

УДК 615.322:612.398.12

ИЗУЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ НОВОГО ФИТОПРЕПАРАТА «АЯФРОЛ»

¹С.М. Адекенов, ²Е.М. Тургунов, ¹Г.А. Атажанова, ²И.С. Азизов, ³В.С. Тритек,
²Р.М. Бадыров

¹АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

²Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан, г. Караганда

³Центр наук о жизни, АОО «Назарбаев Университет», Республика Казахстан, г. Астана
E-mail: turgunov@kgmu.kz

В статье описаны результаты изучения биодоступности нового фитопрепарата «Аяфрол, мазь 3%» на основе эфирного масла аянии кустарничковой для местного лечения ран. В эксперименте изучена фармакокинетика фитопрепарата, с оценкой выраженности общего действия компонентов эфирного масла на организм после проникновения их в системный кровоток. Методика основана на одиночной жидкостной экстракции вещества из сыворотки экспериментальных животных. Результаты показали, что при местном применении фитопрепарата кумуляции его компонентов в системном кровотоке при 24-часовой экспозиции не происходит, а высокая концентрация вещества достигается непосредственно на поверхности раны. Таким образом, компоненты мази «Аяфрол» предназначены для местного воздействия на раневой процесс, непосредственно в месте контакта с раневой поверхностью.

Ключевые слова: «Аяфрол», мазь, раны, хамазулен, биодоступность, хроматография.

A NEW AYAFROL PHYTOPREPARATION BIOACCESSIBILITY STUDY

¹S.M. Adekenov, ²E.M. Turgunov, ¹G.A. Atazhanova, ²I.S. Azizov, ³V.S. Tritex, ²R.M. Badyrov

¹“Fitohimiya” International scientific and manufacturing holding, Karaganda, Kazakhstan

²Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

³Life Sciences Center, Nazarbaev University, Astana, Kazakhstan
E-mail: turgunov@kgmu.kz

The article describes the results of "Ayafrol, 3% ointment" phytopreparation bioaccessibility study on the basis of essential oil of *Ajania fruticulosa* for local treatment of wounds. We have studied pharmacokinetics of the phytopreparation with estimation of intensity of essential oil components general action on organism after its penetration in systemic blood. The method is based on isolated liquid extraction of substances from serum of experimental animals. The results showed that there was no cumulation of phytopreparation components in system blood in 24 hours exposition while applying it locally. High concentration of a substance may occur directly on the wound surface. Thus Ayafrol ointment components are oriented on a local action towards wounds, directly in a place of contact of wound surface.

Keywords: Ayafrol, ointment, wounds, chamazulene, bioaccessibility, chromatography.

Учитывая современный подход к лечению ран, перспективно создание лекарственных препаратов на основе биологически активных компонентов растений, которые имеют ряд преимуществ: обладают высокой биологической и фармакологической активностью, многонаправленностью действия и возможностью применения соответственно фазам раневого процесса, при этом отсутствуют побочные реакции и токсичность [5,6]. При использовании препаратов на мазевой основе с низкой абсорбционной характеристикой достигается высокая концентрация вещества на поверхности ран, что позволяет в сочетании с высокой эффективностью, нивелировать побочные эффекты, связанные с проникновением компонентов в системный кровоток [6].

В АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (Республика Казахстан) разработан новый фитопрепарат «Аяфрол, мазь 3%» на основе эфирного масла *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak (аяния кустарничковая) для местного лечения ран [3, 4].

Эфирное масло из травы аянии кустарничковой представляет собой темно-синюю жидкость с приятным запахом, обладающее высокой ранозаживляющей, противовоспалительной и антибактериальной активностью. Также выявлена противовирусная и интерферон-индуцирующая активность эфирного масла аянии кустарничковой и установлено, что эфирное масло аянии кустарничковой при исследовании на цитотоксичность в разведениях $\frac{1}{2}$ и $\frac{1}{4}$ проявляет выраженный эффект. В результате испытаний на антимикробную активность образцов эфирного масла установлено, что они обладают умеренно-выраженным антибактериальным действием, при этом не отмечается зависимости в проявлении антимикробного действия от вида культуры и времени сбора.

В составе эфирного масла обнаружены α -туйон, 1,8-цинеол, камфора, камфен, α -пинен, β -мирцен, хамазулен [1], а также новое соединение 2,12'-бис-хамазуленил, являющееся димером хамазулена [2]. При химическом изучении данного сырья выделены новый сесквитерпеновый лактон гермакранового типа аянолид А, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, сесквитерпеновые лактоны.

Нами разработана технология мази на основе эфирного масла аянии кустарничковой и определен оптимальный состав на гидрофильной основе, состоящий из смеси ПЭО-400 и ПЭО-1500 с содержанием эфирного масла 3%.

Целью данного исследования явилось изучение фармакокинетики хамазулена (ХН) – основного компонента эфирного масла аянии кустарничковой, после местного применения мази «Аяфрол».

Эксперимент проводился на 40 половозрелых крысах одинакового возраста, размера, массы тела по 5 животных в 8 группах. Каждая группа соответствовала определенному времени экспозиции мази на раневой поверхности животного. Перед началом эксперимента каждой крысе был дан эфирный наркоз в индукционной камере, (объем 3 литра, 3 мл эфира, время экспозиции 5 мин), после чего производилось моделирование раны – по пластиковому шаблону скальпелем вырезался участок кожи размером 20x30мм до глубины мышечного слоя. Навеску мази, массой 5 г равномерно наносили градуированным шпателем тонким слоем, толщиной 1 мм, в виде аппликаций по всей поверхности раневого дефекта. Через 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч и 24 ч после легкого эфирного наркоза производился забор крови у животных путем внутрисердечной пункции. Для отделения сыворотки кровь центрифугировалась на центрифуге ELMICM70M.07

15 мин при 1000 об/мин. В качестве контроля использовали сыворотку крови интактных животных.

Количественное определение ХН в сыворотке осуществляли на системе для высокоэффективной жидкостной хроматографии фирмы «Agilent 1260 Infinity». Разделение в градиентном режиме осуществлялось на колонке Polaris C18-A 100 × 2,0 мм,

3 мкм (Agilent Technologies). Подвижная фаза состояла из А: 10 мМ водного раствора фосфорной кислоты (Phosphoric acid solution 50% for HPLC, Fluka®) и В: ацетонитрила (Acetonitrile LC-MS Ultra CHROMASOLV®, tested for UHPLC-MS, Fluka®).

Методика основана на одиночной жидко-жидкостной экстракции вещества, с использованием вещества хамазулен (99%, АО «МНПХ «Фитохимия») в качестве внешнего аналитического стандарта. При разработке методики использовали рекомендации, изложенные в [7]. Разделение было достигнуто на обращенно-фазовой колонке типа С 18 (неподвижная фаза) с использованием смеси ацетонитрил/водный раствор фосфорной кислоты (4:6) в качестве подвижной фазы. Элюент отображен при 286 нм. Калибровочные кривые были линейными в диапазоне концентраций 0,2-20 мкг/мл.

Результаты определения содержания ХН в сыворотке крови экспериментальных животных после аппликации фитопрепарата «Аяфрол, мазь 3%» на рану площадью 6,0 см² представлены на рисунке 1.

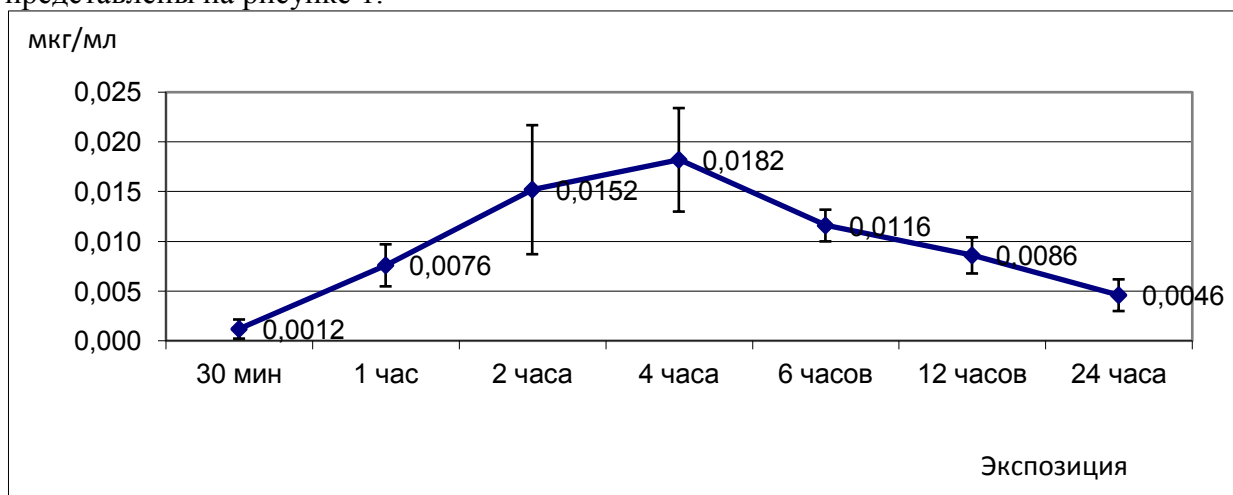


Рисунок 1 – Динамика концентрации хамазулена в сыворотке крови после местного воздействия мази «Аяфрол» в течение 24 часов экспозиции

Статистически значимое повышение уровня лекарственного вещества в крови и максимальное его содержание обнаруживается через 4 часа, среднее значение – 0,0182 мкг/мл (ДИ=0,0052; δ =0,00593; α =0,05). Через 6 и 12 часов концентрация ХН статистически значимо снижается до 0,0116 мкг/мл (ДИ=0,00159; δ =0,00182; α =0,05) и 0,0086 мкг/мл (ДИ=0,00182; δ =0,00207; α =0,05) соответственно, а к 24 часам достигает базового уровня, составляющего 0,0046 мкг/мл (ДИ=0,00159; δ =0,00182; α =0,05).

Выводы

1. При местном применении фитопрепарата «Аяфрол, мазь 3%» на поверхности ран экспериментальных животных в системном кровотоке концентрация компонентов не превышает 0,025 мкг/мл, кумуляции их в системном кровотоке при 24 часовой экспозиции не происходит.

2. Компоненты мази с эфирным маслом аянии кустарничковой предназначены для местного воздействия на раневой процесс, непосредственно в месте контакта с раневой поверхностью.

Библиографический список

1. Антимикробная активность образцов эфирного масла аянии кустарничковой (*Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak) / А.Д. Дукенбаева, С.С. Айдосова, С.Б. Ахметова и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2008. – С.416-417.

2. 2,12'-бис-хамазуленил из эфирного масла *Ajaniafruticulosa* (Ledeb.) Poljak. / Е.В. Тихонова, Г.А. Атажанова, В.А. Ралдугин и др. // Химия природ. соедин. - 2006. – Т.42, №3. – С. 246-247.
3. Инновационный патент РК № 13408 от 03.07.2003. Способ получения эфирного масла *Ajaniafruticulosa* (Ldb.) Poljak // Г.А. Атажанова, Е.М. Сулейменов, А.Т. Кулыясов, С.М. Адекенов.
4. Инновационный патент РК № 21048 от 21.10.2007. Ранозаживляющее и противовоспалительное средство // Атажанова Г.А., Смагулов М.К., Садырбеков Д.Т., Ахметова С.Б., Адекенов С.М.
5. Ордабаева С.К. Современные представления о применении мазей в терапии гнойных ран // Фармация Казахстана. – 2006. – № 3. – С. 32-34.
6. Mamedov N. Medicinal plants used in Russia and Central Asia for the treatment of selected skin conditions // J. Herbs Spices and Med. Plants. – 2004. – Vol. 11, № 1-2. – P. 191-222.
7. Ramadan M., Watzer B. Determination of chamazulene carboxylic acid in serum by high-performance liquid chromatography. Development and validation. // Journal of Chromatography A. 2006. Vol. 1133. P. 221-225.

Адекенов Сергазы Мынжасарович – академик НАН РК, доктор химических наук, профессор АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия». Область научных интересов: химия природных соединений. E-mail: phyto_pio@mail.ru.

Тургунов Ермек Мейрамович – доктор медицинских наук, профессор Карагандинского государственного медицинского университета. Область научных интересов: хирургия. E-mail: turgunov@kgmu.kz.

Атажанова Гаянэ Абдулкахимовна – член-корреспондент НАН РК, доктор химических наук, профессор АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия». Область научных интересов: химия природных соединений. E-mail: phyto_pio@mail.ru.

Азизов Илья Сулейманович – доктор медицинских наук, профессор Карагандинского государственного медицинского университета. Область научных интересов: иммунология, микробиология, лабораторная диагностика. E-mail: azizov@kgmu.kz.

Тритек Владислав С. – центр наук о жизни, АОО «Назарбаев Университет». Область научных интересов: аналитическая химия, лабораторная диагностика. E-mail: tritek.v@yandex.kz.

Бадыров Руслан Муратович – магистрант по специальности «Медицина» Карагандинского государственного медицинского университета. Область научных интересов: хирургия. E-mail: badyrov_ruslan@bk.ru