

Н.П. Половко¹, О.Г. Башура¹, А.О. Яремчук²

Обґрунтування технології антимікотичних гелів

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна,²ВАТ «Фармтехнологія», м. Мінськ, Білорусь

Ключові слова: технологія гелів, антимікотичні препарати.

Ключевые слова: технология гелей, антимикотические препараты.

Key words: technology of gels, antimicrotocs preparations.

Проведені дослідження дозволили обґрунтувати промислову технологію антимікотичних гелів з клотримазолом, кетоконазолом і біфоназолом на основі карбомеру й гідрофільних неводних розчинників, скласти технологічну й апаратурну схеми, адаптувати її до виробничих умов і розробити технологічний промисловий регламент.

Проведенные экспериментальные исследования позволили обосновать промышленную технологию антимикотических гелей с клотримазолом, кетоконазолом и бифоназолом на основе карбомера и гидрофильных неводных растворителей, составить технологическую и апаратурную схемы, адаптировать ее к производственным условиям и разработать технологический промышленный регламент.

The conducted of experimental researches allowed to ground industrial technology of antimicrotocs gels with clotrimazol, ketokonazol and bifonazol based on carbopol and hydrophilic non-aqueous solvents, to make technological and apparatus charts, adapt it to the production terms and develop technological industrial regulation.

Поширеність грибкових уражень шкіри, пов'язана насамперед зі зниженням імунітету, неконтрольованим вживанням антибіотиків, антибактеріальних та інших лікарських препаратів, стресами, незбалансованим харчуванням, зумовлює актуальність розробки нових препаратів, пошуку перспективних протигрибкових субстанцій, оптимізації складу існуючих лікарських засобів, насамперед, за рахунок вибору оптимальної основи [1,3,6].

Нині все більшою популярністю серед м'яких лікарських форм користуються гелі, оскільки вони мають цілий ряд переваг у порівнянні з жировими й емульсійними основами МЛФ. Вони легко наносяться і всмоктуються шкірою, не залишають на ній жирного блиску, повніше й рівномірніше вивільнюють лікарські речовини, виявляють охолоджуючий, зволожуючий і пом'якшуючий ефекти, економічно доступні та ін. [1,2]. Найбільш поширеними і, відповідно, вивченими є гідрогелі на основі похідних поліакрилової кислоти [1,2,7]. Однак їх використання обмежує можливість створення ряду препаратів з гідрофобними лікарськими субстанціями у формі гелів. У зв'язку з цим, актуальним є дослідження з розробки і впровадження у виробництво антимікотичних гелів на основі гідрофільних неводних розчинників (ГНР).

Мета роботи

Обґрунтування оптимальних умов виробництва безводних антимікотичних гелів з похідними імідазолу – клотримазолом, кетоконазолом, біфоназолом на основі карбомеру і ГНР.

Матеріали і методи дослідження

Гелева основа розроблених антимікотичних засобів містить карбомер 980, 96% етиловий спирт, гліцерин, пропіленгліколь і ПЕО-400. Технологія антимікотичних гелів відпрацьована в умовах лабораторії заводу й розроблена, насамперед, з урахуванням властивостей компонентів, що входять до складу препаратів і властивостей гелю, як дисперсної системи. Передусім обрано

оптимальний розчинник для лікарських субстанцій, дисперсійне середовище для отримання гелю карбомеру 980 і визначено послідовність введення допоміжних речовин у склад гелю. Характерною особливістю розроблених препаратів є, по-перше, те, що спочатку готуються дисперсії карбомеру в етиловому спирті, а далі вводяться інші неводні розчинники, а по-друге, те, що в складі гелів не використовувались нейтралізуючі агенти, основним фактором впливу на реологічні властивості гелю було оптимальне співвідношення різних за природою неводних розчинників [3–5].

При вивченні властивостей безводних гелів відзначено, що спиртові дисперсії легко змішуються з обраними неводними розчинниками. Дослідження впливу природи й концентрації неводних розчинників на показники в'язкості гелів визначили послідовність введення ГНР до спиртової дисперсії та інтенсивність гомогенізації. При цьому враховано той факт, що оптимальним розчинником лікарських субстанцій є пропіленгліколь, а максимальне підвищення в'язкості спиртових гелів спостерігається при введенні ПЕО-400 і гліцерину. Виходячи з наведеного, раціонально готувати спиртову дисперсію карбомеру; розчин кетоконазолу, клотримазолу чи біфоназолу у пропіленгліколі, а далі до спиртової дисперсії карбомеру послідовно додавати ГНР з урахуванням їх впливу на властивості гелів.

Результати та їх обговорення

Експериментально визначено, що структурна в'язкість спиртової дисперсії вище, ніж в'язкість водної дисперсії карбомеру 980, але вона недостатньо висока, щоб ускладнювати процес набухання карбомеру, що характерно для висококонцентрованих дисперсій карбомеру. Крім того, відзначено, що набухання карбомеру з ГНР відбувається значно швидше, ніж у воді, що, ймовірно, зумовлено підвищеною здатністю розчинників проникати у порожнини полімеру. Швидкість і ефективність набухання карбомеру у розчинниках можна прискорити при нагріванні до температури близько 50°C [2]. Однак

підвищувати температуру для прискорення утворення спиртової дисперсії карбомеру не рекомендується, оскільки нагрівання системи, у якій знаходиться 96% етанол, вище 35°C призводить до його випаровування, що може вплинути на якість препарату й концентрацію парів етанолу 96% у повітрі робочої зони. Під час приготування гелю (при змішуванні спиртової дисперсії карбомеру з ГНР і пропіленгліколевим розчином ЛР) масу в реакторі необхідно перемішувати у вакуумі рамною і лопасною мішалками при малих частотах обертання для запобігання утворення газової емульсії.

Враховуючи, що до складу антимікотичних препаратів входить легколетючий органічний розчинник (96% етиловий спирт), для визначення параметрів технологічного процесу доцільним було проведення дослідження щодо випаровування 96% етанолу з гелю, залежно від часу.

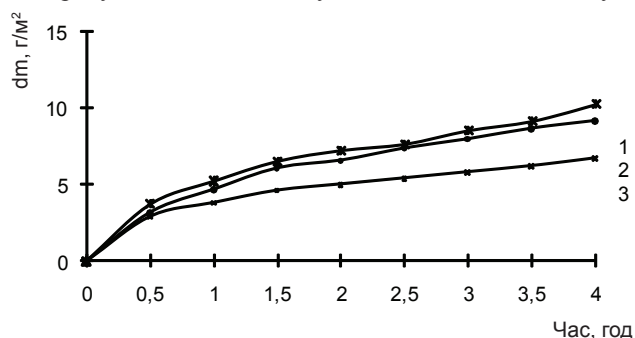


Рис. 1. Кінетика втрати маси антимікотичними гелями у розрахунку на 1 м² поверхні випаровування за температури 20°C, де : 1 – гель біфоназолу, 2 – клотримазолу, 3 – кетоконазолу.

Як свідчать результати, наведені на рис. 1, випаровування 96% етилового спирту з поверхні гелю виявляється достатньо високим, що може негативно впливати на якість розроблених препаратів і призвести до зміни їх властивостей. По-перше, внаслідок випаровування етанолу буде змінюватись склад препаратів, які при цьому можуть не відповідати вимогам АНД за розділом «Кількісне визначення». По-друге, випаровування етанолу може призвести до підвищення в'язкості гелів, внаслідок чого вони не будуть відповідати вимогам АНД за розділом «Опис». Наслідком зміни складу препаратів може бути зниження швидкості вивільнення ЛР і втрати ефективності їх дії. Тому на всіх стадіях технологічного процесу виготовлення гелів необхідно проводити за-

ходи щодо зменшення випаровування 96% етанолу. У ході технологічного процесу цього можна досягти при виготовленні гелю у герметично закритих реакторах; необхідно до мінімуму звести зберігання його в реакторі при відкритому люку, у переміщуваних ємностях і проміжних збірниках, у бункері тубонаповнюючої машини; вивантажувати гель з реактора бажано під тиском (0,07–0,1) мПа, що забезпечить скорочення контакту з відкритим повітрям під час цієї операції. Для скорочення часу контакту гелю з повітрям під час його перебування у негерметично зачиненому бункері тубонаповнюючого автомату необхідно забезпечити максимальну продуктивність фасування гелю. Для безпеки ведення технологічного процесу слід застосовувати піддони на випадок розливу етанолу й мати в цеху відповідні засоби пожежогашіння. Технологічний процес необхідно вести при ввімкненій приточно-витяжній вентиляції.

Виготовлення антимікотичних гелів на основі гідрофільних неводних розчинників передбачає наступні технологічні процеси:

- диспергування карбомеру у 96% етиловому спирті;
- приготування розчину – лікарських субстанцій у пропіленгліколі;
- введення до спиртової дисперсії карбомеру послідовно неводних розчинників: ПЕО-400, гліцерину, частини пропіленгліколю;
- введення до гелевої основи розчину лікарської субстанції в пропіленгліколі;
- дозування гелю у туби й упаковка препарату у вторинний пакувальний матеріал.

Результати експериментальних досліджень дали змогу побудувати технологічну послідовність процесів, їх використано також при обґрунтуванні окремих розділів технологічного промислового регламенту виробництва антимікотичних гелів з клотримазолом, кетоконазолом і біфоназолом.

Висновки

Визначено послідовність і основні параметри технологічного процесу виробництва безводних антимікотичних гелів на основі карбомеру й гідрофільних неводних розчинників.

В умовах ВАТ «Фармтехнологія» розроблено й апробовано промислову технологію гелів «Клотримазол 1%», «Незоран», що містить 2% кетоконазолу, і «Мікоцид» з 1% біфоназолу.

Література

1. Ляпунов Н.А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами / Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. // Фармаком. – 2001. – №2. – С. 52–61.
2. Воловик Н.В. Розробка і стандартизація протизапальних препаратів у формі гелів: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01. / Воловик Н.В. – Харків, 2008. – 174 с.
3. Половко Н.П. Дослідження з розробки складу протигрибкових гелів / Н.П. Половко, А.О. Яремчук, О.П. Стрілець // Запорозький медичний журнал. – 2009. – Т. 15, №6. – С. 120–124.
4. Половко Н.П. Вплив розчинників та карбомерів на властивості безводних гелів / Н.П. Половко, О.Г. Башура // Вісник фармації. – 2009. – №4 (60). – С. 39–41.
5. Половко Н.П. Реологічні дослідження спиртових гелів поліакрилової кислоти / Н.П. Половко // Запорозький медичний журнал. – 2009. – Т. 13, №4. – С. 103–105.
6. Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев – М., 2003. – С. 186–189.
7. Schulz D.N. Polymers as Rheology Modifiers / Schulz D.N., Glass J.E. – Washington DC: American Chemical Society, 2003. – 345 p.

Відомості про авторів:

Башура О.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. косметології та ароматології НФаУ.

Половко Н.П., к. фарм. н., доцент каф. косметології і ароматології НФаУ.

Яремчук А.О., технолог ВАТ «Фармтехнологія», м. Мінськ.

Адреса для листування:

Башура Олександр Геннадійович. 61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67 87 75. E-mail: cosmetology@ukrfa.ru