

УДК 615.015.154

И. А. Кравченко^{1,2}, Ю. А. Бойко¹, Н. С. Новикова²

¹ Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова,
кафедра фармацевтической химии
65082, Украина, г. Одесса, ул. Дворянская, 2

² Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины
65080, Украина, г. Одесса, ул. Люстдорфская дорога, 86

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА И ЕГО ЭФИРОВ НА ПРОНИКНОВЕНИЕ 7-БРОМ-5-2'-(ХЛОР)ФЕНИЛ-1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ОНА ЧЕРЕЗ РОГОВОЙ СЛОЙ КОЖИ *IN VITRO*

Трансдермальный способ введения является одним из перспективных путей введения лекарственных препаратов. Разработка новых усилителей чрезкожной проницаемости является одним из способов повышения эффективности трансдермального пути введения. Перспективными усилителями трансдермальной проницаемости являются сложные эфиры холестерина. Нами были исследованы производные холестерина и жирных кислот, как потенциальные усилители трансдермального введения *in vitro* 7-бром-5-2'-(хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она.

Ключевые слова: трансдермальный, холестерин, эфиры, 7-бром-5-2'-(хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он.

Введение. На сегодняшний момент одной из важных проблем фармацевтической химии является разработка новых путей введения лекарственных препаратов. Одним из перспективных путей введения является трансдермальный. Данный путь введения имеет ряд преимуществ по сравнению с остальными широко распространенными путями введения — безболезненность, пролонгированное действие, поддержание постоянных концентраций лекарственного вещества [1].

Высокое содержание холестерина в составе межклеточного вещества а также мембранного матрикса позволяет предположить его влияние на проникновение производных 1,4-бензодиазепина [2]. Кроме холестерина в состав эпидермиса входят его эфиры, способные повлиять на конформацию клеточных мембран, что делает их возможными кандидатами на роль трансдермального усилителя проницаемости. В качестве объекта исследований нами были выбраны холестерин и его эфиры с жирными кислотами, как потенциальные усилители проницаемости кожи.

При введении седативных веществ важное значение имеет их путь поступления в организм. Для фармацевтических препаратов данной группы трансдермальный путь введения является одним из наиболее оптимальных [3]. Это обуславливает выбор в качестве действующего вещества исследованных трансдермальных терапевтических систем (ТТС) — 7-бром-5-2'-(хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (1).

Материалы и методы. Для изготовления ТТС использовался поливиниловый спирт (30%) и пропиленгликоль в соотношении 1:1. Количество водимого в состав 7-бром-5-2'-(хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она составляло 1,7 мг на 1 г ТТС, количество водимого усилителя — 10% от массы ТТС.

Для получения эпидермиса использовались молодые крысы-самцы. Отделение эпидермиса от дермы проводилось посредством выдерживания кожи в 1,5 % р-ре трипсина (250 Е/мг) в течении 24 ч при температуре 4 °С, и последующем термостатировании при 37 °С в течении 3 ч.

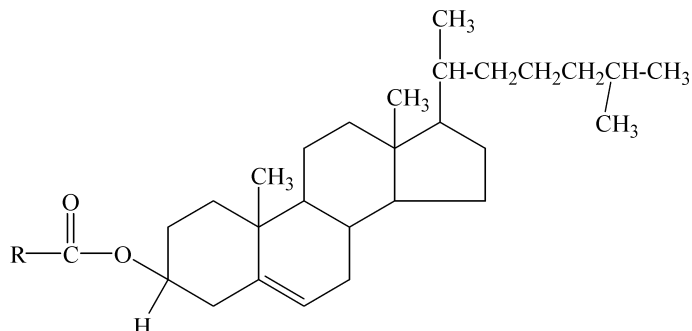
Полученный эпидермис закреплялся в трансдермальных ячейках Фрэнкса, после чего на него наносили ТТС и выдерживали в течение 1, 2, 3, 6, 18, 24 ч. Количество проникшего вещества определяли методом жидкостной сцинтилляционной фотометрии.

Результаты и обсуждение. Эфиры холестерина и алифатических жирных кислот представляют собой термотропные жидкие кристаллы, которые образуются в результате нагревания твердого кристалла и существуют в определенной области температур [4]. Если мезоморфизм наблюдается при нагревании и при охлаждении соединения, то мезофаза называется энантиотропной. Если мезоморфизм наблюдается только при охлаждении из изотропной жидкости, то мезофаза называется монотропной и температуры фазовых переходов заключаются в скобки [5]. Температуры фазовых переходов эфиров холестерина и жирных кислот представлены в табл. 1.

Таблица 1

Температуры фазовых переходов эфиров холестерина и жирных кислот

№	R	Cr	S	T, °C	T, °C	Ch	T, °C	I
1	C ₅ H ₁₁	·	99,5	—	—	·	101,5	·
2	C ₈ H ₁₇	·	80,5	(·	77,5)	·	92,0	·
3	C ₉ H ₁₉	·	85,5	(·	81,5)	·	92,5	·
4	C ₁₀ H ₂₁	·	92,5	(·	81,9	·	90,0)	·
5	C ₁₁ H ₂₃	·	92,0	(·	81,5	·	87,8)	·
6	C ₁₂ H ₂₅	·	63,5	·	78,8	·	84,8	·
7	C ₁₃ H ₂₇	·	71,4	·	79,3	·	84,1	·
8	C ₁₅ H ₃₁	·	76,3	(·	72,0)	·	79,8	·
9	C ₁₇ H ₃₅	·	83,0	(·	75,5	·	79,5)	·



Примечание:

Cr — твердый кристалл

S — смектическая модификация мезофазы

Ch — холестерическая модификация мезофазы

I — изотропная жидкость

· — наличие соответствующей мезофазы

— — отсутствие мезофазы

В качестве усилителей проницаемости кожи исследовали ряд эфиров холестерина и жирных кислот с длиной кислотного остатка от 6 до 18 атомов углерода. Последовательное увеличение временных интервалов выдерживания ТТС позволило оценить кинетику проникновения 7-бром-5-2'-(хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она через роговой слой кожи. Все исследованные соединения в зависимости от длины кислотного остатка и способности усиливать проницаемость кожи можно для удобства разделить на несколько групп. Первую — с длиной кислотного остатка от 6 до 11 атомов углерода и вторую — от 12 до 18 атомов углерода. Необходимо отметить полное отсутствие усиления проницаемости кожи при использовании холестерина, более того, он препятствовал проникновению активного вещества, по сравнению с контрольной системой. Сравнение кинетики проникновения соединения (1) при использовании в качестве усилителя холестерина и ТТС без усилителей приведено на рис. 1.

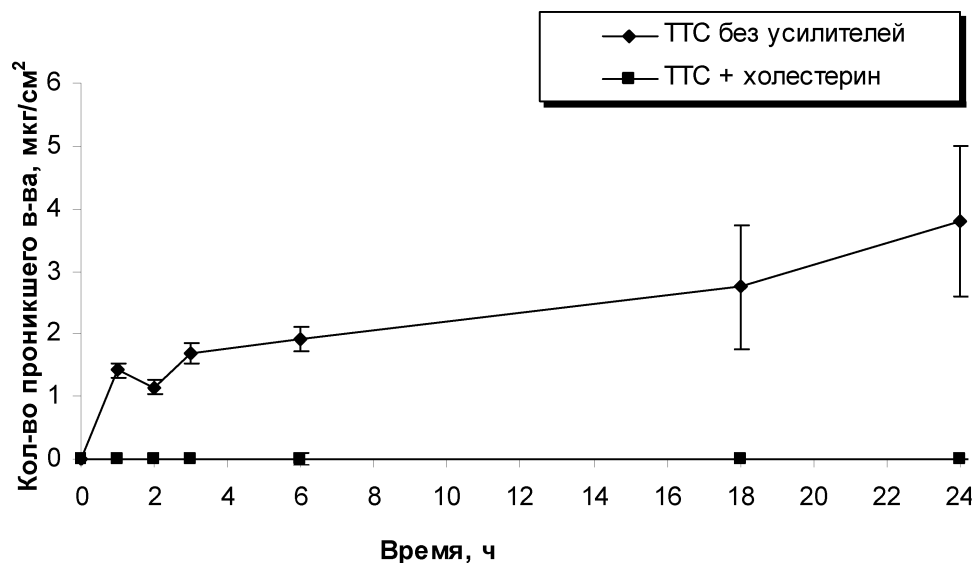


Рис. 1. Кинетика проникновения соединения (1) из базовой системы и при добавлении к ней холестерина

В группе эфиров с длиной боковой цепи от 6 до 11 атомов углерода наблюдалось последовательное увеличение усиливающей активности с ростом длины боковой цепи до 10 углеродных атомов (рис. 2).

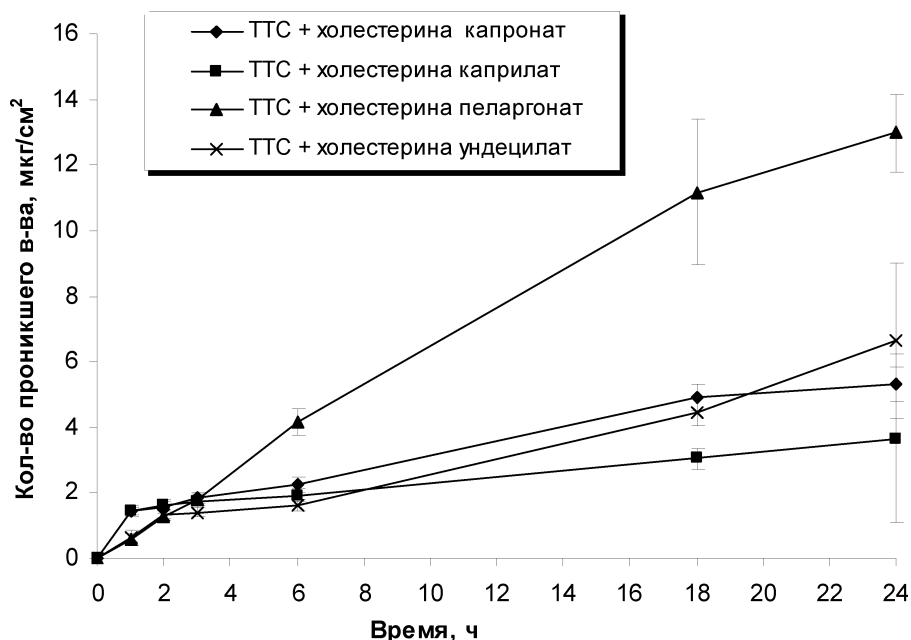


Рис. 2. Кинетика проникновения соединения (1) при добавлении к базовой системе эфиров холестерина с длиной боковой цепи от 6 до 11 атомов углерода

При этом максимальные показатели проникновения были зафиксированы при использовании пеларгоната (С9) холестерина (12,98 мкг, время экспозиции 24 часа), что в ~4 раза выше значений для контрольной системы (3,79 мкг, время экспозиции 24 часа). Скорость проникновения составила 0,54 мкг/см²/ч и 0,158 мкг/см²/ч (табл. 2).

Таблица 2

Фармакокинетические показатели для проникшего вещества

Название	Количество проникшего вещества за 24 ч, мкг	Скорость проникновения, мкг/см²/ч
Базовая система (б.с.)	3,79	0,158
Б.с. + холестерин	0	0
Б.с. + холестерил капронат	5,3	0,22
Б.с. + холестерин каприлат	3,65	0,152
Б.с. + холестерил пеларгонат	12,98	0,54
Б.с. + холестерил ундецилат	6,64	0,276
Б.с. + холестерил лаурат	82,39	3,43
Б.с. + холестерил тридецилат	10,14	0,422
Б.с. + холестерил миристинат	6,08	0,253
Б.с. + холестерил стеарат	44,04	1,835

Наиболее высокие показатели проникновения соединения (1) соответствовали эфирам холестерина с кислотным остатком от 12 до 18 атомов углерода (рис. 3).

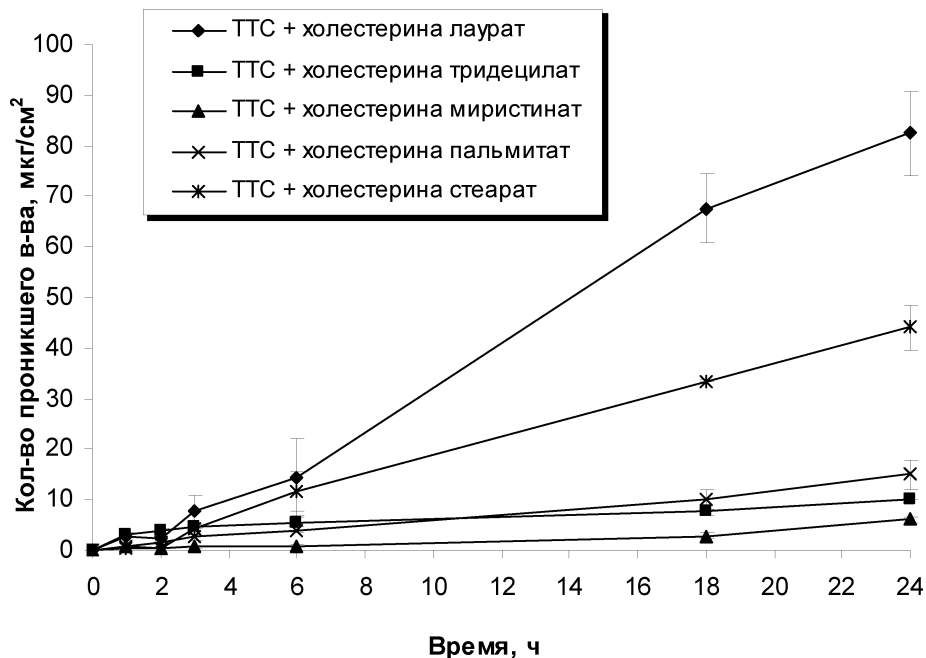


Рис. 3. Кинетика проникновения соединения (1) при добавлении к базовой системе эфиров холестерина с длиной боковой цепи от 12 до 18 атомов углерода

Для лаурата (C12) холестерина была зафиксирована максимальная способность (из всего рассмотренного ряда) усиливать проникновение соединения (1) через роговой слой кожи (82,39 мкг, время экспозиции 24 часа). Скорость проникновения при этом составила 3,43 мкг/см²/ч (табл.2). Интересные данные были получены для стеарата (C18) холестерина. По усиливающей способности он уступает лаурату холестерина всего в 2 раза, хотя его ближайший исследованный гомолог — пальмитату — почти в 6 раз. Возможно, это связано со специфическим встраиванием стеаринового эфира холестерина либо его производных в матрикс клеточных мембран.

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что эфиры холестерина и насыщенных жирных кислот способствуют усилению проницаемости рогового слоя кожи крыс для 7-бром-5-2'-(хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она. Наибольшее усиливающее действие оказывает эфир холестерина и лауриновой кислоты.

Литература

1. Губина Т. Н., Ковалёв И. П. Трансдермальные терапевтические системы / В кн. Технология и стандартизация лекарств. — Х., 1996. — 328 с.
2. Кравченко И. А., Андронати С. А., Ларионов В. Б. Физико-химические основы усиления трансдермального введения лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2002. — 224 с.
3. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2001. — 166 с.
4. A. I. Hyalatina, N. S. Novikova, L.G.Derkach, N. L. Kramarenko, O. M. Tsyguleva, V. F. Kuzin / Structure and mezmorphism of Cholesteric Liquid Crystals // Mol. Cryst. Liq. Cryst. — 1986. — v.140. — P. 11—81.
5. D. Demis, H. Demis, H. Zaichke. Feussige Kristalle in Tabullen. — Leipzig: Deuscher Verlag fur Grundstoffindeustree, 1974. — S. 278.

І. А. Кравченко^{1,2}, Ю. О. Бойко¹, Н. С. Новикова²

¹ Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
кафедра фармацевтичної хімії
65082, Україна, м. Одеса, вул. Дворянська, 2

² Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України
65080, Україна, м. Одеса, вул. Люстдорфська дорога, 86

ВПЛИВ ХОЛЕСТЕРИНУ ТА ЙОГО ЕСТЕРІВ НА ПРОНИКНІСТЬ 7-БРОМ-5-2'-(ХЛОР)ФЕНІЛ-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІН- 2-ОНУ КРІЗЬ РОГОВИЙ ШАР ШКІРИ *IN VITRO*

Резюме

Трансдермальний спосіб введення є одним з перспективних шляхів введення лікарських засобів. Розробка нових підсилювачів крізьшкірної проникності є одним з способів підвищення ефективності трансдермального шляху введення. Перспективними підсилювачами трансдермальної проникності є похідні холестерину. Нами були досліджені естери холестерину та жирних кислот, як потенційні підсилювачі трансдермального введення 7-бром-5-2'-(хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-ону крізь шкіру *in vitro*.

Ключові слова: трансдермальний, холестерин, естери, 7-бром-5-2'-(хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-он

I. A. Kravchenko^{1,2}, Yu. A. Boyko¹, N. S. Novikova²

¹ Odessa National University, Department of Pharmaceutical Chemistry
65082, Ukraine, Odessa, 2, Dvoryanskaya St.

² AV Bogatsky Physics-Chemical Institute of NAS of Ukraine
65080, Ukraine, Odessa, 86, Lyustdorskaya St.

**THE INFLUENCE OF CHOLESTEROL AND ITS ESTERS ON THE
PENETRATION OF 7-BROM-5-2'-(CHLORO)PHENYL-1,2-DIHYDRO-3H-
1,4-BENZODIAZEPIN-2-ON VIA STRATUM CORNEUM *IN VITRO***

Summary

The transdermal delivery is one of the perspective methods of drug delivery. The development of new enhancers of transdermal delivery is method to increase the efficiency of transdermal delivery. Cholesterol derivatives are perspective enhancers for transdermal delivery. We are investigating the derivatives of cholesterol and fatty acids as potentials enhancers for transdermal delivery of 7-brom-5-2'-(chloro)phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Key words: transdermal, cholesterol, esters, 7-brom-5-(2-chlorophenyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.