

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Є. В. Гладухом

УДК 615.014.22:615.454.1:616.5-002.828-085.284-092.9

## ОБҐРУНТУВАННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ БЕТАМЕТАЗОНУ ДИПРОПІОНАТУ У СКЛАДІ КРЕМУ

© Г. М. Войтенко, Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

**Резюме:** у статті обґрунтовано оптимальну концентрацію бетаметазону дипропіонату у складі комбінованого крему для лікування дерматомікозів, ускладнених кератозом. На підставі експериментальних досліджень (метод *in vivo*) визначення антиальтеративної активності на моделі стандартних шкірних ран у щурів встановлено оптимальну концентрацію бетаметазону дипропіонату у складі комбінованого крему, що склала 0,065 %.

**Ключові слова:** дерматомікози, фармацевтична технологія, антиальтеративна активність, бетаметазон.

**Вступ.** За даними ВООЗ, кожний п'ятий житель Землі інфікований грибками, а кожний десятий має виражені клінічні прояви, при чому рівень інфікування населення патогенними грибками збільшується з кожним роком [1]. Але грибкові інфекції не є монопроблемою, вони можуть мати тяжкий поліхарактер та сприяти розвитку бактеріальних інфекцій. Окрім того, розвиваючись, грибки вражаючи шкіру та нігті, руйнують кровеносні судини та нерви й викликають відчуття болю та свербіж [2].

Застосування симптоматичної терапії в поєднанні з антифунгальними лікарськими засобами (ЛЗ) дозволяє не тільки швидше домогтися поліпшення стану хворих, але і зменшити відчуття дискомфорту (свербіж, біль, печія, сухість шкіри). Такий ефект можна досягти застосуванням препаратів комбінованої дії, активні речовини якого впливали б на всі патологічні прояви захворювання [3, 4]. У випадках, коли дерматомікози супроводжуються запальною реакцією шкіри, доцільне призначення протигрибкових засобів і кортикостероїдів місцевої дії [5, 6, 7]. Останні виявляють протизапальну, протисвербіжну, антипроліферативну та імуносупресивну дію. Механізм дії зовнішніх глюкокортикоїдів зумовлено їх взаємодією з стероїдними рецепторами цитоплазми кліток шкіри, що призводить до пригнічення запальної реакції [8, 9].

Перспективним є синтетичний кортикостероїд – бетаметазону дипропіонат, що має сильну протизапальну та протиалергічну дію, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність судин, викликає вазоконстрикцію капілярів [10].

Метою дослідження було обґрунтування вибору концентрації бетаметазону дипропіонату на підставі досліджень специфічної активності – антиальтеративної.

**Методи дослідження.** Визначення антиальтеративної активності опрацьованих зразків здійснювали на моделі стандартних шкірних ран у щурів. Цей метод є найбільш поширеною моделлю для вивчення антиальтеративної активності, яка дозволяє простежити лікувальну дію препарату при альтеративному запаленні та його вплив на загоєння ран. Перевагою даного методу є стандартні умови формування ран.

Дослідження антиальтеративної активності проводили згідно з методичними рекомендаціями за ред. О. В. Стефанова [11] на білих щурах масою 220 – 240 г. Стандартні рани шкіри діаметром 10 мм та глибиною скарифікованої рани від 1,5 до 5 мм формували скарифікатором під гексановим наркозом. На попередньо депильованій поверхні робили стандартного діаметра та глибини шкірну рану шляхом повертання тісно прижатого до шкіри скарифікатора. Для оцінки антиальтеративної активності використано показник площі рани ( $S$ , мм<sup>2</sup>), який вимірювали планіметрично. За цим показником розраховували процент активності досліджуваних модельних зразків відносно нелікованих тварин.

Швидкість загоєння ран розраховували за формулою;

$$V = \frac{S_y - S_t}{S_y} \times 100,$$

де  $V$  – швидкість загоєння рани (%);

$S_y$  – початкова площа рани (мм);

$S_t$  – площа рани в день вимірювання (мм).

Показник швидкості загоєння рани є відносним і дає можливість характеризувати динаміку перебігу ранового процесу незалежно від різниці величини площ ран у окремих тварин.

**Результати й обговорення.** Бетаметазону дипропіонат до складу основи вводили у роз-

чиненому вигляді в ПЕО-400 в концентрації від 0,05 до 0,075 % (табл. 1). Для коректності дослідів використовували експериментально встановлені (метод *in vitro*) концентрації клотримазолу (0,8 %), метронідазолу (0,5 %) та сечовини (10 %).

У досліді всі тварини були розділені на 9 груп по шість щурів у кожній. Як препарати порівняння використовували ЛЗ «Триакутан» (Корпорація «Артеріум», Україна) і «Бетасалік» (ВАТ «Київ-медпрепарат», Україна).

Лікування починали на 3-й день, коли шкірні рани були сформовані та мали максимальну площу і продовжували протягом двох тижнів.

Результати досліджень антиальтеративної активності представлено в таблиці 2.

Показано, що загоєння ран при лікуванні зразками 4 – 6 проходило швидше, ніж зразками 1 – 3. Так, на 5-й день лікування зразками 1, 2, 3 площа ран зменшилась в 1,64; 1,67; 1,77 раза

відповідно, порівняно з вихідними даними та в 1,49, 1,52 та 1,59 раза – відповідно, порівняно з площею ран тварин контрольної патології. Порівняно з лікуванням ЛЗ Бетасалік площа рани зменшилась в 1,36, 1,38 і 1,45 раза відповідно. Площа ран тварин при лікуванні зразками 1, 2, 3 була більше в 1,13, 1,11 і 1,06 раза відповідно, ніж при лікуванні ЛЗ Триакутан. При цьому при терапії Триакутаном площа ран зменшилась в 1,85 раза, порівняно з вихідними даними, та в 1,69 раза відповідно порівняно, з площею ран тварин контрольної патології.

Спостерігаючи в динаміці за загоєнням ран, що лікували зразками 1, 2, 3, відмітили, що на 9-й день лікування рани площа ран зменшилась в 4,34; 5,56; 6,31 раза відповідно, порівняно з вихідними даними та в 3,43, 4,39 та 4,94 раза відповідно порівняно, з площею ран тварин контрольної патології. Порівняно з лікуванням ЛЗ Бетасалік площа рани зменшилась в 3,04, 3,89 і

**Таблиця 1.** Концентрація бетаметазону дипропіонату в модельних зразках

Група тварин	Лікарський засіб/ № модельного зразка	Вміст бетаметазону дипропіонату, мг/г
1	Контрольна патологія	----
2	Модельний зразок 1	0,50
3	Модельний зразок 2	0,55
4	Модельний зразок 3	0,60
5	Модельний зразок 4	0,65
6	Модельний зразок 5	0,70
7	Модельний зразок 6	0,75
8	Триакутан (референт-препарат)	0,64
9	Бетасалік (референт-препарат)	0,64

**Таблиця 2.** Планіметричні показники зразків на моделі стандартних шкірних ран у щурів

Дні лікування	Показник	Контр- роль	Триаку- тан	Бетасалік	№ модельного зразка					
					1	2	3	4	5	6
1-й	S <sub>y</sub>	101	100	102	100	100	101	102	101	102
3-й	St	100	74	92	89	87	85	75	75	75
	V	0%	26 %	10 %	11 %	13 %	16 %	27 %	26 %	27 %
5-й	St	91	54	83	61	60	57	55	53	54
	V	10 %	46 %	19 %	39 %	40 %	44 %	46 %	45 %	47 %
7-й	St	86	30	78	41	37	33	29	28	27
	V	15 %	70 %	24 %	59 %	63 %	67 %	71 %	72 %	73 %
9-й	St	79	5	70	23	18	16	4	4	3
	V	22 %	95 %	31 %	77 %	82 %	84 %	96 %	96 %	97 %
11-й	St	66	-	41	11	10	6	-	-	-
	V	35 %	100 %	60 %	89 %	90 %	94 %	100 %	100 %	100 %
13-й	St	58		30	5	3	-			
	V	43 %		71 %	95 %	97 %	100 %			
15-й	St	47		18	-	-				
	V	53 %		82 %	100 %	100 %				

Примітки: S<sub>y</sub> – початкова площа рани (мм); S<sub>t</sub> – площа рани в день вимірювання (мм); V – швидкість загоєння ран (%).

4,37 раза відповідно. Площа рани тварин при лікуванні зразками 1, 2, 3 була більше в 4,60, 3,60 і 3,20 відповідно, ніж при лікуванні ЛЗ Триакутан, при тому, що при застосуванні даного референт-препарату рани майже загоїлись на 9 день. Швидкість загоєння при лікуванні зразками 1, 2, 3 на 11 день склала 89 %, 90 % 94 % відповідно. Повне загоєння ран відбулося на 13 день при лікуванні зразком 3, а на 15 день – зразками 1 і 2, що краще ніж при лікуванні ЛЗ Бетасаліком, але гірше, ніж при лікуванні ЛЗ Триакутаном.

При аналізі результатів лікування зразками 4, 5, 6 встановлено, на 5-й день площа ран зменшилась в 1,85; 1,90; 1,88 раза відповідно, порівняно з вихідними даними та в 1,65, 1,72 та 1,69 раза відповідно порівняно з площею ран тварин контрольної патології. Порівняно з ЛЗ Бетасалік площа рани зменшилась в 1,51, 1,57 і 1,54 раза відповідно. Порівняно з лікуванням ЛЗ Триакутан площа рани майже не відрізняється.

При спостереженні за загоєнням ран, що лікували зразками 4, 5, 6, відмітили, що на 9-й день лікування рани майже загоїлись (3 – 4 мм), порівняно з площею ран тварин контрольної патології площа ран зменшилась у 19,75, 19,75 та 25,3 раза відповідно. Порівняно з терапією ЛЗ Бетасалік площа рани зменшилась в 17,50, 17,50 і 23,33 раза відповідно. На 11-й день лікування рани загоїлись при нанесенні зразків 4, 5, 6 та ЛЗ Триакутан, що раніше, ніж при лікуванні зразками 1, 2, 3.

#### Література

1. Leshner J. L. Recent developments in antifungal therapy / J. L. Leshner // *Dermatol. Clin.* – 2010. – Vol 14, № 1. – P. 163–169.
2. Микозы рецидивирующего течения: сопутствующая бактериальная микрофлора и эффективность сертаконазола (залаина) / А. Э. Каримова, И. В. Хамаганова, Н. П. Пивень [и др.] // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2009. – № 4. – С. 31 – 36.
3. Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции. Руководство для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – 2-е изд. – М. : Изд-во «Бином», 2008. – 480 с.
4. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. – М. : МЕДпресс, 2008. – 736 с.
5. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
6. Проценко Т. В. Дифференцированный подход к выбору средств наружной кортикостероидной терапии / Т. В. Проценко // *Український журнал дермато-*

Базуючись на аналізі отриманих даних лікування із модельних зразків 4, 5, 6, які виявили більшу швидкість загоєння ран, для подальших досліджень нами обрано модельний зразок 4 (бетаметазону діпропіонату 0,065 г), враховуючи, що подальше збільшення вмісту глюкокортикоїду не давало суттєвого збільшення лікувального ефекту.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що швидкість загоєння ран під впливом ЛЗ Триакутан незначно перевищила (майже однакова) швидкість загоєння ран у тварин, яких лікували зразком 4. Важливо відмітити, що всі опрацьовані композиції виявили більшу антиальтеративну активність порівняно з препаратом ЛЗ Бетасалік. При цьому швидкість загоєння ран на 7 день лікування ЛЗ Триакутаном та обраним зразком 4 склала 70 і 71 % відповідно, а повне загоєння ран при лікуванні обраним зразком 4 відбулося на 11 день. Але при застосуванні ЛЗ Бетасалік на 7 день швидкість загоєння складала 24 %, а на 11 день, коли рани при обраному зразку 4 вже загоїлись, швидкість загоєння склала лише 60 %.

**Висновки.** Таким чином, на підставі фармакологічних досліджень було обґрунтовано оптимальну концентрацію бетаметазону діпропіонату у складі комбінованого крему для лікування дерматомікозів, що склала 0,065 %.

Перспективою дослідження є визначення оптимального способу введення бетаметазону діпропіонату в основу крему на підставі мікробіологічних досліджень.

- логії, венерології, косметології. – 2006. – С. 24 – 27.
7. Белоусова Т. А. Принципы наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина, Т. М. Грязева // *Совс Med (Дерматология).* – 2011. – № 2. – С. 16–20.
8. Кутасевич Я. Ф. Сучасні підходи до застосування препаратів зовнішньої дії, що містять глюкокортикостероїди: метод. рекомендації / Я. Ф. Кутасевич, І. О. Маштакова, В. В. Савенкова. – Харків, 2000. – 35 с.
9. Скрипкин Ю. К. Руководство для врачей. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин. – М. : Медицина, 2011. – С. 295 – 355.
10. Коляденко В. Г. Комбинированные препараты группы бетаметазона в лечении аллергодерматозов / В. Г. Коляденко, П. В. Чернышов // *Дерматология.* – 2007. – № 1. – С. 31–34.
11. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авицена, 2002. – 568 с.

## **ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ БЕТАМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА В СОСТАВЕ КРЕМА**

**Г. М. Войтенко, Арам Дуллах, И. А. Власенко, Л. Л. Давтян**

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

**Резюме:** в случаях, когда дерматомикозы сопровождаются воспалительной реакцией кожи, целесообразно комбинированное назначение противогрибковых средств и кортикостероидов местного действия. Обоснование концентрации бетаметазона дипропионата в составе крема для лечения дерматомикозов, осложненных гиперкератозом, проводилось на основании определения антиальтеративной активности на модели стандартных кожных ран у крыс. Экспериментальными исследованиями (метод *in vivo*) установлена оптимальная концентрация бетаметазона дипропионата в составе комбинированного крема, которая составила 0,065 %.

**Ключевые слова:** дерматомикозы, фармацевтическая технология, антиальтеративна активність, бетаметазон.

## **SUBSTANTIATION OF CONCENTRATION OF BETAMETHATHONE DIPROPIONATE IN COMPOSITION OF A CREAM**

**H. M. Voytenko, Aram Dullakh, I. O. Vlasenko, L. L. Davtyan**

*National Medical Academy of Postgraduate Education by P. L. Shupyk*

**Summary:** an optimal concentration of betamethasone dipropionaty in a cream for treatment of tinea hyperkeratosis was determined on the basis of antialterative activity on the model of standard skin wounds in rats. Experimentally (*in vivo* method) it was estimated that optimal concentration of betamethasone dipropionate in a cream for treatment of dermatomycoses is 0.065 %.

**Key words:** dermatomycosis, pharmaceutical technology, antialterativial activity, betamethasone.

Отримано 03.11.14