

ВЛИЯНИЕ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ ХОЛЕСТЕРОЛА НА ТРАНСДЕРМАЛЬНУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

¹Бойко Ю. А., ^{1,2}Кравченко И. А., ²Новикова Н. С.

¹Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Украина;

²Физико-химический институт им. А. В. Богатского

НАН Украины, Одесса;

e-mail: yuriyalex@mail.ru

Одним из важных аспектов современной фармакологии является поиск и разработка новых путей введения лекарственных препаратов. Сравнительно новым и перспективным является трансдермальный. Нами было изучено влияние жидкокристаллических систем (ЖС) эфиров холестерина на трансдермальное введение производных 1,4-бенздиазепина.

Исследования проводили на нелинейных белых мышах-самцах одинакового возраста и массой тела. Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) готовили следующим образом: смесь эфиров холестерина расплавляли, к полученному расплаву добавляли феназепам в количестве 0,05 мг на 50 мг смеси, тщательно перемешивали и выливали в форму. Были получены 5 ТТС с различной температурой фазового перехода. Затвердевшие ТТС апплицировали на 2 часа на выстриженные межлопаточные участки спины мышей, после чего проводили оценку минимальных эффективных доз (МЭД) коразола, вызывавших клонико-тонические судороги (КТС) и тоническую экстензию (ТС) при внутривенном введении. Для определения возможных механизмов влияния жидкокристаллических систем на липидные мембраны нами были изготовлены фосфолипидные липосомы и липосомы из экстракта липидов рогового слоя, содержащие 10% жидкокристаллической системы, а также мембранный зонд – пирен. Изменение интенсивности флюоресценции пирена определяли на спектрофлуориметре (Varian Carry Eclipse).

В ходе проведенных исследований нами было показано, что все использованные жидкокристаллические системы эфиров холестерина вызывают увеличение МЭД коразола. Подобный эффект говорит об увеличении чрезкожной проницаемости для феназепама. Наибольшее влияние на проницаемость оказывала жидкокристаллическая система 2, имеющая $\Delta t_{\text{фаз.пер.}} = 24,5\text{--}31,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, которая увеличивала показатели ДКТС и ДТЭ на 335 и 370%, соответственно. Такую высокую активность можно объяснить температурой фазового перехода, соответствующей температуре участка кожи в месте наложения ТТС. Высокие показатели были зафиксированы также для других ЖС. Температуры фазовых переходов этих систем также близки к температуре поверхности кожи опытных животных.

По изменению интенсивности флюоресценции пирена, включенного в состав липосом, можно судить о степени изменения текучести липидного бислоя. При включении в состав фосфолипидного бислоя жидкокристаллических систем интенсивность флюоресценции уменьшается по сравнению с контролем в 1,46; в 1,13; 1,03 и 1,3 раза для систем 1, 2, 3 и 4 соответственно. Полученные данные свидетельствуют об увеличении текучести липидного окружения. Для липосом, полученных из липидов рогового слоя, установлено не только уменьшение интенсивности флюоресценции, но и сдвиг максимума флюоресценции в сторону меньшей длины волны при добавлении жидкокристаллических систем (с 393 до 374 нм). Подобный факт свидетельствует об уменьшении поляризации липидного окружения, что может быть дополнительным фактором, влияющим на увеличение проницаемости.

Проведенные исследования показали высокую эффективность жидкокристаллических систем эфиров холестерина, как возможных усилителей чрезкожной проницаемости.