

УДК 615:545.014.2.002

В.М. Горицький

ОЦІНКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МАЗІ (ТИПУ ОЛЕОГЕЛЬ) ЦІЛЬОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ДЛЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПРАКТИКИ З ФТОРАФУРОМ ТА НАТРІЮ МЕФЕНАМІНАТОМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

e-mail: cmf.lviv@gmail.com

Резюме: Проведено оцінку складу та технології екстемпоральної мазі (типу олеогель) цільового призначення з фторафуром та натрію мефенаміном на відповідність олеогелю сучасним підходам до стандартизації та сертифікації лікарських засобів.

Ключові слова: олеогель, мазь, запалення, фторафур, натрію мефенамінат, стоматологічна практика.

Вступ. На фармацевтичному ринку України представлено десятки ефективних проти-запальних засобів (ПЗЛЗ), які широко використовуються в хірургічній, стоматологічній, гінекологічній практиці тощо. Більшість із них призначена для перорального приймання, у зв'язку з чим вони проявляють системну дію. Крім того, розроблено чимало ПЗЛЗ, що наносяться на уражену поверхню, тобто трансдермальних лікових форм (ЛФ), зокрема мазей. Переважно усіх м'які ЛФ характеризуються легкою переносимістю; активна концентрація діючої речовини (ДР) надходить в організм ззовні, минаючи шлунково-кишковий тракт; надають можливість уникати коливання концентрації ДР у плазмі тощо.

Перспективними, незважаючи на досить тривалий час практичного застосування) є лікарські засоби (ЛЗ) для зовнішнього застосування на основі мефенаміну натрієвої солі. Ці ЛЗ переважно чинять протизапальну, анальгетичну та регенеруючу дію як засоби для зовнішнього застосування на емульсійній основі.

Метою дослідження було провести оцінку складу та технології екстемпоральної мазі (типу олеогель) цільового призначення з фторафуром та натрію мефенаміном на відповідність олеогелю сучасним підходам до стандартизації та сертифікації.

Матеріали та методи дослідження. Основними об'єктами дослідження були аналізована м'яка ЛФ, її складові компоненти, технологічний процес. Використано фарма-

котехнологічні, біофармацевтичні, аналітичні методи.

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що натрію мефенамінат (мефенаміну натрієва сіль) у формі водних розчинів та екстемпоральних паст, мазей широко застосовують для лікування пародонтозу, гінгівітів, періодонтитів, пульпітів, виразково-некротичних ушкоджень слизової оболонки ротової порожнини та усунення підвищеної чутливості твердих тканин зубів, лікування виразкових стоматитів: хронічного афтозного стоматиту, мультиформної ексудативної еритеми, лімфоїдної та ерозивної форм червоного плоского лишая, лейкоплакції в стадії утворення виразки, трофічних виразок⁶. Мефенаміну натрієва сіль виявляє виражену місцеву знеболювальну дію, у зв'язку з чим її застосовують для анестезії тканин пародонта перед видаленням зубних відкладень, при функціональній недостатності емалі, гіперестезіях, зумовлених здатністю емалі до стирання тощо^{6,7}.

Тривалий час у стоматології застосовується паста на основі мефенаміну натрію, запропонована *Я.П. Астапенком* (1974) наступного складу: натрієва сіль мефенамінової кислоти, барію сульфат по 1,0, цинку оксид 3,0, евгенол із камфорою 3:1. Перевагою цієї ЛФ є те, що мефенамінова паста проявляє стимулюючий вплив на тканини пародонта, чинить тривалу дезінфікуючу дію та практично не розсмоктується у каналі зуба.

Якість, ефективність та безпека будь-якого ЛЗ закладається ще на етапі його фармацев-

тичної розробки (ФР). Для створення ефективного та безпечного м'якого ЛЗ (МЛЗ) необхідно обґрунтувати методологічний підхід до ФР з урахуванням медико-біологічних вимог до ЛЗ, особливостей проникнення речовин крізь шкіру; шляхом експериментальних досліджень довести, що кількісний вміст активно діючих, допоміжних речовин у складі ЛЗ та ЛФ є оптимальними для його передбачуваного застосування, технологічний процес забезпечує високу якість виготовленого ЛЗ, а пакувальні засоби належно зберігають ліки протягом гарантійного терміну застосування.

Ми розглянули з позиції ФР запропоновану Л.В. Келіним, Е.В. Тарасовою та співавт. (1994) мазь (типу олеогель), до складу якої включений натрію мефенамінат¹⁰. Вона містить: фторафуру 0,5; натрію мефенамінату 1,0; моногліцериду дистильованого 2,7; твіну-80 0,3; димексиду 10,0; гліцерину до 100,0.

Дослідження ФР вищевказаного пропису проводили, керуючись розробленою науковцями Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь, 2010) блок-схемою ФР МЛЗ², наведеною на рис. 1.

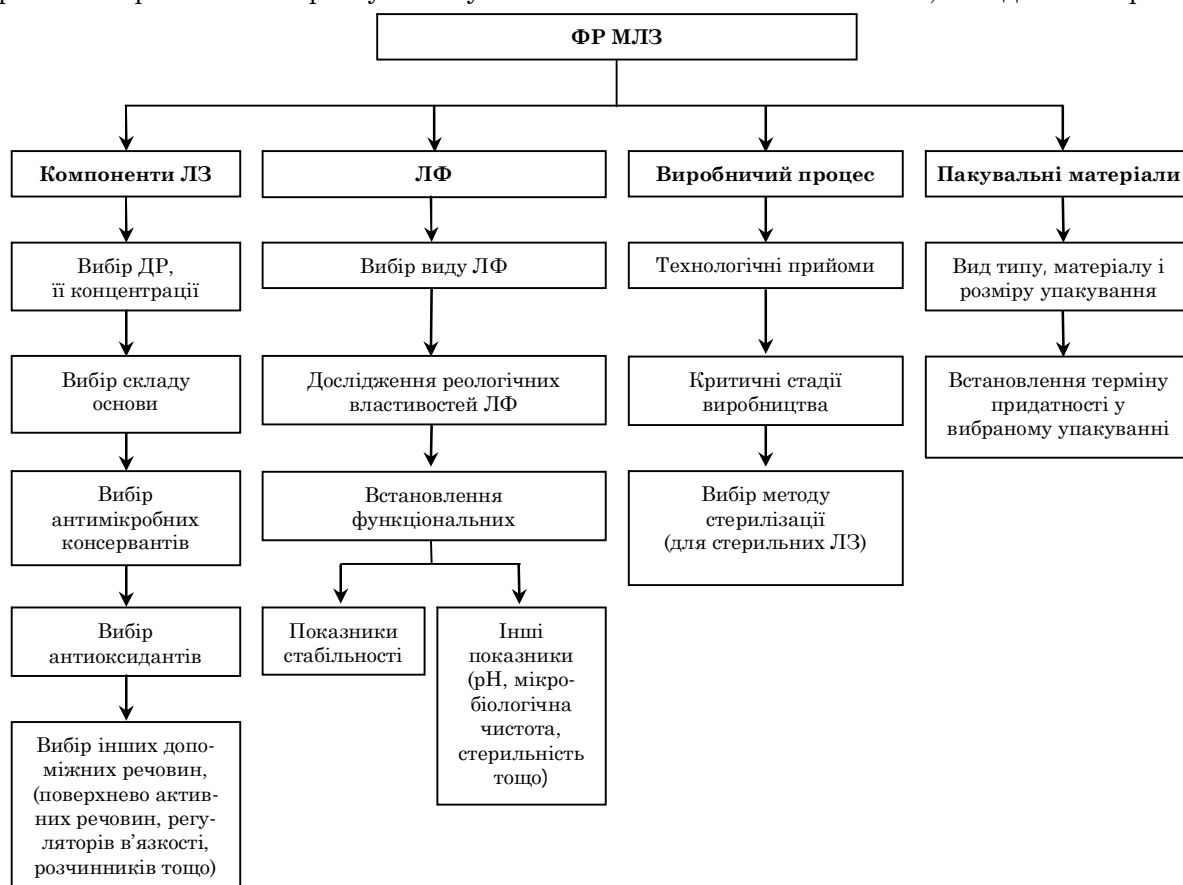


Рис. 1 Блок-схема ФР МЛЗ

Встановлено, що основними ДР аналізованого пропису є натрію мефенамінат та фторафур. Дані ДР за стандартами якості та параметрами стандартизації ліків в досліджуваному прописі, розробленому в 1994 р., відповідали вимогам діючих на той час Державної Фармакопеї СРСР XI вид., технічних умов (ТУ) та Державних стандартів (ГОСТів). З позицій сучасного підходу до умов стандартизації та сертифікації ЛЗ, вибір ДР, їх концентрації відповідає умовам, викладеним у настанові 42-3.1:2004 «Настанова з якості ЛЗ. ФР», адже вибір ДР був обґрунтований експериментально та із посиланням на відповідні наукові джерела літератури^{3,4,11}.

Отже, ДР визначаються фармакологічні властивості ЛЗ, тому їх вибір та кількісний вміст мають відповідати передбачуваній меті, тобто показанням до застосування. Зокрема, фторафур (відповідає сучасним вимогам до ЛЗ, належить за АТС-класифікацією ліків до групи L01B «Антиметаболіти», фармакотерапевтичної підгрупи L01BC03 – «Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину»), проявляє протипухлинну дію, протизапальний та анальгетичний ефекти. Представлений на сучасному вітчизняному фармацевтичному ринку як Тегафур (Tegafur). Мефенаміну натрієва сіль, що є головною ДР мазі, належить до нестероїдних протизапальних речовин. Проявляє

протизапальну та знеболювальну дію; пригнічує проліферацію грануляційної тканини у вогнищі запалення тощо. Є похідним кислоти мефенамінової, яка за АТС-класифікацією належить до групи M01AG «Фенамати»^{1,6}. При виборі ДР були враховані їх фізико-хімічні властивості та здатність проникати крізь шкіру.

До складу МЛЗ, як і інших ЛФ, окрім біологічно активної речовини – основного носія лікувального ефекту, входить велика кількість допоміжних речовин, які в комбінації з ДР створюють ефективний та безпечний ЛЗ. Однак, у жодній іншій ЛФ роль допоміжних речовин, зокрема основи-носія, не є настільки значною, як у МЛЗ. Допоміжні речовини є головними компонентами МЛЗ, що становлять 90% і вище усього засобу. Тому при ФР МЛЗ важливо враховувати можливість місцевопоздражуючої та сенсibiliзуючої дії компонентів.

Основними допоміжними речовинами при виготовленні досліджуваного олеогелю були: моногліцерид дистильований (як загущувач та емульгатор водночас), твін-80 (поліоксидетиленсорбітанмоноолеат), зареєстрований в Україні під назвою «Polysorbat-80» (назва за Європейською Фармакопеею, Фармакопеею США), гліцерин, відомий під офіційною назвою «Glycerol» (за Європейською Фармакопеею), «Glycerin» (за Фармакопеею США). Усі наведені ДР є офіційно зареєстрованими в «Переліку допоміжних речовин, дозволених до застосування у виробництві ЛЗ», затверджені наказом МОЗ України №8 від 15.01.2003 р. (зі змінами, внесеними наказами МОЗ України №391 від 04.08.2004 р., №314 від 21.06.2004 р.)⁹.

Державна Фармакопея України (доповнення 3) у загальній фармакопейній статті «МЛЗ для зовнішнього застосування» (*Preparationes molles ad usum dermicum*)⁵ висуває вимоги до основи, стерильності, виробництва, випробування, зберігання, маркування. Основа впливає на стан, відповідну реакцію і перебіг патологічного процесу тієї ділянки шкіри чи слизової оболонки, на яку нанесено ЛЗ. Основа також вступає у складну взаємодію із введеною до її складу ДР, підвищуючи або знижуючи її стабільність, сприяючи або перешкоджаючи її вивільненню і всмоктуванню, підсилюючи чи послаблюючи її фармакологічну дію, та значною мірою впливає на прояв різноманітних побічних ефектів ЛЗ. Аналіз досліджуваної ЛФ «Олеогель із фторафуром та натрію мефенамінатом» показав, що при виготовленні МЛЗ були витримані усі вимоги до складу, консистенції, стериль-

ності тощо, які актуальні в плані чинної Державної Фармакопеї України (доповнення 3). Зокрема, лікарські субстанції подрібнювалися таким способом, щоб вони набували максимальної дисперсності; допоміжні речовини обумовлювали певну концентрацію, брали активну участь у забезпеченні фізико-хімічних та фармакодинамічних особливостей ЛЗ. Результати проведеного дослідження показали, що ЛФ розроблена у відповідності до вимог сучасного законодавства; оптимальною основою для виготовлення стійких композицій із фторафуром і натрію мефенамінатом є склад із гліцерином, до якого входить емульгатор змішаного типу (моногліцерид дистильований та твін-80) у концентрації до 3%.

При розробці МЛЗ особливу увагу слід звернути на вибір і обґрунтування інших ключових ДР, які можуть змінювати хімічні, фізико-хімічні, біологічні властивості як ДР, так і готової ЛФ. Відповідно до настанови 42-3.1;2004, такими ключовими допоміжними компонентами у МЛЗ є: антимікробні консерванти, антиоксиданти, інші речовини, включаючи поверхнево-активні речовини (ПАВ), розчинники, комплексоутворювачі, речовини, що підвищують проникність, модифікатори вивільнення тощо^{8,9}.

До складу пропису вводився за необхідності димексид (10%) – ЛЗ групи M02A «Нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування», підгрупи M02A X03 «Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат. Засоби, що застосовуються місцево при болю в суглобах і м'язах», «Диметилсульфоксид», що проявляє специфічні ефекти: протизапальний, знеболюючий, антисептичний, фібринолітичний. Димексид посилює проникнення через непошкоджену шкіру та слизові оболонки ЛЗ (має транспортуючу здатність)⁶. Для зменшення в'язкості авторами-розробниками пропису припускалось збільшення вмісту димексиду до 15–20% без суттєвих втрат апікаційних та сорбційних властивостей. Введення димексиду до складу пропису не є обов'язковим. Цей технологічний аспект є актуальним на даний час, оскільки як препарат даний ЛЗ не зареєстрований (знятий із реєстрації), що спрощує технологію виготовлення вказаного екстемпорального пропису та дозволяє вільно проводити його виготовлення в умовах аптеки згідно чинного законодавства, хоча погіршує біотрансформаційні та фармакотерапевтичні ефекти запропонованого олеогелю. Димексид вводився в якості допоміжної речовини для поліпшення дисперсності ДР в гетерогенних системах. При

цьому він прискорював та збільшував абсорбцію за рахунок поліпшення розчинності ДР.

Фармакопейною вимогою до МЛЗ є сталість реологічних характеристик у процесі виробництва, зберігання та використання, оскільки вони відображають як лікувальні, так і споживчі властивості ЛЗ, хоча фармакопея не ставить конкретних вимог до реологічних параметрів⁵. При вивченні реологічних властивостей слід враховувати взаємний вплив як складових компонентів, що зумовлюють консистенцію МЛЗ, так і зовнішніх чинників (температура, спосіб і тривалість обробки дисперсної системи, умов і часу зберігання, транспортування тощо), що впливають на консистенцію готового продукту.

Результати проведених досліджень¹⁰ олеогелю довели, що розробленій композиції мазі типу олеогель притаманні добрі реологічні властивості. Застосування у складі МЛЗ лікарських і допоміжних речовин із різними фізико-хімічними властивостями вимагає проведення різних технологічних прийомів (розчинення, диспергування, гомогенізація тощо), які необхідно враховувати при їх виробництві. Спосіб приготування – порядок змішування компонентів, спосіб введення активно діючих та допоміжних речовин в основу впливає і на ефективність МЛЗ. Якість та ефективність олеогелів спрямованої дії залежать не лише від властивостей складових компонентів, але й від ретельного виконання фахівцями правил технології у відповідності до чинних міжнародних стандартів (правил GMP) та національних стандартів (Належні правила та контроль якості) з виготовлення МЛЗ^{1,8}. Зокрема, виготовлення олеогелю в стерильних умовах в аптеках проводилось з урахуванням рекомендацій щодо розробки Національної моделі стандартів належної аптечної практики (Наказ МОЗ України від

3.08.2005 р. №391), які включають вимоги до всіх аспектів аптечного виготовлення та інструкції щодо правил технології стерильних та асептичних ЛЗ. Зазначимо, що технологічні аспекти виготовлення в повному обсязі описані в депонованому рукописі¹⁰. Зокрема, посуд, лікарські речовини (окрім фторафуру – лабільний) та допоміжні речовини (окрім консерванту) згідно загальних вимог Державної Фармакопеї України (доповнення З) стерилізували при температурі 120°C протягом 2 год. Окремо на водяній лазні сплавляли моногліцерид дистильований та твін-80. Цей сплав поступово змішували з аналогічною порцією підігрітого гліцерину в нагрітій ступці. До напівохолодженої суміші частинами додавали раніше виготовлений розчин димексиду (за необхідності) з фторафуром та натрію мефенаміном і гліцерин, який залишився, до 100,0, ретельно диспергуючи. Отриману суміш остаточно гомогенізували, розфасовували у флакони по 50,0, закупорювали стандартними гумовими корками «під обкатку» за вимогами належних стандартів якості. Ці параметри відповідають сучасним вимогам до технології МЛЗ.

Якість олеогелю оцінювали за фармакотехнологічними показниками, викладеними у фармакопейній статті «Мазі» та в інших нормативних документах (інструкціях), де передбачаються види контролю, допустимі відхилення у загальній масі МЛЗ та інгредієнтів, що входять до їх складу, а також терміни зберігання й придатності. Зокрема, при ФР МЛЗ було доведено, що склад ЛЗ і пропонувана технологія забезпечують однорідність розподілу діючих і (за необхідності) допоміжних речовин; визначені мікробіологічні характеристики ЛФ, доведено оптимальну форму упакування.

Висновки:

1. На основі проведення оцінки існуючого пропису олеогелю з фторафуром і натрію мефенаміну, запропонованого *Л.В. Келінім, Е.В. Тарасовою* та співавт. (1995) для практичного використання в стоматологічній практиці, встановлено, що м'який лікарський засіб виготовлено згідно вимог чинного законодавства щодо стандартизації, сертифікації сучасних ліків; складові олеогелю відповідають показникам якості, ефективності, безпечності; склад олеогелю цільового призначення обумовлює можливості його екстемпорального виготовлення в аптеці; при три-

валому зберіганні не змінює своїх сорбційних та аплікаційних властивостей згідно його клінічним цілям та вимогам.

2. Підтверджено, що за рахунок вибору оптимальної мазевої основи з урахуванням цілі призначення олеогелю, можна значно покращити терапевтичний ефект лікарського засобу, який залежить від ступеня вивільнення та всмоктування через шкіру та слизові оболонки діючих речовин. Отож, корелюючи різні поєднання допоміжних речовин, можна регулювати силу та тривалість терапевтичного впливу мазі, біодоступність лікарських речо-

- вин; впливати на накопичення у тканинах і на процес елімінації.
3. Встановлено, що досліджувана нами лікова форма повністю відповідає умовам фармацевтичної розробки, має певний рі-

вень доказових досліджень з якості та ефективності, відповідає сучасним вимогам стандартизації та сертифікації лікарських засобів.

Література:

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: Морион, 2007. – 240 с.
2. Білоус С.Б. Актуальні питання фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування / С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №2. – С.17-27.
3. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки. Методичні рекомендації. / За ред. О.І. Тихонова, Т.І. Ярних. – К.: МОЗ України, 2005. – 77 с.
4. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки. Методичні рекомендації. / За ред. О.І. Тихонова, Т.І. Ярних. – К., 2005. – 98 с.
5. Державна Фармакопея України. 1-е вид. Доповнення 3. – Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
6. Компендиум 2005/2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко Ю.А.П. Викторова. – К.: Морион, 2006. – 1200 с.
7. Конструювання лікарських систем багатоспрямованої дії у вигляді мазей для лікування інфікованих ран / І.М. Перцев, Б.М. Даценко, В.Г. Гунько [та інш.] // Вісник фармації. – 1994. – №1-2. – С. 91-95.
8. Левашова И.Г. Надлежащие практики в фармации. Учебник. / И.Г. Левашова, А.Н. Мурашко, Ю.В. Подпруджников. – К.: Морион, 2006. – 256 с.
9. О перспективах разработки экстенпоральной мази (типа олеогель) целевого назначения. Оптимизация состава и технологии олеогеля с фторафуром и натрия мекфенамином. Сообщение 1. / Л.В. Келин, Э.В. Тарасова, Е.И. Рязанова [и др.]; Деп. №851-Укр95. – Львов, 1994. – 13 с.
10. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних мовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів. Наказ МОЗ України від 15.01.2003 р. №8. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show>
11. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. У 2 т. Т. 2 / І.М. Перцев, І.А. Зупанець, Л.Д. Шевченко [та інш.]; За ред. І.М. Перцева. – Х.: Вид-во НФАУ, 1999. – С.223-285.

УДК 615:545.014.2.002

ОЦЕНКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ МАЗИ (ТИПА ОЛЕОГЕЛЬ) ЦЕЛЕВОГО НАЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ С ФТОРАФУРОМ И НАТРИЯ МЕФЕНАМИНАТОМ

В.М. Горыцкий

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Резюме: Проведена оценка состава и технологии экстенпоральной мази (типа олеогель) целевого назначения с фторафуром и натрия мекфенамином на соответствие олеогеля современным подходам к стандартизации и сертификации лекарственных средств.

Ключевые слова: олеогель, мазь, воспаление, фторафур, натрия мекфенаминат, стоматологическая практика.

UDC 615:545.014.2.002

EVALUATION OF TECHNOLOGY OF EXTEMPORANEOUS OINTMENT (OLEOGEL TYPE) FOR TARGET DENTAL PRACTICE WITH FTORAFUR AND SODIUM MEFENAMINAT

V.M. Gorytsky

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Summary: The evaluation of composition and technology of extemporaneous ointment (oleogel type) for target dental practice with ftorafur and sodium mекfenaminat have been conducted. The conformity of oleogel parameters for modern approaches to pharmaceutical preparations standardization and certification was investigated.

Keywords: oleogel, ointment, inflammation, ftorafur, sodium mекfenaminat, dental practice.

Надійшла до редакції 2.02.2012 р.

ISSN 2070-3112

«Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація»

2011, №3-4