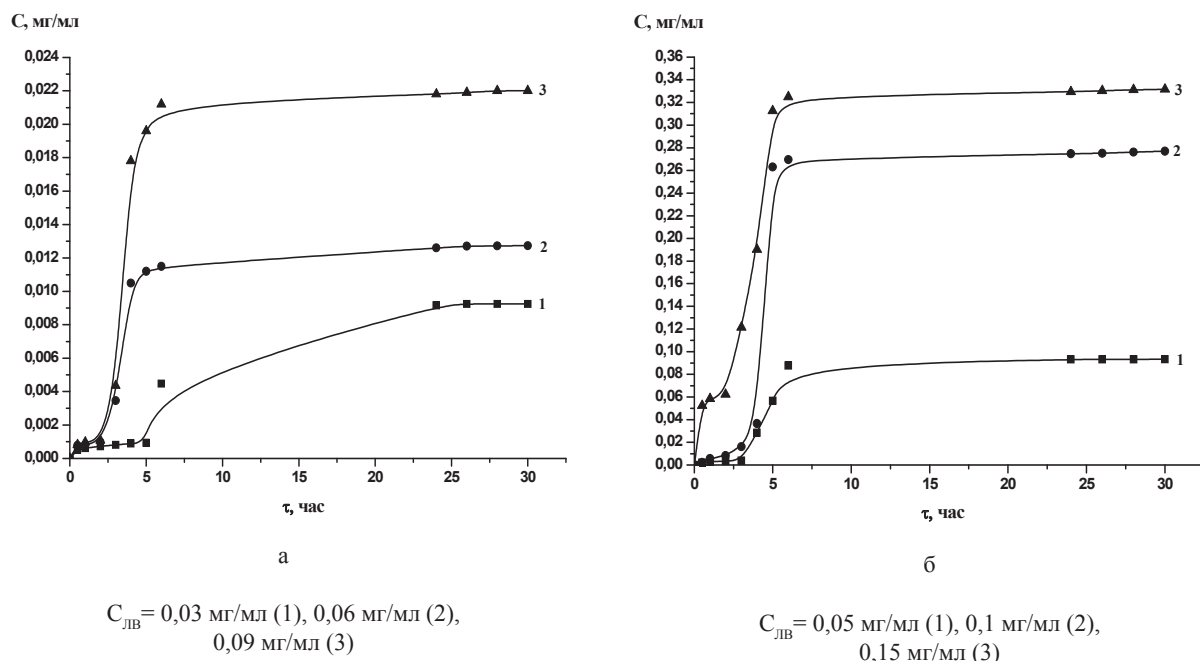


Рисунок 2 – Кинетика диффузии изониазида (а) и этамбутола (б) через свиную кожу

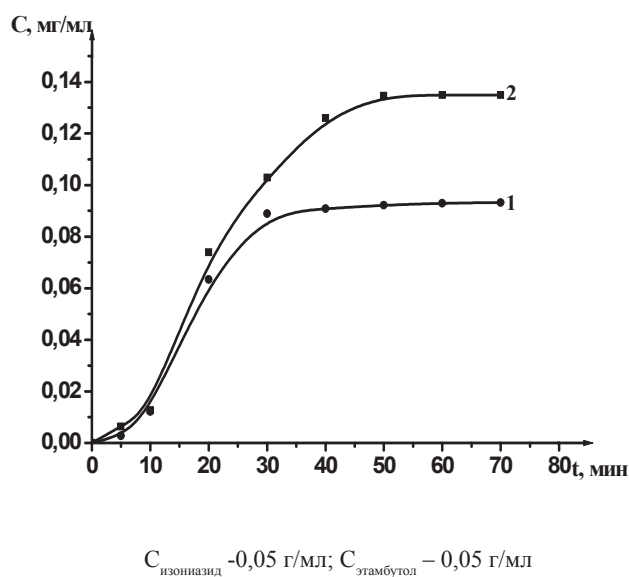


Рисунок 3 – Кинетика проникновения этамбутола (1) и изониазида (2) через свиную кожу

На основании данных, представленных на рисунках 1, 2, были рассчитаны коэффициенты диффузии ( $D$ ), степень проникновения ЛВ

( $P$ ) и скорость потока ЛВ ( $F$ ) через мембрану и кожу. Данные расчетов представлены в таблице 1.

**Таблица 1** – Трансдермальная активность этамбутола и изониазида

ЛВ	Терапевтическая доза	Через мембрану		Через кожу (свиная)		
		P, см <sup>2</sup> *сек <sup>-1</sup>	F, мг*мин	P, см <sup>2</sup> *сек <sup>-1</sup>	D, сек <sup>1</sup> *см <sup>2</sup> *мм	F, мг*мин
изониазид	1,2г	3,128*10 <sup>-4</sup>	0.034	6,64*10 <sup>-5</sup>	1,21*10 <sup>-4</sup>	3.2*10 <sup>-5</sup>
этамбутол	2г	1,32*10 <sup>-4</sup>	0.022	2,62*10 <sup>-7</sup>	1,41*10 <sup>-5</sup>	7.2*10 <sup>-4</sup>

### Заключение

Таким образом, были получены гидрогелевые мазевые основы на основе ПВП с противотуберкулезными ЛВ изониазид и этамбутол различной концентрации и исследована их трансдермальная активность. Показано, что оба лекарства проникают через кожу с достаточной

скоростью для достижения суточной терапевтической дозы. Кроме того скорость проникновения изониазида выше по сравнению со скоростью проникновения этамбутола, что связано с природой этих ЛВ. На основании кинетических кривых рассчитаны такие параметры как: коэффициенты диффузии (D), степень проникновения ЛВ (P) и скорость потока ЛВ (F).

### Литература

- 1 Prausnitz M.R., Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery // *Nat Rev.* – 2004. – №3. – P. 115–24.
- 2 Wang Y., Thakur R., Fan Q., Michniak B. Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery. // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2005. – №60. – P.179–91.
- 3 Barry B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. // *Eur J Pharm Sci.* – 2001. – №14. – P. 101–14.
- 4 Jasti B.R., Abraham W., Ghosh T.K. Transdermal and Topical drug delivery systems. / *In* : Ghosh T.K., Jasti B.R., editors. *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics*. 1st ed. – Florida: CRC Press; 2005. – p. 423-53.
- 5 Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник для вузов. изд.8. – М.: GEOTAR медиа, 2005г. – с.596-604.

### References

- 1 Prausnitz M.R., Mitragotri S., Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev.*, 2004, no 3. P. 115–24.
- 2 Wang Y, Thakur R, Fan Q, Michniak B. Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.*, 2005, no 60. P.179–91.
- 3 Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci.*, 2001, no 14. P. 101–14.
- 4 Jasti BR, Abraham W, Ghosh TK. Transdermal and Topical drug delivery systems *In* : Ghosh TK, Jasti BR, editors. *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics*. 1st ed. Florida: CRC Press; 2005. p. 423-53.
- 5 Harkevich D.A. Pharmacology [*Farmakologiya*]. Textbook for high schools. 8 ed.. Moscow: GEOTAR Media, 2005. P.596-604.