

УДК 615.454

**ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ДИМЕБОНОМ:
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO**

Э.Ф. Степанова, К.Н. Корянова, Е.И. Хартюнова, А.В. Майорова

*ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава
г. Пятигорск, Россия*

Российский Университет Дружбы Народов, г. Москва, Россия

Представлен обзор результатов текущих исследований *in vitro* с точки зрения биофармации. Цель исследований: изучение оптимальных условий высвобождения димебона, для последующего создания прологированной лекарственной формы. Лучшей основой является хитозан.

Ключевые слова: исследования *In vitro*, высвобождение димебона, хитозан.

**THE CHOICE OF OPTIMAL COMPOSITION OF SUBSIDIARY
SUBSTANCES OF DERMATOLOGICAL MEDICINAL FORMS
WITH DIMEBON: BIOPHARMACEUTICAL INVESTIGATION
IN VITRO**

E.F. Stepanova, K.N. Koryanova, E.I. Khartuynova, A.V. Majorova

Pjatigorsk State Pharmaceutical Academy Pjatigorsk, Russia

RUDN, Moscow, Russia

The presentation reviews the results of current research *in vitro* from the point of view of biopharmaceutics. The goal of the investigation is studying the circumstances of the optimal release of dimebon, and hereby the prolongation of the medicine. We arrived at the conclusion that the best subsidiary substance for this purpose is chitosan.

Keywords: Researches *In vitro*, liberation dimebon, hit ozone

Введение

Лечение и профилактика клинических проявлений аллергии является одним из актуальных вопросов современной медицины, которые имеют большое социальное значение.

Одним из проявлений аллергии являются дерматозы. Наиболее распространенными в общей структуре аллергических болезней кожи является атопический дерматит (АтД) и хроническая крапивница. Клинические про-

явления аллергодерматозов характеризуется различным набором и сочетанием первичных морфологических элементов (папула, везикула, волдырь, пузырь и т.д.). Основным симптомом, объединяющим эту группу заболеваний, является кожный зуд.

В настоящее время в Государственном реестре ЛС зарегистрировано 173 наименования антигистаминных препаратов из 26 стран. Из них 64% составляют отечественные анти-

гистаминные ЛС, представленные твердыми (70,6 %), жидкими (24,5 %), газообразными (2,6 %) и мягкими (2,3 %) лекарственными формами [5]. Учитывая небольшой процент мягких лекарственных форм на фармацевтическом рынке, разработка новых дерматологических антиаллергических лекарственных форм является актуальной. В качестве объекта исследования нами был выбран димебон.

Димебон – оригинальный антигистаминный препарат синтезирован в МГУ им. М. В. Ломоносова. Его фармакологическое действие обусловлено блокированием H_1 -гистаминовых рецепторов, а также частично м-холино- и серотониновых рецепторов. Также оказывает местноанестезирующее и седативное действие, и обладает противоанафилактической активностью, антиаритмическим действием [8]. Препарат рекомендован многими авторами для лечения аллергических заболеваний и аллергических осложнений, вызванных лекарственными средствами, зудящих дерматозов, косметологических дерматитов, лучевых и ожоговых поражений кожи, аллергических и воспалительных заболеваний век, конъюнктивитах; поллинозах, крапивнице, сенной лихорадки, пищевой и косметической аллергии, лекарственной аллергии, ангионевротическом отеке, атопическом дерматите, диффузном дерматите; при симптоматических аллергических реакциях: отек, зуд, экзема; реакции, связанные с укусами насекомых [2, 3, 4, 6, 7, 9]. Учитывая опыт применения димебона, мы остановили свой выбор на таких мягких лекарственных формах, как гель и крем.

Одним из важных аспектов исследования при конструировании гелей и кремов является выбор доминирующего вспомогательного вещества – основы-носителя. Нами для исследова-

ний был использован следующий набор основ-носителей:

Полиэтиленгликоль 400, 4000. Полимеры этиленгликоля. Растворим в воде, а также во многих органических растворителях. Нетоксичен [1].

Карбопол-940. Группа карбоксиакриловых и карбоксивиниловых полимеров. Хорошо растворяется в воде, легко смешивается с любыми активными ингредиентами, не расслаивается, не комкуется, не меняет цвет [1].

Коллаген. Биоадекватный полимер, представляющий собой белок соединительной ткани. Нетоксичен, всасывается и полностью утилизируется организмом, хорошо высвобождает лекарственные вещества, обладает сорбционной способностью, репаративными свойствами [1].

Хитозан. Аминосахарид. Обладает антибактериальным, противогрибковым и антивирусными, а также противовоспалительными свойствами, способствует регенерации тканей [1].

Метилцеллюлоза. Эфир целлюлозы. Не имеет раздражающего и сенсибилизирующего действия, безвреден, обладает мягкой осмотической активностью и используется в мазях для заживления ран [1].

Биофармацевтические исследования *in vitro*.

Диализ в среде 0,01 М HCl

Навеску 0,6 г. каждой мягкой лекарственной формы на различных основах (карбопол, хитозан, метилцеллюлоза (МЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), коллаген) помещали на целлофановую мембрану. В 5 диализаторов, соответствующих каждой основе, наливали по 30 мл 0,01 М HCl. Проводили диализ, отбирали пробы по 5 мл через 20, 40, 50, 70 и 90

минут соответственно. Измеряли оптическую плотность на СФ-2000 при длине волны 270 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Т.к. в процессе исследования получился большой разброс показателей данной величины, то в целях получения более достоверных результатов, было проведено разведение проб диализа 0,01 М НСl в соотношении 1:1.

Параллельно, согласно методике при идентичных условиях, провели определение оптической плотности каждой из основ без действующего вещества также в среде 0,01 М НСl. Спектрофотометрическое исследование основ показало, что определенную оптическую плотность имеет основа с хитозаном. Остальные же основы (коллаген, ПЭГ, МЦ, карбопол) не обладают оптическими плотностями, влияющими на результаты исследований. В связи с чем, проводили расчеты количества высвобождаемого действующего вещества с учетом показателя оптической плотности основы с хитозаном в данных условиях. Результаты представлены на рис. 1.

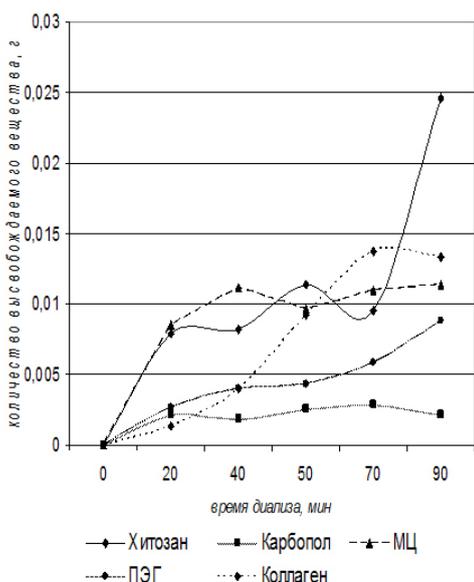


Рис. 1. Высвобождение димебона в среде 0,01 М НСl (разведение 1:1, длина волны 270 ± 2 нм)

Как видно из рис. 1, наибольшее высвобождение димебона обеспечивает основа с хитозаном, достигая максимума (0,02453 г.), по сравнению с другими основами, за 90 минут диализа в среде 0,01 М НСl. Основа с метилцеллюлозой (МЦ) обеспечивает максимальное высвобождение действующего вещества (0,01133 г.) за 90 мин диализа. Что касается основ с карбополом и полиэтиленгликолем (ПЭГ) – диализ происходит равномерный, постепенный, но без достижения желаемых нами результатов. Высвобождение димебона из основы с коллагеном происходит медленнее, достигая своего пика в точке 70 мин (0,01372 г.).

В связи с этим, из рис. 1 можно сделать вывод, что несмотря на самое медленное, по сравнению с другими основами, высвобождение димебона из основы с хитозаном, высвобождение из данной основы происходит в 2 и более раза полнее (больше).

2. Диализ в среде 0,01 М NaOH.

Навеску 0,6 г. каждой мягкой лекарственной формы на различных основах (карбопол, хитозан, метилцеллюлоза (МЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), коллаген) помещали на целлофановую мембрану. В 5 диализаторов, соответствующих каждой основе, наливали по 30 мл 0,01 М НСl. Проводили диализ, отбирая пробы по 5 мл через 20, 40, 50, 70 и 90 минут соответственно. Измеряли оптическую плотность на СФ-2000 при длине волны 275 ± 2 нм и 288 ± 2 нм (фармакопейная статья на димебон предполагает наличие двух максимумов поглощения) в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно, согласно методике при идентичных условиях, провели определение оптической плотности каждой из основ без действующего вещества также в среде 0,01 М

NaOH. Спектрофотометрическое исследование основ показало, что определенную оптическую плотность имеет хитозан. Остальные же основы (коллаген, ПЭГ, МЦ, карбопол) в среде 0,01 М NaOH не обладают оптическими плотностями, которые могут повлиять на результаты исследования. В связи с чем, проводили расчеты количества высвобождаемого действующего вещества с учетом показателя оптической плотности основы с хитозаном в данных условиях. Результаты представлены на рис.2. и рис. 3.

Сравнивая рис. 2 и 3, видно, что показатель количества высвобождаемого димебона, рассчитанный при спектрофотометрическом определении с длиной волны 275 ± 2 нм, больше, чем показатель, рассчитанный при измерении с длиной волны 288 ± 2 нм. Можно сделать вывод, что при спектрофотометрическом определении высвобождаемого димебона из основ в условиях 0,01 М NaOH, более точное при определении с длиной волны 275 ± 2 нм. Соответственно, представляется рациональным руководствоваться показателями рис. 2.

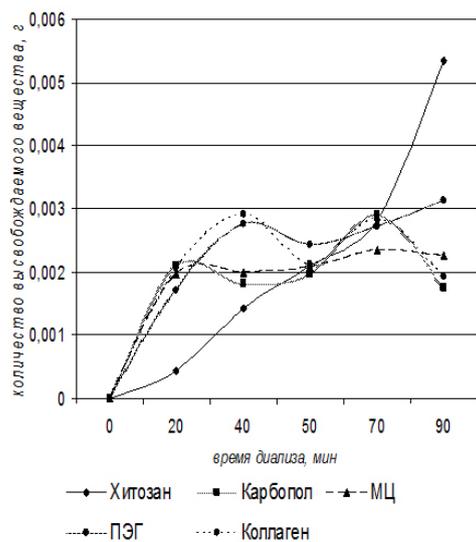


Рис. 2. Высвобождение димебона в среде 0,01 М NaOH (длина волны 275 ± 2 нм).

Анализируя рис. 2, можно сказать, что основа с хитозаном обеспечивает более полное высвобождение действующего вещества (0,005345 г.) в данных условиях к 90 минутам диализа. Что касается других основ (коллаген, карбопол, полиэтиленгликоль и микроцеллюлоза), то диализ происходит более равномерный, достигая своего пика в точке 70 мин). Следует отметить, что высвобождение димебона из основ с коллагеном, карбополом, метилцеллюлозой, полиэтиленгликолем в среде 0,01 М NaOH, как и в среде 0,01 М HCl, в 2 и более раза меньше, чем высвобождение из основы с хитозаноме

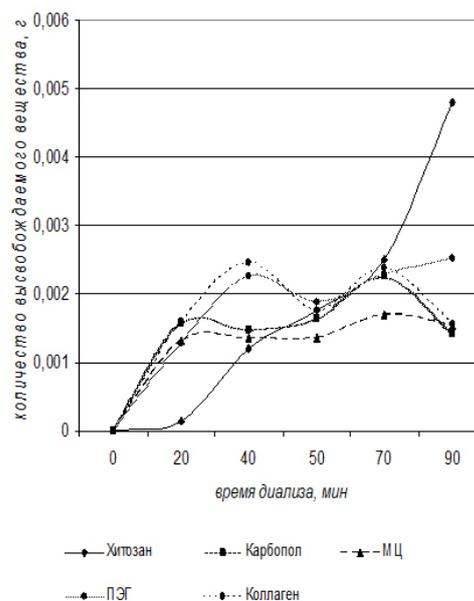


Рис. 3. Высвобождение димебона в среде 0,01 М NaOH (длина волны 288 ± 2 нм)

Также на рис. 2 и 3 видно, что высвобождение димебона из представленных нами основ в среде 0,01 М NaOH менее полное по сравнению с данными показателями в среде 0,01 М HCl (рис.1, 2)

Выводы

Таким образом, нами в качестве оптимальной основы выбран хитозан, который обеспечивает максимально возможное высвобождение

ние димебона, имеет элленгацию и является достаточно технологичной основой, т.к. получение крема на этой основе не длительно и не сложно.

Список литературы

1. <http://ru.wikipedia.org/>
2. Доклиническое изучение безвредности антигистаминного препарата димебон. М.И. Голубева, Л.Ф. Шашкина, В.А. Проינוва и др. // Фармакология и токсикология, 1985, №3, С.114–119.
3. Ильюченко Т. И., Матвеева И. А. Димебон — новый антигистаминный препарат // Новые лек. препараты. — 1989. — №4. С.12–16.
4. Киселева Э.Э., Захаревский А.С., Никифорова И.Н. Противоаллергическая активность и механизм действия производных гамма-карболина // Фармакология и токсикология. — 1990. — Т. 53, №3. — С. 22–24.
5. Маркетинговые исследования рынка антигистаминных лекарственных средств/Ю.В. Ханин, Т.И. Кабакова, С.А. Михайлова, А.Л. Захарян, Х.Н. Насрулаева // Человек и лекарство Тез. докл. 12 Рос. нац. конгр. 18–2 апр. 2005 г. М., 2005 — С. 810.
6. Матвеева И.А. О действии димебона на гистаминовые рецепторы. // Фармакология и токсикология. — 1983. — №4. — С. 27–29.
7. Противоаллергические свойства димебона, фенкарола и кетотифена при сенсibilизации пыльцевой амброзии. Галенко-Ярошевский П.А., Шадурский К.С., Ильюченко Т.И. и др. // Фармакология и токсикология. — 1984. — №3. — С. 75–78.
8. Сравнительная характеристика антиаритмической эффективности фенкарола и димебона при нейрогенной фибрилляции предсердий. П. А. Галенко-Ярошевский, И.Л. Чередник, В.В. Баргашевич и др. // Бюл. Экспер. Биологии и медицины. — 1997. — Т. 124, №7. — С. 81–85.
9. Шадурский К.С., Матвеева И.А., Ильюченко Т.Ю. Лечебные и защитные свойства димебона при ожоговой болезни. // Фармакология и токсикология. — 1983. — №5. — С.90–92.