

УДК 615.218.3'454.1.014.22.015.1'4

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО ПЕНЕТРАТОРА ДЛЯ НАРУЖНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С ДИМЕБОНОМ

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

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава»  
г. Пятигорск, [elf@megalog.ru](mailto:elf@megalog.ru)  
Российский университет Дружбы народов, г. Москва

Представлен анализ результатов биофармацевтических исследований *in vitro* в отношении выбора оптимального пенетратора для дерматологической лекарственной формы с димебоном.

**Ключевые слова:** димебон, лекарственные формы.

## THE RESEARCH OF THE CHOICE OPTIMAL PENETRATOR OF EXTERNAL MADICINAL FORM WITH DIMEBON

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

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, [elf@megalog.ru](mailto:elf@megalog.ru)  
RUDN, Moscow

The analysis of results biopharmaceutical research *in vitro* concerning croup of the choice optimal penetrator of dermatological medicinal form with dimebon.

**Key words:** dimebon, medicinal forms.

### Введение

В настоящее время аллергические заболевания представляют серьезнейшую проблему практического здравоохранения. По данным эпидемиологических исследований неуклонно растет число больных крапивницей и атопическим дерматитом. Аллергодерматозы представляют собой воспалительные заболевания кожи аллергической природы, для которых характерно длительное течение с периодическим появлением сыпи на определенных участках тела, всегда сопровождающиеся зудом.

В Государственном реестре ЛС зарегистрировано 173 наименования антигистаминных препаратов из 26 стран, из них 64 % отечественные. В данном сегменте препаратов доминируют твердые лекарственные формы — 70,6%, жидкие представлены 24,5%, газообразные — 2,6%, а мягкие — всего 2,3 % [8]. Учитывая небольшой процент мягких лекарственных форм на фармацевтическом рынке, разработка новых дерматологических лекарственных форм является актуальной.

В качестве объекта исследования нами был выбран димебон. Димебон является

оригинальным антигистаминным препаратом, который был синтезирован в МГУ им. М. В. Ломоносова. Является блокатром  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, а также частично м-холино- и серотониновых рецепторов. Оказывает местноанестезирующее и седативное действие и обладает противоанафилактической активностью, антиаритмическим действием [2]. 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, конъюнктивитов; поллинозов, крапивницы, сенной лихорадки, пищевой и косметической аллергии, лекарственной аллергии, ангионевротического отека, атопическом дерматита, диффузного дерматита; при таких аллергических реакциях, как отек, зуд, экзема; реакциях, связанных с укусами насекомых [3, 4, 5, 6, 7, 9].

Также 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.

#### **Материалы и методики исследования**

Нами для исследований был использован следующий набор основ-носителей: полиэтиленгликоль 400, 4000; карбопол-940; коллаген; хитозан; метилцеллюлоза. После проведенных биофармацевтических исследований. В качестве оптимальной основы был выбран хитозан, который обеспечивает

достаточно полное высвобождение димебона, имеет элленгацию и является достаточно технологичной основой, т.к. получение крема на этой основе недлительно и несложно.

Следующим этапом наших исследований был выбор оптимального пенетратора из следующего набора:

Пропиленгликоль — бесцветная вязкая жидкость со слабым характерным запахом, сладковатым вкусом, обладающая гигроскопическими свойствами. Является хорошим растворителем для большинства классов соединений. Практически нетоксичен.

Глицирам — моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты, получаемая из корней солодки голой. Обладает противовоспалительным и противоаллергическим действием. Образует молекулярные комплексы с рядом лекарственных веществ, при этом растворимость нерастворимых в воде препаратов увеличивается.

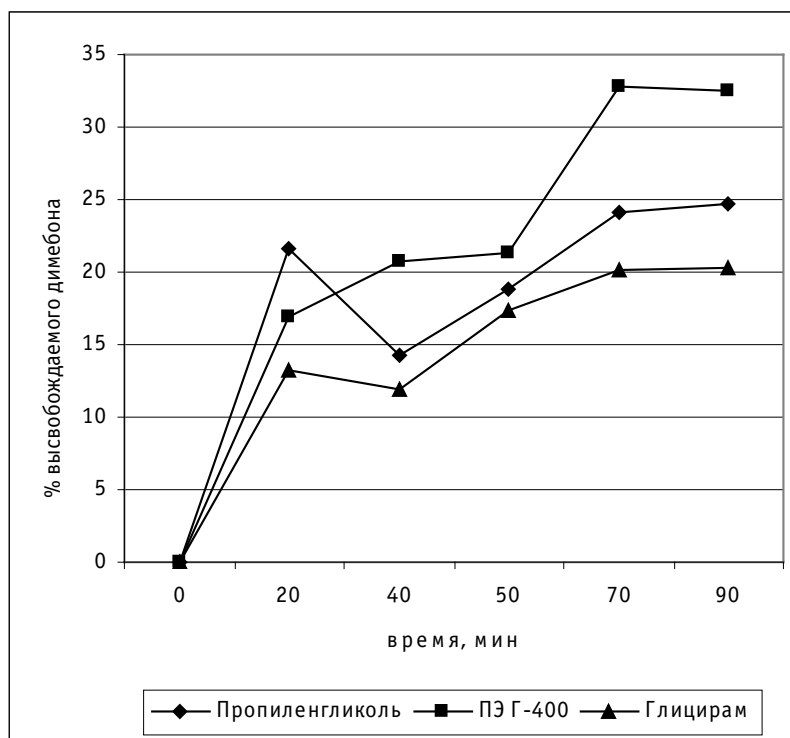
Полиэтиленгликоль-400 — полимер этиленгликоля. Растворим в воде, а также во многих органических растворителях; нетоксичен [1].

Навеску каждой мягкой лекарственной формы с различными пенетраторами (полиэтиленгликоль-400, пропиленгликоль, глицирам) помещали на целлофановую мембрану. В 3 диализатора, соответствующих каждой основе, наливали по 30 мл 0,01 М HCl. Проводили диализ, забирая пробы по 5 мл через 20, 40, 50, 70 и 90 минут соответственно. Измеряли оптическую плотность на СФ-2000 при длине волны  $270 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно, согласно методике при идентичных условиях, провели определение оптической плотности основы с хи-

тозаном без действующего вещества и без содержания пенетраторов, также в среде 0,01 М HCl. Проводили расчеты количества высвобождаемого действующего вещества с учетом показателя оптической плотности

хитозана в данных условиях. Результаты представлены на рисунке.

Из рисунка видно, что на 20-й минуте диализа максимальное высвобождение димебона из основы с хитозаном наблюдалось с пропиленгликолем и составляло 21,6 %,



*Динамика высвобождения димебона из основы с хитозаном в зависимости от выбранного пенетратора*

с полиэтиленгликолем-400 — 16,9 %, с глицирамом — 13,2 %.

Но уже к 40-й минуте мы видим, что происходит резкое снижение высвобождения действующего вещества с пенетратором пропиленгликоль (14,2 %), с глицирамом также происходит снижение до 11,8 %. И только с пенетратором ПЭГ-400 продолжается четкое и неуклонное повышение высвобождения, которое составляет к 40-й минуте 20,7 %.

На 50-й минуте диализа высвобождение димебона из основы с пенетратором пропиленгликоль повышается, но не достигает показателей к 20-й минуте. Показатели высвобождения димебона из основы с хитозаном с добавлением глицирама также повышаются и составляют 17,3 %. Высвобождение димебона из основы с пенетратором полиэтиленгликоль-400 в отличие от глицирама и пропиленгликоля продолжает повышаться и составляет к 50-й минуте 21,2 %.

К 70-й минуте показатели со всеми тремя пенетраторами растут, но самое выгодное положение из пенетраторов занимает ПЭГ-400 (32,7%) по сравнению с пропиленгликолем и глицерамом (24,1% и 20% соответственно).

Через 90 минут диализа высвобождение действующего вещества из основы с хитозаном с различными пенетраторами сохраняется на том же уровне, что и через 70 минут.

Таким образом, высвобождение димебона из основы с хитозаном с пенетратором полиэтиленгликоль-400 идет максимально по сравнению с другими. График высвобождения идет стойко и неуклонно вверх в отличие от других пенетраторов, где на 40-й минуте происходит резкое снижение высвобождения в процентном соотношении.

#### **Выводы**

Подтверждаем выбор в качестве действующего вещества димебон.

Оптимальной основой-носителем для дерматологической лекарственной формы с димебоном является хитозан.

Наилучшим пенетратором для данной лекарственной формы на основе с хитозаном определен полиэтиленгликоль-400.

#### **Список литературы**

1. <http://ru.wikipedia.org/>

2. Галенко-Ярошевский П. А., Чередник И.Л., Баргашевич В. В. и др. Сравнительная характеристика антиаритмической эффективности фенкарولا и димебона при нейрогенной фибрилляции предсердий // Бюл. экспер. биологии и медицины. — 1997. — Т. 124. — №7. — С. 81–85.

3. Галенко-Ярошевский П. А., Шадурский К. С., Ильюченко Т. И. и др. Противопроаллергические свойства димебона, фенкарола и кетотифена при сенсibilизации пыльцевой амброзии // Фармакология и токсикология. — 1984. — №3. — С. 75–78.

4. Голубева М.И., Шашкина Л.Ф., Проинова В.А. и др. Доклиническое изучение безвредности антигистаминного препарата димебон // Фармакология и токсикология. — 1985. — №3. — С. 114–119.

5. Ильюченко Т. И., Матвеева И. А. Димебон — новый антигистаминный препарат // Новые лекарственные препараты. — 1989. — №4. — С.12–16.

6. 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.

7. Матвеева И. А. О действии димебона на гистаминовые рецепторы // Фармакология и токсикология. — 1983. — №4. — С. 27–29.

8. Ханин Ю. В., Кабакова Т. И., Михайлова С.А., Захарян А. Л., Насруллаева Х.Н. Маркетинговые исследования рынка антигистаминных лекарственных средств // Человек и лекарство: тезисы докл. 12 Рос. нац. конгр., 18–2 апр. 2005 г. — М., 2005. — С. 810.

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.