

не только центральных нейромедиаторных процессов, но и метаболизм мозга, поэтому противоотечное действие этих фосфорорганических соединений было оценено на модели моноиодацетатного отека. Отек мозга, развивающийся после введения моноиодацетата, связывают с непосредственным нарушением клеточного метаболизма. Димефосфон, препараты № 155 и № 305 предотвращают метаболические нарушения, в то время как амидазин, амизил, фентоламин и допегит, использованные для коррекции отека мозга, вызванного моноиодацетатом, не были эффективны [1]. Возможно, в механизме реализации противоотечного действия фосфорорганических веществ с неантихолинэстеразным типом активности имеет значение их способность не только влиять на центральные нейромедиаторные процессы, но и корригировать нарушенный метаболизм в ткани мозга при отеке.

ВЫВОДЫ

1. Димефосфон, препараты № 305 и № 155 и фосфабензид проявляют у крыс противоотечное действие при токсическом отеке мозга, вызванном никотином.

2. По силе предотвращения никотинового отека мозга димефосфон, препараты № 305 и № 155 не уступают пирацетаму и натрия оксибутирату. Фосфабензид сравним по противоотечной активности с фенибутом.

3. Профилактическое введение димефосфона, препаратов № 305 и № 155

снижает у крыс интенсивность развития отека мозга, вызванного моноиодацетатом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов С. Н., Яснецов В. С. // Фармакол. и токсикол.— 1977.— № 3.— С. 281—283.
2. Лабори А. Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии.— М., 1974.
3. Монцевичуте-Эрингене С. В. // Патол. физиол.— 1964.— № 4.— С. 71—78.
4. Новиков В. Е., Яснецов В. С. Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты.— Тарту, 1983.
5. Новиков В. Е. Фармакология ГАМК-опиоидергической системы при травматическом отеке — набухании головного мозга: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук.— М., 1993.
6. Яснецов В. С., Новиков В. Е.— Фармакология и токсикология природных и синтетических соединений.— Минск, 1989.
7. Laborit H., Weber B. // Agressologie.— 1965.— Vol. 6.— P. 743—759.

Поступила 26.01.95.

EXPERIMENTAL PHARMACOTHERAPY OF TOXIC BRAIN EDEMA BY NONANTICHOLINESTERASIC PHOSPHOROORGANIC COMPOUNDS

R. Kh. Khafizyanova

Summary

Experimental study of the effect of dimaphosphone, phosphabenzide, preparations № 305 and № 155 — examples of various groups of synthetic nonanticholinesterasic phosphoroorganic compounds, on the development of toxic brain edema in rats, caused by injection of nicotine and monoiodoacetate, reveal their antiedematous property. The results of investigations show prospects of a search of new effective medicinal agents for prevention and treatment of brain edema among phosphoroorganic compounds which do not show anticholinesterasic activity.

УДК 615.014.8

АЭРОЗОЛЬНЫЙ ЛОСЬОН «ДЕБЮТ» — НОВОЕ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ ДИМЕФОСФОН

С. Н. Егорова, Л. Е. Зиганшина, И. А. Студенцова, Р. С. Гараев, Л. А. Поцелуева, Е. А. Кадырова, А. О. Визель, А. А. Мусликин, Э. А. Гурылев, А. Г. Якупов, Ю. Н. Волкова, Л. П. Буланкова, С. В. Лапина, В. Н. Набиуллин, Л. И. Щукина, Э. К. Кованова

Кафедра фармакологии (зав.— проф. Р. С. Гараев), кафедра технологии лекарств (зав.— проф. Л. А. Поцелуева) Казанского медицинского университета, ИОФХ им. А. Е. Арбузова (директор — акад. РАН, проф. А. И. Коновалов) КНЦ РАН, АО «Хигон» (директор — Р. А. Каргин) г. Казани, НПО «Косметология» (директор — доктор мед. наук М. Ф. Писаренко) МЗМП РФ

Лекарственный препарат димефосфон недавно разрешен к применению по новым медицинским показаниям [2], в том числе как наружное сред-

ство в форме 15% водного раствора для лечения ран, рожистого воспаления, угревой болезни, жирной себореи, розовых угрей и др. Присущие диме-

фосфону противовоспалительный, противоаллергический, антисептический, стимулирующий регенерацию и повышающий барьерно-защитные функции кожи и другие эффекты позволяют использовать его в различных лечебно-косметических целях. Однако единственная выпускаемая фармацевтической промышленностью лекарственная форма в виде водного раствора димефосфона, удобная для приема внутрь, не является оптимальной для местного применения.

В настоящем сообщении дана характеристика современной аэрозольной композиции, удобной для нанесения димефосфона на кожу в лечебно-косметических целях. Formой выпуска лосьона с димефосфоном выбрана аэрозольная упаковка, обеспечивающая микробную чистоту при хранении и применении, позволяющая наносить лосьон непосредственно на кожу. В состав композиции были включены такие традиционные для аэрозольного лосьона компоненты, как вода, этанол, пропиленгликоль, отдушка, пропеллент (пропан-бутановая смесь), а также димефосфон в различных количествах.

Лечебно-профилактическое действие аэрозольных композиций с содержанием 5% и 15% димефосфона в сравнении с таковым официальной формы (водного раствора) изучали в экспериментах на мышах с моделью воспалительно-аллергической реакции замедленного типа — по уменьшению отека уха, вызванного сенсibilизацией 2,4-динитрохлорбензолом [5]. Итоги экспериментов представлены в таблице.

Как следует из данных таблицы, применение 5% водного раствора и аэрозольной композиции с содержанием 5% димефосфона не вызвало достоверного уменьшения интенсивности воспалительно-аллергической реакции. 15% водный раствор и аэрозольный лосьон димефосфона ингибировали развитие отека уха мышей соответственно на 45% и 44% от контрольного уровня, причем по активности косметическая композиция не уступала официальной лекарственной форме. На этом основании для дальнейших исследований был выбран состав лосьона, содержащий 15% димефосфон.

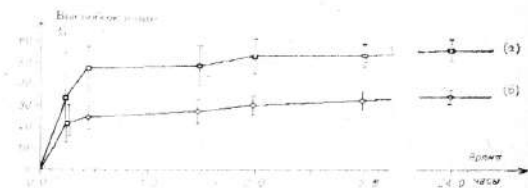
С целью биофармацевтической оценки выбранной композиции было про-

Влияние аэрозольных композиций и водных растворов димефосфона на интенсивность отека уха мыши, вызванного сенсibilизацией 2,4-динитрохлорбензолом

Группы	Препараты	Процент прироста массы уха	Процент к контролю
1-я	Контроль — вода	42,0±5,0	100
2-я	5% раствор димефосфона	43,0±3,2	102
3-я	15% раствор димефосфона	23,0±5,0*	55
4-я	Контроль — основа лосьона	48,0±4,5	100
5-я	Лосьон с 5% раствором димефосфона в концентрате	45,0±3,0	94
6-я	Лосьон с 15% раствором димефосфона в концентрате	27,0±7,2*	56

* разница статистически достоверна.

ведено сопоставление динамики высвобождения димефосфона из концентрата лосьона и водного раствора методом равновесного диализа по Кривчинскому через подскорлуповую оболочку куриного яйца. Результаты исследования отражены на рисунке.



Динамика высвобождения димефосфона из 15% водного раствора (а) и 15% косметической композиции (б).

Сопоставление кривых высвобождения свидетельствует о меньшей скорости диффузии димефосфона из лосьона по сравнению с таковой официальной формы, а следовательно, о его замедленной всасываемости через кожу, что является позитивным свойством для косметических средств [3].

Для оценки безвредности местного применения выбранной композиции лосьона проведены эксперименты на морских свинках с использованием комплекса методов, рекомендованных Фармакологическим комитетом для определения кожно-резорбтивного действия новых препаратов, предна-

значенных для наружного применения [4]. Наблюдение за общим состоянием животных, их поведением, потреблением корма, массой тела, а также регистрацией кожной и ректальной температур не выявили различий между животными подопытной (нанесение аэрозольной композиции на выстриженный участок кожи площадью 4×4 см в течение месяца) и контрольной групп. Цвет, тургор, эластичность кожи морских свинок сравнимых групп на протяжении эксперимента были одинаковыми. Установлено, что лосьон с димефосфоном не нарушает состав периферической крови (эритроциты, лейкоформула, СОЭ, гемоглобин), не влияет на биохимические показатели (глюкоза крови, билирубин, аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы сыворотки), уровень белка и белковых фракций в сыворотке крови, не изменяет относительной массы внутренних органов и содержание воды в коже подопытных животных.

В связи с тем, что димефосфон представляет собой диметиловый эфир фосфоновой кислоты, а в состав аэрозольной композиции входят вода и этиловый спирт, можно допустить возможность протекания реакций как гидролиза этого эфира, так и переэтерификации его этиловым спиртом. Гидролитическая стабильность димефосфона в косметической композиции при хранении была установлена методом прямого титрования щелочью, а отсутствие переэтерификации — методом газо-жидкостного хроматографического анализа. Изучение аэрозоля при хранении по нормируемым техническими условиями показателям (рН, массовая доля спирта, массовая доля димефосфона, степень эвакуации содержимого баллона, избыточное давление при 20°C) показало стабильность композиции и аэрозольной упаковки в течение 12 месяцев. По результатам исследований разработаны ТУ 6-40-00204317-35-92.

Клиническое изучение лосьона проводили в соответствии с инструкцией Фармакологического комитета по экспериментальной апробации косметических средств [1]. Препарат применяли в течение одного месяца у 20 пациентов в возрасте от 14 до 44 лет с жирной кожей лица, склонной к воспалению, раздражению, образованию

угревой сыпи. Лосьон имеет приятный запах, легко наносится на кожу лица, не оставляя жирного блеска, не раздражает кожу, не вызывает аллергических реакций. После длительного воздействия лосьона содержание поверхностных липидов в смывах с кожи лица пациентов уменьшается статистически достоверно на 33,3% по сравнению с исходной величиной. Регулярное пользование лосьоном снижает явления раздражения, шелушение кожи, уменьшает воспаление, приводит к исчезновению угревой сыпи. Опыт широкого применения лосьона показал его эффективность при уходе за кожей после бритья, при мелких порезах, травмах кожи, реакциях на укусы насекомых.

Результаты исследований явились основой для разработки нового лечебно-косметического лосьона с димефосфоном, промышленное производство которого в аэрозольной упаковке освоено АО «Хитон» (г. Казань) под названием «Дебют». Препарат выпускается серийно с 1993 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по экспериментально-клинической апробации косметических средств — М., 1986.
2. Инструкция по применению димефосфона — М., 1993.
3. Фержтек О. Косметика и дерматология: Пер. с чешск. — М., 1990.
4. Хаджай Я. И., Оболенцева Г. В. и др. // Фармация. — 1983. — № 1. — С. 22—26.
5. Tarayre J. P., Lauressergues H. // J. Pharm. Pharmacol. — 1980. — Vol. 32. — P. 584—586.

Поступила 14.02.95.

SPRAY LOTION «DEBUT» — A MEDICINAL AND COSMETIC COMPOSITION WITH DIMEPHOSPHONE

S. N. Egorova, L. E. Ziganshina,
I. A. Studentsova, R. S. Garaev,
I. A. Potselueva, E. A. Kadyrova, A. O. Vizet,
A. A. Muslunkin, E. A. Gurylov, A. G. Yakupov,
Yu. N. Volkova, L. P. Bulankova,
C. B. Lapshina, V. N. Nabullin,
L. I. Shchukina, E. K. Kovanova

Summary

The spray lotion «Debut» — a medicinal and cosmetic composition with dimephosphone is developed. It exhibits an antiphlogistic and antiallergic effect and exerts no general toxic effect when used locally. The lotion is effective in skin care which is apt to develop inflammation, irritation, desquamation and acneiform eruptions and in therapy of small skin injuries.