

Емельянов А.С.¹, Смирнова М.В.^{1*}, Ковтун О.П.², Петров А.Ю.²,

Емельянова И.В.¹

ООО «ОЛИМП», г. Екатеринбург¹, ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Екатеринбург²,

Решение проблемы целенаправленной доставки лекарственных веществ в патологический очаг

В настоящее время разработано огромное количество высокоэффективных лекарственных субстанций, однако не решена проблема целенаправленной их доставки в заданный орган – «мишень».

Существующие на сегодняшний день мягкие лекарственные формы (мази, гели и др.) для проведения лекарственных субстанций являются малоэффективными из-за поверхностного характера действия и низкой степени их проникновения через кожу к патологическому очагу.

Наиболее распространенными путями введения препаратов в патологический очаг являются пероральный и парентеральный. Однако такие пути имеют существенный недостаток: введенное лекарственное вещество, обладающее высокой биологической активностью, при попадании в макроорганизм, способно влиять не только на очаг патологии, но и на здоровые органы, что порой может нанести им непоправимый вред. [1]

Альтернативным пероральному и парентеральному способам введения препаратов является аппликационный способ, использующий трансдермальные терапевтические системы, которые наносятся местно как на кожу, так и на слизистые оболочки. В результате в тканях в месте нанесения создается терапевтическая концентрация препарата, при этом в общий кровоток поступает лишь незначительное количество вещества, что позволяет практически свести на нет системные побочные реакции.

Трансдермальные терапевтические системы характеризуются наличием в них проводника для доставки лекарственных веществ в патологический очаг. Однако существующие проводники имеют ряд недостатков: плохое

всасывание кожей, несовместимость со многими лекарственными веществами, аллергическое, токсическое действие, невысокая степень проведения в пораженный орган лекарственного средства (в среднем до 5% используемого количества) и т.д.

Учитывая вышеизложенное, возникает потребность в проводнике, который совмещал бы все преимущества аппликационного способа введения лекарственных веществ и исключал все недостатки существующих проводников.

Фармацевтическим предприятием ООО «ОЛИМП» (Россия) разработан и выпускается лекарственный препарат Тизоль гель.

Тизоль зарегистрирован в 1993 году как лекарственное вещество – средство для наружного применения, обладающее противовоспалительным действием, способствующее проведению медикаментозных добавок через кожу и слизистые. В настоящее время Тизоль используется как готовое лекарственное средство (согласно Инструкции по его медицинскому применению) и как субстанция-основа для приготовления мягких лекарственных форм в аптечных условиях.

Тизоль (аквакомплекс глицеросольвата титана) представляет собой металлокомплексное соединение, поэтому является стерильным и обладает противовоспалительным и антимикробным действием. В молекуле Тизоля атом титана, химически связанный с глицерином и водой, является комплексообразующим центром для составляющих молекулу препарата фрагментов: глицерина и воды. Этим взаимодействием определяется гелевая структура препарата, обеспечивающая его высокую проводимость через биологические ткани и его фармакологические свойства.

Тизоль является безопасным, не вызывает побочных реакций, что подтверждено результатами фармакологических и клинических исследований.

Лекарственный препарат Тизоль хорошо смешивается и способен образовывать за счет межмолекулярных взаимодействий с лекарственными

веществами различной химической природы однородные устойчивые комплексные соединения, обладающие микробиологической чистотой и самоподдерживающейся стерильностью. Лекарственные композиции Тизоля представляют трансдермальные терапевтические системы, позволяющие регулировать скорость и количество вводимых через кожу и слизистые лекарственных веществ. Тизоль быстро доставляет лекарственные вещества в неизменном виде в патологический очаг и высвобождает их в полном объеме, усиливая терапевтическое действие субстанций, что позволяет достичь высокого лечебного эффекта. Сравнительный биофармацевтический анализ показал, что скорость диффузии из лечебного комплекса Тизоль – лекарственное вещество опережает вазелиновый комплекс на 66%, а комплекс вазелин – ДМСО – лекарственное вещество на 30%. [2]

Тизоль обладает в 2-3 раза большей трансдермальной проводимостью по сравнению с широко используемым проводником ДМСО и не содержит его недостатков: не обладает неприятным «чесночным» запахом, не вызывает дерматиты и аллергических реакций, не ингибирует тканевое дыхание, не снижает оксигенацию тканей.

Высокая проникающая способность Тизоля и его лекарственных композиций и как следствие более эффективное лечение подтверждены во многих областях медицины (хирургия, ревматология, онкология, дерматология, стоматология, гинекология и т.д.). [3]

Высокие проводниковые свойства лекарственных композиций на основе Тизоля подтверждены методом эмиссионного спектрального анализа с индуктивно-связанной плазмой, которым определяли количественное содержание титана (метка Тизоля) в биопсийном материале или биологических средах, полученных после аппликационного применения Тизоля и лекарственных композиций на его основе.

Так, в результате аппликаций Тизоля и Тизоля с диклофенаком при локальной терапии артритов на область коленных суставов уровень титана (метка Тизоля) в синовиальной жидкости увеличился в десятки раз от 0,04

мкг/мл (без воздействия Тизоля) до 0,34-0,51 мкг/мл ($p < 0,001$), что объясняет глубокое проникновение препаратов и обеспечивает высокую эффективность лечения Тизолем и Тизолем с диклофенаком (в 75,9% и 80% случаев соответственно). [4]

В результате аппликаций Тизоля и Тизоля с прозеринном, гепарином или эуфиллином на области проекции почек и мочевого пузыря у новорожденных с перинатальными нефропатиями содержание титана (метка Тизоля) в моче увеличилась в десятки раз от 0,01 мкг/мл (без воздействия Тизоля) до 0,24-0,3 мкг/мл ($p < 0,001$), что объясняет глубокое проникновение лекарственных веществ и обеспечивает улучшение показателей гемодинамики и сократительной функции гладкой мускулатуры мочевыводящих путей, снижение активности воспаления. [5]

В результате аппликаций Тизоля с доксорубицином или митомицином для адьювантной внутривезикулярной химиотерапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря путем их инстилляций в полость мочевого пузыря значительно увеличилась концентрация титана (метка Тизоля) в слизистой и мышечной оболочках в 30 и 60 раз соответственно, что объясняет глубокое проникновение химиопрепаратов и обеспечивает снижение частоты рецидивов, повышение 2-летней безрецидивной выживаемости больных, снижение частоты побочных эффектов химиотерапии.

Доказательством проведения Тизолем химиопрепаратов стали данные сцинтиграфии, полученные при внутривезикулярном введении Тизоля с Технефитом, используемом как метку возможного на его месте химиопрепарата. Содержание Технефита и продолжительность его пребывания в стенках мочевого пузыря по сравнению с инстилляцией Технефита в составе физиологического раствора 0,9% NaCl увеличилось в 1,5 и 1,3 раза соответственно. [6]

В стоматологии методикой окрашивания интактных зубов составами, содержащими от 10% до 50% (по массе) Тизоля и красители метиленовый синий или фуксин (2%-5% по массе) было установлено, что степень

проникновения составов с Тизолем практически равна диаметру корня зуба. Это объясняет эффективность лечения осложненного кариеса и обработки корневых каналов зубов аппликациями в полость зубов составов, включающих 10-50% (по массе) Тизоля. [7]

Лекарственный препарат Тизоль гель является единственным в настоящее время безопасным и высокоэффективным проводником лекарственных веществ, который решает проблему их целенаправленной доставки в заданный орган – «мишень» с целью обеспечения положительного клинического эффекта и исключения системных побочных реакций. Дальнейшее изучение проводниковых свойств Тизоля при использовании его в различных областях медицины и механизма проникновения его в биологические ткани и среды способно открыть новые перспективы в области локальной терапии, что является крайне актуальным и целесообразным.

Литература:

1. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов./ Багирова В.Л., Демина Н.Б., Девяткина И.А. и др. // Фарматека. – 1998.- №6. – С. 34-36.
2. Смагина Т.А. «Фармакотехнологические исследования комплексных препаратов с Тизолем». Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль», г. Екатеринбург, 2010 г.
3. Медицинская технология «Лечение больных остеоартрозом с применением радоновых ванн и местной медикаментозной терапии». (Регистрационное удостоверение № ФС-2007/218 от 22.10.2007г.).
4. Соколова Л.А., "Реактивный и ревматоидный артриты; триггерная роль инфекционных факторов и новые подходы к диагностике, оценке тяжести и лечению". Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, г. Ярославль, 2002 г.

5. Зеленцова В.Л., "Нефропатии перинатального периода, особенности течения, исходы". Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, г. Екатеринбург, 2003 г.

6. Замятин А.В., "Совершенствование адьювантной внутривезикулярной химиотерапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря". Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, г. Уфа, 2008 г.

7. Ронь Г.И., Еловицова Т.М. «Способ введения препаратов в ткани зубов». Описание изобретения к патенту РФ № 2214815, 2003 г.