

РОЗРОБЛЕННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ АЛЕРГОЛІК

Ключові слова: дерматит, м'яка лікарська форма, технологія, розробка

Досить важливу роль у патогенезі найпоширеніших захворювань шкіри відіграють збудники грибкових інфекцій. На сьогодні у дерматологічній практиці все частіше зустрічаються прояви грибкових і бактеріально-грибкових інфекцій у хворих різними дерматозами [1].

Важкий перебіг хронічних запальних захворювань шкіри та довготривале лікування їх імуносупресивними препаратами як правило супроводжується приєднанням вторинної інфекції, зокрема грибкової. Приєднання цієї інфекції змінює клінічну картину і характер перебігу дерматозу, що, в свою чергу, заважає його своєчасній діагностиці та призначенню раціонального лікування [2, 3].

Терапію грибкових ускладнень дерматологічних захворювань треба здійснювати як системно, так і місцево. Серед лікарських засобів для місцевого застосування перевага надається, насамперед, комбінованим м'яким лікарським засобам з протизапальною, протиалергійною та протигрибковою дією [4].

Наявний асортимент мазей на фармацевтичному ринку України надає можливість використання для лікування дерматозів з вторинною грибковою інфекцією як протизапальних, так і протигрибкових засобів синтетичного походження. Щодо препаратів природного походження із вказаною комплексною фармакологічною активністю, на сьогодні наявним є лише один лікарський засіб – мазь Фладекс зі вмістом поліфенолів із трави десмодіуму канадського [5].

Саме тому питання розширення асортименту рослинних препаратів для лікування вказаних патологій шкіри є вкрай важливим і актуальним. Нами як діючі речовини у складі м'якої лікарської форми з протизапальною, протиалергійною та протигрибковою дією запропоновано використовувати сухий екстракт кореня солодки (СЕСК) (ТУ 657 РК-00482832-09-96), тербінафіну гідрохлорид (USP 32-NF27) та лавандову олію (ДФУ 1.2).

Метою цієї роботи є розроблення лабораторної технології мазі під умовною назвою «Алерголік».

Матеріали та методи дослідження

Технологічний процес приготування зразків мазі здійснювали відповідно до загальноприйнятих правил приготування мазей з урахуванням природи і фізико-хімічних властивостей лікарських і допоміжних речовин [6].

СЕСК було введено до складу мазі у вигляді водного розчину у співвідношенні 1:5. Тербінафіну гідрохлорид розчиняли у пропіленгліколі під час нагрівання на водяній бані за температури $40,0 \pm 2,0$ °С. Ефірну олію лаванди попередньо розчиняли у розрахованій кількості соєвої олії.

Оскільки дерматози з вторинною грибковою інфекцією перебігають із досить вираженою сухістю шкіри та потребують її постійного зволоження, як носії мазі було розглянуто емульсійні системи.

Мазь готували за такою технологією: у ємність № 1 відважували віск бджолиний та емульгатор № 1 і сплавляли на водяній бані за температури $70,0 \pm 5,0$ °С перемішуючи. До одержаного сплаву додавали розраховану кількість ізопропілміристату та соєвої олії, у якій попередньо розчиняли лавандову олію.

В ємність № 2 вміщували розраховану кількість пропіленгліколю, в якому розчиняли тербінафіну гідрохлорид.

В ємності № 3 у воді очищеній розчиняли СЕСК за кімнатної температури, після чого нагрівали одержаний розчин на водяній бані до температури $70,0 \pm 5,0$ °С.

Далі здійснювали емульгування компонентів до одержання мазеподібної консистенції та охолоджували мазь.

Визначення однорідності зразків мазі, приготовлених за наведеною технологією, виконували за методикою ДФУ 1.1, с. 511.

Визначення зовнішнього вигляду, кольору і запаху – за ГОСТ 29188.90.

Дослідження термостабільності препарату здійснювали за такою методикою: пробірку з 8–10 г мазі вміщували у термостат з температурою 40–42 °С на 7 діб, потім – у холодильник з температурою 10–12 °С на 7 діб, після чого витримували упродовж 3 діб за кімнатної температури. Стабільність визначали візуально – по відсутності розшарування.

Вивчення колоїдної стабільності робили за методикою, наведеною в ГОСТ 29188.3-91.

Значення рН мазі знаходили з використанням методу екстракції, який полягає у наступному: 1,0 г мазі вміщували у конічну колбу місткістю 150 мл, додавали 100 мл води очищеної і перемішували протягом 10 хв за допомогою скляної палички. Одержаний розчин фільтрували крізь фільтр «синя стрічка», перші порції фільтрату відбраковували. Визначали рН водного витягу за методикою ДФУ, п. 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН».

Реологічні дослідження препарату і основи здійснювали на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США) з системою коаксіальних циліндрів.

Кінетику абсорбції води визначали в дослідях *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану за температури $37,0 \pm 0,1$ °С за зміною маси камери зі зразком.

Термогравіметричний аналіз виконували на дериватографі Q-1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Ефдей за методикою ДФУ 1.1 п. 2.2.34. Записували криві Т (зміна температури), ТГ (зміна маси), ДТА (диференційована крива зміни теплових ефектів), ДТГ (диференційована крива зміни маси). Еталоном слугував порошок з оксидом алюмінію, як інертна речовина. Маса зразка становила 200 мг.

Результати дослідження та обговорення

Як носії було вивчено 20 різних композицій емульсійного характеру. Критерієм оцінки досліджуваних складів були такі показники: органолептичні, фізико-хімічні (колоїдна стабільність, термостабільність, рН), структурно-механічні, осмотична активність.

На підставі відсіюючого експерименту композицій за органолептичними і фізико-хімічними показниками відібрано 9 емульсійних складів (табл. 1).

Склад емульсійних основ

№ основи	Компоненти основи, г											
	Сосва олія	Рицинова олія	Емульгатор № 1	ОС-20	МГД 90	Твін-80	Димексид	Ізонпропілміристат	Віск бджолиний	Гліцерол	Пропіленгліколь	Вода очищена
1		10,0		6,0	4,0		5,0			15,0		до 100,0
2	10,0		12,0					2,0			25,0	до 100,0
3		15,0				3,0	5,0		2,0	20,0		до 100,0
4	20,0		15,0					4,0	4,0		20,0	до 100,0
5		20,0		6,0	4,0				4,0	15,0		до 100,0
6	15,0			7,0	4,0		7,0		2,0		15,0	до 100,0
7		25,0				3,0		3,0		15,0		до 100,0
8	25,0		15,0					4,0			10,0	до 100,0
9	10,0	10,0		5,0	5,0		5,0		4,0	20,0		до 100,0

Відомо, що структурно-механічні характеристики основ чинять помітний вплив на споживчі властивості препарату: намазуваність, адгезію, здатність видавлюватися з туб [6, 7, 8].

Дослідження реологічних властивостей модельних систем свідчать, що задовільні реологічні параметри мають склади емульсійних основ № 4, 5, 9.

Для вивчення тиксотропних властивостей на обраних складах основ готували за вищенаведеною технологією зразки мазі Алерголік та будували криві кінетики деформації в координатах: швидкість зсуву – напруження зсуву в області зміни градієнтів швидкості течії від малих до великих і від великих до малих (рис. 1).

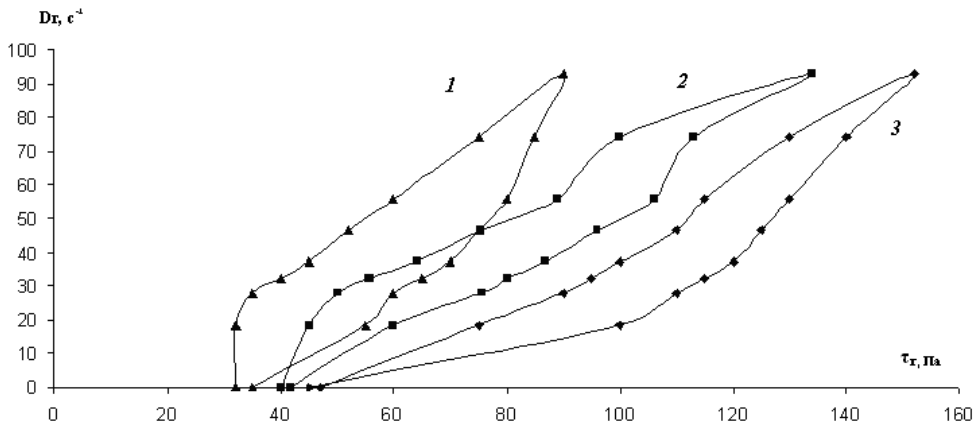


Рис. 1. Реограми течії зразків мазі Алерголік на емульсійних основах:
1 – № 5, 2 – № 4, 3 – № 9

Наявність висхідних і низхідних кривих на рис. 1 вказує на те, що досліджувані зразки мазей мають тиксотропні властивості, що характеризують їх добру намазуваність і здатність видавлюватися з туб [9].

Також нами було проведено визначення механічної стабільності (МС) і коефіцієнтів динамічного розрідження (K_d), що характеризують структурно-механічні властивості мазей (табл. 2).

Показники механічної стабільності та коефіцієнтів динамічного розрідження зразків мазі Алерголік

Склад мазі	Реологічний параметр	
	МС	К _d , %
4	1,21	76,15
5	1,28	69,85
9	1,35	64,32

Невеликі значення показників МС свідчать про незначний ступінь руйнування структурного каркаса систем і дають змогу припустити наявність в мазах коагуляційних зв'язків, які після руйнування системи можуть відновлюватись. Ця здатність до відновлення структури має важливе значення у виробництві мазей. Вона свідчить про можливість витримувати механічні дії у процесі гомогенізації, а також дає змогу прогнозувати стабільність за тривалого зберігання.

Як випливає з даних табл. 2, коефіцієнти динамічного розрідження мазей складу № 4 та № 5 перевищують аналогічні коефіцієнти мазі складу № 9, що свідчить про можливість більш якісного нанесення їх за механічного розтирання і характеризує краще розрідження в режимі перемішування, більш якісне диспергування внесених до основи лікарських речовин і полегшує заповнення туб.

Результати реологічних досліджень дають можливість зробити висновок про те, що зазначені мазі є дисперсними системами з коагуляційним типом структури, для яких характерні пружно-в'язко-пластичні властивості.

Відомо, що залежно від патологічного стану проблемної ділянки шкіри застосовують мазі з різною осмотичною активністю. Зважаючи на те, що м'які лікарські засоби, призначені для місцевого лікування дерматозів з вторинною грибковою інфекцією, мають бути зі слабкою або помірною осмотичною активністю, нами було здійснено вивчення кінетики абсорбції води досліджуваними зразками мазі на п'яти паралельних визначеннях.

Одержані дані наведено в табл. 3.

Осмотична активність зразків мазі Алерголік

Лікарський препарат	Абсорбовано рідини, %	Час абсорбції, год
Контроль (10%-й розчин натрію хлориду)	22,1 ± 2,4	2
Композиція на емульсійній основі № 4	51,8 ± 2,0	8
Композиція на емульсійній основі № 5	68,6 ± 4,2	12
Композиція на емульсійній основі № 9	75,1 ± 2,0	12

Результати досліджень свідчать, що модельна композиція мазі на емульсійній основі № 4 забезпечує більш «м'яку» і менш тривалу дегідратувальну дію, що дає змогу уникнути ушкоджуючого впливу на тканини шкіри та процеси її репарації. Таким чином, для подальших експериментальних досліджень було обрано дослідний зразок мазі № 4.

Після опрацювання технології мазі Алерголік було виконано вивчення її органолептичних, фізико-хімічних властивостей та стабільності. Одержана мазь має світло-коричневий колір, приємний запах, рН = 5,0–6,0, є однорідною та стабільною.

Під час аналізу дериватограм діючих речовин, маzewої основи і мазі Алерголік встановлено, що лавандова олія до температури 50,0 ± 1,0 °С є стабільною, а в

інтервалі температур від 53 °С до 84 °С її втрата у масі становить 3%, процес руйнування зразка закінчується за температури 200 °С.

СЕСК є стабільним до температури $37,0 \pm 1,0$ °С, в інтервалі температур від 37 °С до 130 °С відбувається поступова втрата в його масі (рис. 2).

Тербінафіну гідрохлорид є термостабільною речовиною до температури $202,0 \pm 1,0$ °С (рис. 3). В інтервалі температур від 202 °С до 209 °С відбувається плавлення зразка із втратами у його масі близько 1% від вихідної наважки.

Основа починає плавитися за температури від $37,0 \pm 1,0$ °С.

Процес розкладання мазі відбувається у три стадії (рис. 4). На першій стадії – до 37 °С не спостерігається втрати вологи у масі. Друга (37–85 °С) і третя (до 110 °С) стадії характеризуються швидким безперервним процесом деструкції і супроводжуються значними екзотермічними ефектами.

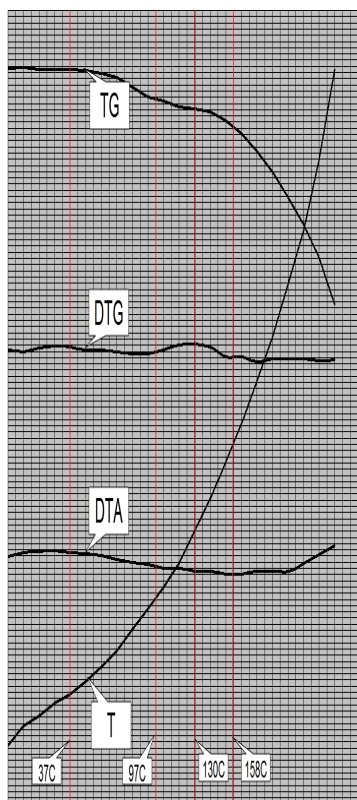


Рис. 2. Дериватограма
СЕСК

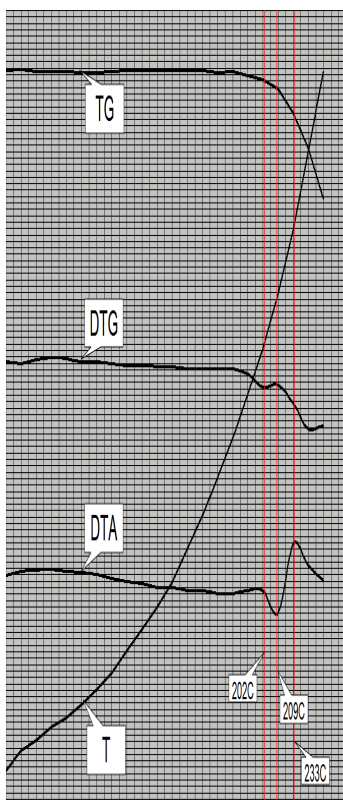


Рис. 3. Дериватограма
тербінафіну
гідрохлориду

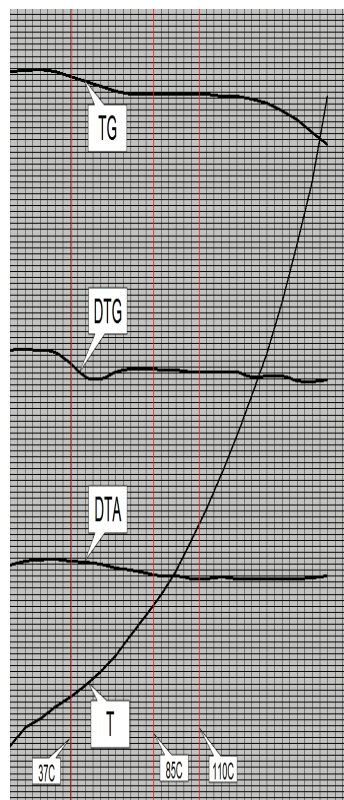


Рис. 4. Дериватограма
мазі Алерголік

Таким чином, на підставі термогравіметричних досліджень було встановлено, що термічні ефекти зразків мають подібний характер, що може суб'єктивно свідчити про відсутність хімічної взаємодії між компонентами препарату, приготовленого за запропонованою технологією.

Висновки

1. Розроблено лабораторну технологію мазі під умовною назвою «Алерголік» для лікування дерматозів із вторинними грибковими ураженнями шкіри.

2. Здійснено вивчення органолептичних і фізико-хімічних властивостей, а також стабільності мазі, приготовленої за запропонованою технологією, та встановлено її стабільність.

3. Результати реологічних досліджень препарату дають змогу зробити висновок про наявність у нього коагуляційної структури та пружно-в'язко-пластичних властивостей.

4. Вивчено осмотичні та термогравіметричні характеристики розробленої мазі. Встановлено, що розроблений препарат має помірну осмотичну активність та є стабільним до температури $37,0 \pm 1,0$ °C.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Болотная Л. А., Шмелькова Е. С.* Оптимизация местной терапии при дерматофитиях // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 3 (42). – С. 87–92.
2. *Белюсова Т. А., Горячкина М. В., Филитова В. А.* Современная стратегия наружной терапии воспалительных дерматозов // Consilium Medicum. – 2009. – № 3. – С. 41–46.
3. *Мачарадзе Д. Ш.* Атопический дерматит: новое в лечении // Вопросы совр. педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 80–85.
4. *Шишкіна А. В.* Анализ отечественного фармацевтического рынка мягких лекарственных форм // Фармация. – 2013. – № 1. – С. 28–30.
5. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. *В. Н. Коваленко*. – К.: Морион, 2012. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>
6. *Епифанова А. В.* Сравнительное изучение реологических свойств мази на эмульсионной и гелевой основах // Мед. альманах. – 2013. – № 2 (26). – С. 194–196.
7. *Мустафин Р. А., Насыбуллина Н. М., Поцелуева Л. А.* Исследование реологических свойств лекарственных форм мелоксикама для наружного применения // Успехи совр. естествознания. – 2010. – № 1. – С. 11–14.
8. *Park Eun-Kyoung, Song Ki-Wong.* Rheological evaluation of petroleum jelly as a base material in ointment and cream formulations with respect to rubbing onto the human body // Korea-Australia Rheology J. – 2010. – V. 22, N 4. – P. 279–289.
9. *Ramanauskienė K., Žilius M., Briedis V.* Rheological and biopharmaceutical studies of the experimental propolis semisolid preparations // Medicinos: teorija i praktika. – 2012. – V. 18, N 2. – P. 181–188.

Надійшла до редакції 04. 08. 2014.

РАЗРАБОТКА ЛАБОРАТОРНОЙ ТЕХНОЛОГИИ МАЗИ АЛЛЕРГОЛИК

Ключевые слова: дерматит, мягкая лекарственная форма, технология, разработка

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день достаточно важным и актуальным заданием современной медицины и фармации является расширение ассортимента растительных лекарственных препаратов для лечения дерматозов с вторичными грибковыми поражениями кожи.

Цель работы – разработка лабораторной технологии мази под условным названием «Аллерголик».

В результате проведенных исследований была разработана рациональная технология мази для лечения указанной дерматологической патологии. Проведено изучение органолептических и физико-химических свойств, а также стабильности препарата, приготовленного по предложенной технологии.

Результаты проведенных реологических исследований мази Аллерголик позволяют сделать вывод о наличии у нее коагуляционной структуры и упруго-вязко-пластичных свойств.

Изучены осмотические и термогравиметрические характеристики разработанной мази. Показано, что препарат обладает умеренной осмотической активностью и является относительно стабильным до температуры $37,0 \pm 1,0$ °С.

О. А. Rukhmakova, T. G. Yarnykh
National University of Pharmacy, Kharkiv

DEVELOPMENT OF LABORATORY TECHNOLOGY OF THE OINTMENT ALLERGOLIK

Key words: dermatitis, soft medicinal form, technology, development

ABSTRACT

Today quite important and urgent task of modern medicine and pharmacy is expanding the range of herbal medicines for the treatment of dermatitis with secondary fungal skin lesions.

The objective of the work is development of laboratory technology of the ointment under conditional name «Allergolik».

In the results of the studies was developed efficient technology of the ointment for the treatment of indicated dermatological pathology. The study of the organoleptic, physical and chemical properties, as well as the stability of the medicine prepared by the proposed technology was conducted.

The results of rheological studies of the ointment Allergolik suggest the presence of its coagulation structure and elastic-viscous-plastic properties.

Osmotic and thermogravimetric characteristics of the developed ointment were studied. It was shown that the medicine has reasonably osmotic activity and it is relatively stable up to the temperature of 37.0 ± 1.0 °C.

Електронна адреса для листування з авторами: olynka22@rambler.ru