

## **ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМУ НА ТЕХНОЛОГІЮ МАЗІ**

**Ключові слова:** активний фармацевтичний інгредієнт, м'які лікарські засоби, терапевтична ефективність, фармацевтичні фактори, температурний режим

Основним завданням у разі створення нового лікарського засобу (ЛЗ) в сучасній технології ліків є максимальне підвищення терапевтичної ефективності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і зниження до мінімуму їхньої можливої побічної дії на організм.

На сьогодні відомо 5 основних фармацевтичних факторів, від яких залежить ефективність ЛЗ. Це хімічна модифікація АФІ (її обов'язково враховують під час розроблення нового ЛЗ, оскільки саме вона зумовлює кінетику його вивільнення і всмоктування); фізико-хімічний стан (форма кристала, розміри частинок, наявність або відсутність заряду на їхній поверхні), що значною мірою впливає на біологічну активність ЛЗ і допоміжні речовини, їх кількість, природа, що можуть підсилювати / знижувати дію АФІ, змінювати їх характер під впливом різних чинників (комплексоутворення, молекулярні реакції). Допоміжні речовини мають відповідати основній вимозі – розкривати всю гамму фармакологічних властивостей ЛЗ, тим самим забезпечивши оптимальну дію АФІ. Оптимальної активності лікарської речовини досягають тільки призначенням його в раціональній, науково обґрунтованій лікарській формі (ЛФ). Останнім фармацевтичним фактором є фармацевтична технологія ЛЗ, оскільки терапевтична ефективність ЛЗ прямо залежить від способу його отримання, який визначає стабільність препарату, швидкість його вивільнення, ЛФ та інтенсивність всмоктування [1, 2, 6].

Фармацевтична технологія багато в чому зумовлює якість ЛЗ, в тому числі його терапевтичну ефективність. Спосіб отримання препарату також визначає його стабільність, швидкість вивільнення АФІ з лікарської форми, інтенсивність його всмоктування тощо. До основних технологічних операцій відносять подрібнення, просіювання, розчинення (суспендування), фільтрування тощо [3].

Під час вибору методу приготування емульсій необхідно враховувати можливість утворення комплексів між АФІ і їх носіями, що з користю може бути використано для посилення дії АФІ у мазі.

Одним із основних фармацевтичних факторів, що впливає на технологію ЛЗ, є температурний режим. З метою визначення оптимальної технології виготовлення мазі було досліджено такі методи отримання емульсій: гарячий/гарячий, гарячий/гарячий/холодний, гарячий/холодний [5].

Стандартним способом одержання емульсій вважають метод гарячий/гарячий, у разі застосування якого олійну фазу (вазелинове масло з емульгаторами) нагрівають приблизно до 75 °С, повністю розплавляють її і об'єднують з водною фазою за температури 75 °С.

Під час отримання емульсій методом гарячий/гарячий/холодний в гарячу олійну фазу додають 1/3 водної фази за температури 80 °С і гомогенізують 5 хв, решту водної фази за кімнатної температури додають порціями. Застосування ненагрітої водної фази дає можливість значно скоротити процес охолодження. Однак, при цьому необхідно звертати увагу на додавання водної фази порціями, щоб запобігти швидкому охолодженню, що може призвести до небажаної кристалізації жирових компонентів [6, 3].

У разі застосування методу гарячий/холодний водна дисперсія на момент об'єднання фаз має кімнатну температуру і її додають одночасно в повному обсязі.

## Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження була емульсійна мазь із вмістом клотримазолу. Дисперсний аналіз зразків препарату здійснювали на оптичному мікроскопі Krüss MBL 1200 (Німеччина) із мікрометричною решіткою за збільшення у 150 разів.

Визначення антимікробної активності випробовуваних зразків виконували мікробіологічним методом дифузії в агарі на твердих живильних середовищах, який ґрунтується на здатності зразка препарату пригнічувати ріст мікроорганізмів. Зони пригнічення росту тест-штамів мікроорганізмів випробовуваними зразками порівнювали з діаметрами зон пригнічення росту, які утворює референтний зразок [4].

Як тест-культури використовували музейні штами грибів *Candida utilis* ЛИА 01, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Candida albicans* ATCC 10231 і бактерії *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

В дослідженнях застосовували дози інокуляту  $1 \cdot 10^7$  КУО/мл. Антимікробну активність випробовуваних зразків оцінювали так: діаметр зони затримки росту мікроорганізму <14–15 мм – стійкий штам; 15–18 мм – слабочутливий штам; >18 мм – чутливий.

## Результати дослідження та обговорення

В першу чергу нами вивчена залежність вивільнення клотримазолу від рідини, яку використовували для суспендування (рисунок).

Криві, які характеризують вивільнення клотримазолу залежно від виду допоміжної речовини, з якою суспендували АФІ, майже однакові. Таким чином, дослідження щодо обґрунтування вивільнення АФІ показали відсутність суттєвої різниці в вивільненні клотримазолу залежно від виду рідини для суспендування. Динаміка вивільнення АФІ не зменшується протягом усього періоду досліду (8 год). Це можна пояснити присутністю у складі мазі гідрофільних неводних розчинників – пропіленгліколю (ПГ) – та добрим вивільненням із маzewої основи.

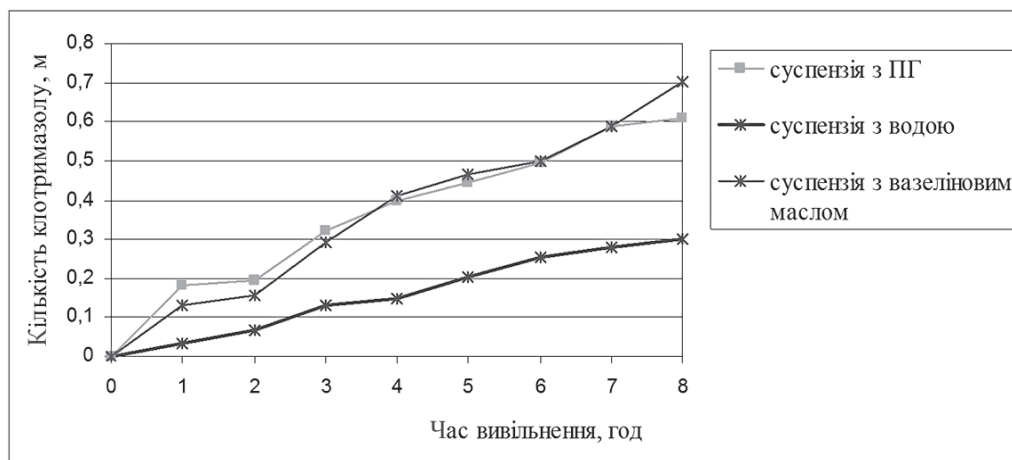


Рис. Вивільнення клотримазолу залежно від використаної для суспендування рідини

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення залежність розміру частинок від способу одержання мазі. Для цього клотримазол суспендували з маслом вазеліновим і додавали до сплаву основи. Результати досліджень наведено в табл. 1.

## Розмір частинок клотримазолу у модельних зразках

Метод	Діаметр частинок, мкм		
	75–80	80–90	90–120
	Вміст частинок, %		
Гарячий/гарячий	30	50	20
Гарячий/гарячий/холодний	90	10	0
Гарячий/холодний	40	60	20

Як впливає з табл. 1, найменший розмір частинок мають АФІ у разі одержання мазі методом гарячий/гарячий/холодний.

Для оцінки вищенаведених результатів вивчали антимікробну активність зразків, виготовлених вищеописаними методами (табл. 2).

## Антимікробна активність зразків, виготовлених різними методами

№ зразка	Мікроорганізми/діаметр зон пригнічення росту тест-штамів (мм)		
	<i>C. utilis</i> (ЛИА 01)	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	<i>St. epidermidis</i> ATCC 12228
1	30,21±0,24	12,59±0,73	10,47±0,52
2	31,56±0,98	13,97±0,25	10,78±0,35
3	30,13±0,64	13,21±0,31	10,32±0,12

П р и м і т к и: кількість вимірів  $n = 5$ ,  $P = 95\%$ ; методи виготовлення: 1 – гарячий/гарячий, 2 – гарячий/гарячий/холодний, 3 – гарячий/холодний.

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що методи одержання мазі істотно впливають на антимікробну активність модельних зразків. Так, значне збільшення зон пригнічення росту тест-культур навколо лунок спостерігали у разі застосування методу гарячий/гарячий/холодний.

**В и с н о в к и**

1. Проведені комплексні дослідження підтверджують вплив фармацевтичних факторів на етапі розроблення ЛЗ для місцевого застосування. Допоміжні речовини, які було введено до складу мазі, сприяють вивільненню АФІ із основ, що є важливим фактором у разі оцінювання терапевтичної ефективності ЛЗ.

2. Проведенні мікробіологічні дослідження підтверджують необхідність врахування впливу технології виготовлення ЛЗ на антимікробну активність.

3. За результатами дисперсійного аналізу та визначення антимікробної активності модельних зразків нами для подальших досліджень обрана мазь, що виготовлена методом гарячий/гарячий/холодний.

**Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Биофармация: Учеб. для фармац. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец и др. Под ред. А. И. Тихонова. – Харьков: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 238 с.

2. Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д., Хоменко В. М. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і

терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За ред. *I. М. Перцева*. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

3. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. Уч. Для студентов высш. учеб. Заведений / Под ред. *И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой*. 2 изд. – М., 2006 – 448 с.

4. *Gupta G. D., Gaud R. S.* Practical Microbiology. 3rd ed. – Pune: Nirali Prakashan, 2004. – P. 40–44.

5. *Sinko P. J.* Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 5th ed. – Lippincott W Philadelphia, 2006. – P. 301–326.

6. *Patrick J. Crowley, Luigi G. Martini.* Excipients for Pharmaceutical Dosage Forms / Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Eds.: *J. Swarbrick, J. C. Boylan*. 3rd ed. – N. Y. : Marcel Dekker Inc., 2002. – P. 1151–1163.

Надійшла до редакції 19.06.2013.

*В. В. Руденко*

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев*

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА НА ТЕХНОЛОГИЮ МАЗИ

**Ключевые слова:** активный фармацевтический ингредиент, мягкие лекарственные средства, терапевтическая эффективность, фармацевтические факторы, температурный режим

### А Н Н О Т А Ц И Я

На сегодняшний день в дерматологической практике всех стран мира для лечения хирургических ран широко применяют мягкие лекарственные средства в форме мази. Это обусловлено следующими преимуществами данной лекарственной формы: относительная простота и безопасность применения, возможность использования как местной, так и резорбтивного действия, обеспечение высокой концентрации действующих веществ в месте нанесения, возможность пролонгированного действия, возможность сочетания в одной форме активных фармацевтических ингредиентов из разных фармакотерапевтических групп. Разработка новых отечественных лекарственных средств именно в форме мази актуальна, поскольку количество дерматологических заболеваний постоянно растет.

Целью данной работы было изучение микробиологической активности образцов эмульсионных мазей с содержанием клотримазола. Проведению этих исследований предшествовало изучение зависимости высвобождения клотримазола из жидкости, которую использовали для суспендирования, и изучение зависимости размера частиц от способа получения мази.

Материалами исследования были образцы эмульсионной мази с содержанием клотримазола, изготовленные тремя различными методами. В работе были использованы микробиологические и фармакотехнологические методы исследования.

В результате проведенного исследования было установлено, что вспомогательные вещества, которые входили в состав мази, способствуют высвобождению

клотримазола из мазовой основы. Как известно, одним из фармацевтических факторов, который непосредственно влияет на терапевтическую эффективность лекарственного средства, является технология его изготовления. Учитывая этот важный фактор, нами были изготовлены модельные образцы мазей по различной технологии и изучена их микробиологическая активность.

Микробиологический анализ показал, что самые большие зоны задержки роста микроорганизмов наблюдали в модельном образце мази, который был изготовлен методом горячий / горячий / холодный.

Таким образом, проведенные комплексные исследования позволяют выбрать для дальнейших исследований образец мази, изготовленный методом горячий / горячий / холодный.

*V. Rudenko*

*P. L. Shupik National Academy of Post-Graduate Education, Kyiv*

## THE INFLUENCE OF TEMPERATURE CONDITION FOR TECHNOLOGY OINTMENT

**Key words:** pharmaceutical active ingredient, soft drugs, therapeutic efficacy, pharmaceutical factors, temperature

### ABSTRACT

Today in dermatological practice all over the world are widely used soft drugs in the form of an ointment. This is due to the following advantages of this formulation: the relative ease and safety of use, ability to use both local and resorptive action, ensuring a high concentration of active ingredients in the application, the possibility of prolonged action, combination in the form of one-pharmaceutical active ingredients from different pharmacological groups. The development of new domestic drug is in the form of topical ointments, as the number of dermatological diseases is constantly increasing.

The aim of this study was to investigate the microbiological activity of samples of emulsion ointments containing clotrimazole. Of these studies preceded the study of the dependence of release of clotrimazole from the liquid which was suspended, and the study of particle size depending on the production method of ointment.

Research materials were samples of emulsion ointment containing clotrimazole, made by three different methods. In the work we used microbiological and pharmacological technological methods.

The study was the establishment of that auxiliaries which were part of the ointment promotes the release of clotrimazole with an ointment base. As is known, one of the pharmaceutical factors that directly affect the therapeutic effectiveness of the drug is the technology for their manufacture. Considering this important factor we have produced pilot models ointments on different technology and studied their microbiological activity.

Microbiological analysis showed that the greatest area of growth retardation organisms we see in the model sample ointment was prepared by hot / hot / cold.

Thus conducted comprehensive studies allow us to select a sample of ointment made by hot / hot / cold for further investigations.

*Електронна адреса для листування з авторами: [xrudenkox@bigmir.net](mailto:xrudenkox@bigmir.net)*