

А.И. Тихонов, В.В. Михайленко

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РЯДА НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ
НА ОСМОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМБИНИРОВАННОГО ГЕЛЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ДЕЙСТВИЯ**

Национальный фармацевтический университет

Ключові слова: осмос, неводні розчинники, гель.**Ключевые слова:** осмос, неводные растворители, гель.**Key words:** osmos, non-water dissolutions, gel.

Вивчені осмотичні властивості розробленої основи гелю з різними гідрофільними неводними розчинниками. На підставі даних досліджень вибрані оптимальні: гліцерин і пропиленгликоль у співвідношенні 5:10. Даний склад має помірну осмотичну активність.

Изучены осмотические свойства разработанной основы геля с различными неводными гидрофильными растворителями. На основании данных исследований выбраны оптимальные: глицерин и пропиленгликоль в соотношении 5:10. Данный состав обладает умеренной осмотической активностью.

There were learned osmotic qualities of worked out base with the different non-water hydrophilic solvents. On the reason of this researches there were choose optimal correlation (five to ten) of glycerin and propylenglycole. Such composition has a moderate osmotic activity.

В настоящее время заболевания суставов являются наиболее распространенными во всем мире, т.к. сустав является сложным биологическим элементом, который выполняет большую физическую нагрузку. Данные заболевания имеют хроническое течение и очень часто приводят к временной или стойкой потере трудоспособности, что представляет собой огромную социальную проблему. Поэтому большое внимание уделяют разработке препаратов, обладающих обезболивающим эффектом и восстанавливающих суставы.

Перспективной формой выпуска является гелеобразная. При контакте гидрогелей с кожными покровами возникает осмотическое давление, которое обеспечивает с одной стороны дегидратационное влияние разработанного препарата на область воспаления и близлежащие ткани, а с другой - пенетрацию в них гидрофильных растворителей с лекарственными веществами что, соответственно, приводит к уменьшению отека.

Таким образом, видно, что осмотическая активность является причиной введения в разрабатываемый гель неводных растворителей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – изучить осмотические свойства экспериментальных основ с различными неводными растворителями с помощью метода диализа.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осмотическую активность гелей изучали в опытах *in vitro* при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ методом диализа через полупроницаемую мембрану. К нижнему отверстию внутреннего цилиндра диализационной камеры прикрепляли полупроницаемую мембрану (инертный пористый целлюлозный материал). Навеску образца геля (10,0 г) равномерным слоем наносили на поверхность полупроницаемой мембраны, площадь которой при диаметре цилиндра 50 мм составляла приблизительно 2000 мм². Внутренний цилиндр вместе с образцом помещали в диализационную камеру, в которую заранее наливали определенное количество воды очищенной. Измерение массы внутренних цилиндров проводили через каждые 60 минут до установления постоянной массы взвешивая на весах, предварительно высушив его с наружной сто-

роны. Периодически объем воды очищенной в диализационной камере доводили до первоначального уровня. По разности массы между двумя взвешиваниями определяли количество поглощенной жидкости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было изучено влияние широко применяемых в фармации при разработке мягких лекарственных форм следующих неводных растворителей: ПЭО-400, пропиленгликоль и глицерин [1,5,7,8,9].

Как видно из *рис. 1-3*, введение к разработанной гелевой основе данных веществ в количестве от 10 до 40% повысило дегидратирующую способность гелевой основы.

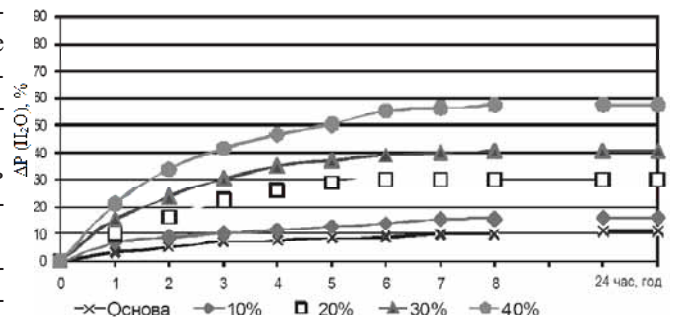


Рис. 1. Осмотические свойства экспериментальных образцов в зависимости от концентрации ПЭО-400.

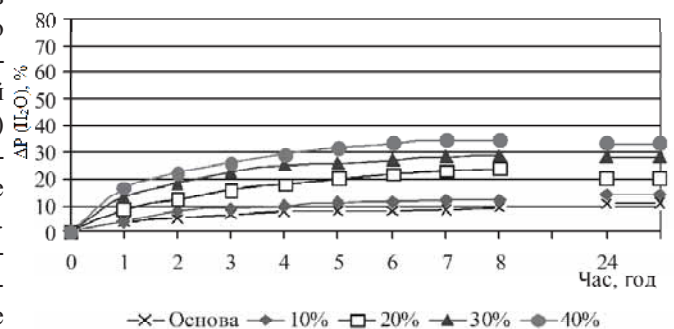


Рис. 2. Осмотические свойства экспериментальных образцов в зависимости от концентрации глицерина.



Наибольшую активность имели гелевые основы, которые содержали ПЕО-400, наименьшую - пропиленгликоль. Гели с глицерином занимали промежуточное положение.

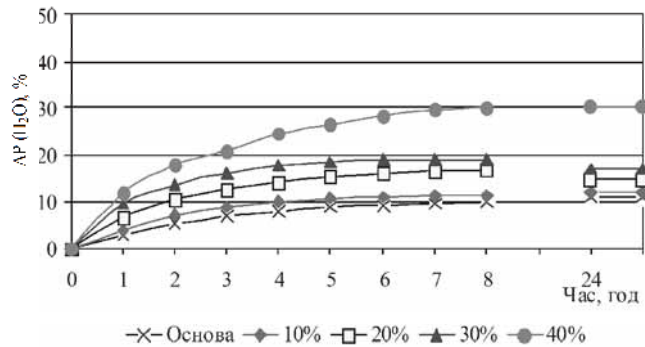


Рис. 3. Осмотические свойства экспериментальных образцов в зависимости от концентрации пропиленгликоля.

Осмотическая активность экспериментальных образцов через 8 часов (рис. 4) с включением неводных растворителей свидетельствует о неопровержимом преимуществе ПЕО-400 как дегидратирующего компонента. Соответственно, наблюдается увеличение поглощения воды наблюдается с повышением концентрации ПЕО-400 в составе гелевой основы. Так, если составы с пропиленгликолем и глицерином были осмотически активны около 5 часов, то в основе с ПЕО-400 адсорбция жидкости более продолжительная - 7-8 и более часов. Это можно объяснить тем, что в ПЭО-400 наиболее выражена склонность к межмолекулярному взаимодействию с водой. Поэтому применение его при разработке нашего препарата не является оправданным.

Следует отметить, что при введении глицерина и пропиленгликоля в состав гелевой основы после завершения фазы активного осмоса наступает фаза "обратного осмоса". Данные неводные растворители способны к пинетрирующему эффекту, который позволяет их молекулам проходить в водную среду через мембрану.

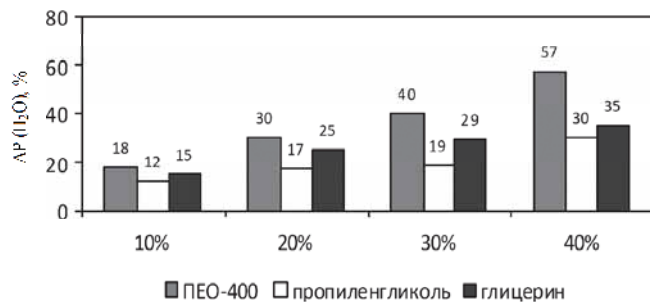


Рис. 4 Осмотическая активность модельной гелевой основы через 8 часов в зависимости от концентрации исследуемых неводных растворителей.

При этом они создают в воде собственное осмотическое давление, которое препятствует абсорбции неводных растворителей, чем и можно объяснить непродолжительность их осмотического действия. Причем, поглощение воды глицерином и пропиленгликолем за 8 часов составляет 50 и 60 % соответственно поглощению воды ПЕО-400.

Используя эти свойства, видно что глицерин и пропиленгликоль позволяют создавать гелевые основы с про-

должительным, но более мягким дегидратирующим эффектом в сравнении с ПЭО-400.

Полученные результаты свидетельствуют, что гелевые основы, которые содержат осмотически активные неводные растворители, имеют выраженную осмотическую активность на протяжении более 8 часов. Эту активность можно регулировать изменением соотношения глицерина и пропиленгликоля и их общей концентрации.

В связи с разработкой лекарственного препарата для лечения ревматических заболеваний суставов нами были выбраны пропиленгликоль и глицерин, как вещества с умеренными осмотическими свойствами в общей концентрации 15 % (см. рис. 5).

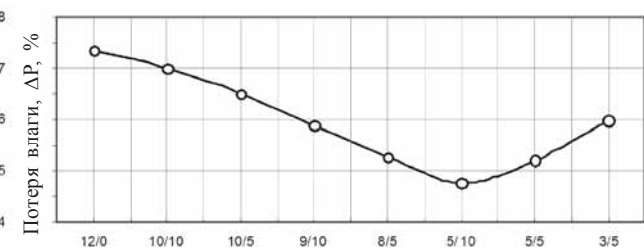


Рис. 5. Зависимость абсорбции жидкости от количества глицерина:пропиленгликоля.

Считается, что умеренная осмотическая активность препаратов противовоспалительного действия оказывает содействие дегидратации в зоне воспаления, которое приводит к уменьшению отека и ускоряет обменные процессы в тканях, а высокая осмотическая активность необходима преимущественно в препаратах для лечения гнойных ран, инфицированных ожогов и других заболеваний, характеризующихся наличием экссудативных выделений.

График на рис. 5 показывает, что увеличение глицерина приводит к небольшому увеличению осмотической активности. В связи с наличием средней осмотической активности нами было выбрано соотношение 5:10 глицерина к пропиленгликолю соответственно.

Также необходимо отметить, что данная основа показала хорошие потребительские свойства: хорошо наносилась на кожу, не оставляя ощущения липкости и жирности.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных исследований был разработан препарат на двух неводных растворителях: глицерине и пропиленгликоле в общем количестве 15% в соотношении 5:10% соответственно.

2. Предложенный состав геля оказывает умеренное осмотическое действие, что является необходимым условием для препарата, предназначенного для лечения ревматических заболеваний суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладух С.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками рослин вільха: Дис. ... док. фармац. наук: 15.00.01. – Х., 2004. – 259 с.
2. Дмитриевский Д.И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свой-



ствами на основе водорастворимых полимеров: Дис... д-ра фармац. наук: 15.00.01. – Х., 1985. – 400 с.

3. Значение осмотических свойств масел при их использовании в медицинской практике. / И.М. Перцев, Н.Н. Беркало, С.А. Гуторов, В.В. Постольник // Вісник фармації. – 2002. – №2 (30). – С. 7.

4. Котвицька А.А. Розробка складу та технології емульсії анальбену для лікування запальних захворювань суглобів: Дис. канд. фармац. наук: 15.00.01. – Х., 2002. – 122 с.

5. Козир Г.Р., Тихонов О.І., Живота Н.В. Вивчення осмотичних властивостей гелів на основі карбополу // Зб. тез доп. всеукр. наук. – практичної конф. “Фармація ХХІ століття”. – Х.: Вид-во НФаУ “Золоті сторінки”. – 2002. – С.46-47.

6. Орловецька Н.Ф. Гідрофільні неводні розчинники у технології масел // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: Тези доп. ІІІ Міжнар. наук.-практ. конф. – Ч. I. – Х.: Вид-во НФаУ. – 2003. – С. 228.

7. Осмотически активные лекарственные гели для лечения воспалительных процессов / И.М. Перцев, Б.М. Даценко, Д.И. Дмитриевский и др. // Технологические аспекты создания лекарственных форм: Науч. тр. – М., 1986. –Т. 24. – С. 94-98.

8. Проблема створення осмотично активних лікарських систем для зовнішнього використання / В.Г. Гунько, І.М. Перцев, Б.М. Даценко, С.Г. Белов // Фармац. журн. –1991.-№3.- С. 62-67.

9. Рубан О.А., Гладух С.В. Вивчення впливу неводних розчинників на осмотичні властивості мазі глюкокортикозу // Вісник фармації. – 2006. – №4 (48). – С. 50-52.

Сведения об авторах: Тихонов А. И., академик Украинской АН, заслуженный деятель науки и техники Украины, д.фарм.н., заслуженный профессор, зав. кафедрой аптечной технологии и лекарств; Михайленко В.В., ассистент кафедры аптечной технологии и лекарств.

Адрес для переписки: Тихонов Александр Иванович, 61168, г. Харьков, ул. Блюхера,4. НФаУ, кафедра аптечной технологии. Тел.: (0572) 67-91-82; e-mail:atl@ukrfa.kharkov.ua

УДК 615.26:578.81:615.454.1

М.М. Ткач, Л.С. Стрельников, Г.І. Кабачний

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З БАКТЕРІОФАГОМ СТАФІЛОКОКОВИМ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА АКТИВНІСТЬ БАКТЕРІОФАГА СТАФІЛОКОКОВОГО

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: бактеріофаг стафілококовий, м'яка лікарська форма, допоміжні речовини, активність.

Ключевые слова: бактериофаг стафилококковый, мягкая лекарственная форма, вспомогательные вещества, активность.

Keywords: bacteriophage staphylococcus, soft medical form, auxiliary matters, activity.

Експериментально доведено вплив допоміжних речовин, що використовуються у технології м'яких лікарських засобів, на активність бактеріофага стафілококового. Вперше для виміру активності бактеріофага була використана методика дифузії у товщу агару. Експериментально доведено перспективність використання карбополу 934р у якості гелеутворювача для створення нової лікарської форми бактеріофага стафілококового – геля.

Експериментально доказано влияние вспомогательных веществ, которые используются в технологии мягких лекарственных средств, на активность бактериофага стафилококкового. Впервые для измерения активности бактериофага была использована методика диффузии в агар. Экспериментально доказана перспективность использования карбополу 934р в качестве гелеобразователя для создания новой лекарственной формы бактериофага стафилококкового – геля.

Influence of auxiliary matters on activity of bacteriophage staphylococcus experimentally are well-proven which use in the production of soft medical form. First for measuring of activity of bacteriophage staphylococcus was used the method of diffusion in the layer of agar. Perspective of the use of carbopol 934р is experimentally well-proven for creation of new medical form of bacteriophage staphylococcus – gel.

Допоміжні речовини, що використовуються у виробництві м'яких готових лікарських засобів, є одним з фармацевтичних факторів, що впливають на фармакотерапевтичну дію лікарських речовин. Наявність допоміжних речовин у лікарській формі, їх природа і кількість, здатні змінювати (підвищити або знизити) фармакологічний ефект препарату, змінити умови і термін його зберігання.

Тому, при створенні будь-якої лікарської композиції, потрібно враховувати характер взаємодії між допоміжними і лікарськими речовинами, який може бути різним і залежить від наявності активних груп, розміру, форми і розгалуженості молекул, спроможності до міжмолекулярної асоціації, значення гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) та інших характеристик [1].

Речовини, що використовуються у якості допоміжних, складають велику групу речовин природного, напівсинтетичного, синтетичного походжень і згідно Державній фармакопеї України класифікуються як м'які основи-носії, речовини, що підвищують температуру плавлення, гідро-

фобні і гідрофільні розчинники, емульгатори першого і другого роду, гелеутворювачі, антимікробні консерванти, антиоксиданти, солубілізатори, стабілізатори. Деякі речовини можуть виконувати декілька вищезазначених функцій, а також входить до складу у якості пом'якшуючих та зволожуючих добавок, пенетраторів та ін. [2].

Останнім часом почали широко використовуватись у якості допоміжних, речовини зі специфічними властивостями, які раніше не використовувались у технології м'яких лікарських форм, наприклад, речовини, що впливають на проникність клітинних мембран (поліетиленоксид (ПЕО)), що прискорюють всмоктуваність діючих агентів крізь шкіру (диметилсульфоксид (ДМСО)), що пролонгують дію (полівіпіролідон (ПВП), полівініловий спирт (ПВС)). Окремі речовини можуть використовуватись самостійно, у якості лікарських засобів, наприклад, ДМСО та ін. Так, добавка пропіленгліколю до гелю карбополу, майже не змінює його структурну в'язкість, але значно підвищує ступінь вивільнення лікарських субстанцій.

Одним із основних напрямків кафедри біотехнології