

Рекомендована д.ф.н., професором І.А.Єгоровим

УДК 615.454.1:616-001.4

ВИВЧЕННЯ ОСМОТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЕМУЛЬСІЙ ПЕРШОГО РОДУ

Є.В.Гладух

Національний фармацевтичний університет

Досліджені осмотичні властивості модельної емульсійної основи, яка складається з масла вазелінового, комплексу емульгаторів і неводних розчинників, в залежності від концентрації олійної фази та типу емульгатора 2-го роду. На підставі проведених досліджень встановлена залежність осмотичної активності від кількості олійної фази використаного неводного розчинника. Показано, що варіюючи складом, можна змінювати фізико-хімічні властивості, виходячи з медико-біологічних вимог, які висуваються до препаратів. За результатами розроблена і впроваджена у виробництво мазь протизапальної, антимікробної і репаративної дії.

При лікуванні ран з урахуванням фази ранового процесу лікарські форми повинні відповідати стану ранової поверхні — у першій фазі вони повинні чинити осмотичну дію, що дренирує рану, забезпечувати пригнічення життєдіяльності мікрофлори і видаляти некротичні тканини з рани [1, 2, 14].

Мазева основа, що володіє осмотичною активністю, забезпечує очищення рани, поглинаючи ренове виділення, обумовлює потенціювання лікувального ефекту мазі в цілому. Тому представляє інтерес підбір такого складу маzewої основи, осмотична дія якої досягала оптимального з медичної точки зору значення, що сприятиме менш частій зміні перев'язок рани [1].

Для лікування місцевих інфекційно-запальних захворювань широко застосовуються м'які лікарські форми вітчизняного та закордонного виробництва [7]. Ці препарати за багатьма показниками не відповідають сучасним медико-біологічним вимогам. Так, вони виготовлені в основному на двох типах маzewих основ: водорозчинних (сплави поліетиленоксидів) та емульсійних [15]. Емульсійні основи не здатні адсорбувати в достатній мірі гнійне виділення рани, а поліетиленоксидні [9, 12] основи через однонаправленість осмотичних процесів призводять до осмотичного шоку клітин грануляційної тканини та слизових оболонок. У клінічній практиці це проявляється у вигляді руйнування грануляційної тканини та виникненні

місцевої подразнюючої дії і больового синдрому тощо [4].

Метою нашої роботи було створення емульсійної основи, позбавленої вищезазначених недоліків, і розробка на цій основі мазі антимікробної, протизапальної та регенеруючої дії.

Серед речовин, перспективних для включення в осмотично активні маzewі основи, заслуговують на увагу неводні розчинники — поліетиленоксиди, пропіленгліколь та гліцерин, які широко використовуються в технології м'яких лікарських форм в якості допоміжних речовин [3, 5, 6, 11].

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження служила модельна маzewа основа — емульсія 1-го роду, де в якості олійної фази використовували масло вазелінове, емульгатори — спирти синтетичні, первинні фракції C₁₆-C₂₀ (емульгатор 2-го роду) та препарат ОС-20 (моноалкільні ефіри поліетиленгліколю на основі первинних спиртів) (емульгатор 1-го роду). Для визначення впливу емульгаторів на осмотичні властивості модельної емульсії змінювали емульгатор другого роду на моногліцериди дистильовані (МГД), моностеарат гліцерину (МСГ) та спирт цетилстеариловий. Кількість олійної фази становила 10-40%.

Для визначення впливу неводних розчинників на осмотичні властивості емульсійних маzewих систем досліджували мазі з вмістом поліетиленоксиду-400 (ПЕО-400), пропіленгліколю і гліцерину в концентраціях до 40%. Неводні розчинники вводили до готової емульсії при температурі 40°C. Для порівняння вивчали осмотичну дію чистих неводних розчинників.

Осмотичну активність вивчали при температурі 37±1°C у дослідах *in vivo* методом діалізу через напівпроникну мембрану [2, 8, 10, 13]. Наважка маzewої основи складала 10,0 г, напівпроникна мембрана — целофанова плівка виробництва Черкаського заводу хімічного волокна, марка В-8079. Вимірювання маси внутрішнього циліндра діалізатора проводили через кожну годину. Кількість рідини, яку поглинає маzewа основа, виражали у відсотках до маси зразка, що досліджувався (10,0 г). Зразки витримували у термостаті ТС-80М-2, зва-

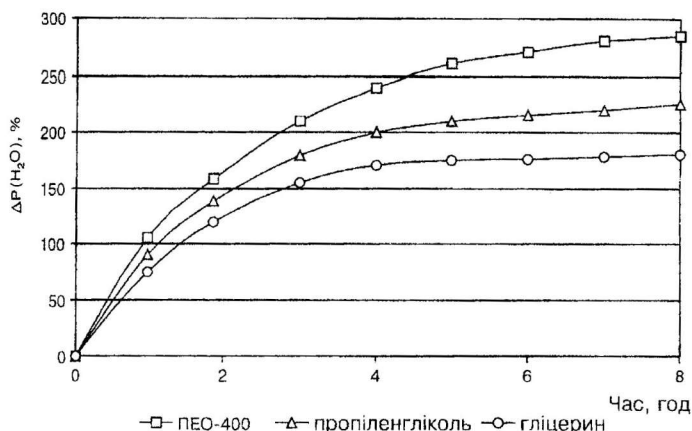


Рис. 1. Осмотичні властивості неводних розчинників.

жування проводили на терезах ВЛТК-500 з точністю до ±0,01 г.

Результати та їх обговорення

Відомо, що осмотична активність ПЕО-400, пропіленгліколю та гліцерину реалізується по-різному, що обумовлено різницею їх молекулярних мас [6].

Одержані результати, наведені рис. 1, свідчать, що неводні розчинники відрізняються між собою як по силі, так і за тривалістю осмотичної дії. Найменш активний в цьому відношенні гліцерин, який поглинає протягом 5 годин близько 160% рідини, в той час як пропіленгліколь за цей же час поглинає біля 200% і ПЕО-400 — більше 250%.

Оцінюючи осмотичну активність неводних розчинників, слід відзначити, що через напівпроникну мембрану проходить дифузія не тільки води, а й допоміжних речовин у зворотному напрямку, так як розмір пор мембрани більший за величину молекули деяких складових речовин маzewої основи. Гліцерин та пропіленгліколь не тільки абсорбують воду, але внаслідок низьких молекулярних мас пасивно дифундують через напівпроникну мембрану в камеру діалізатора з водою, в той час як ПЕО-400 крізь мембрану не проникає.

Як видно з рис. 2, 20% емульсія масла вазелінового на основі ОС-20 і спиртів без додавання осмотично активних добавок має здатність до поглинання незначної кількості води (до 10%).

Введення до гідрофільної частини емульсії осмотично активних розчинників (рис. 2-4) значно

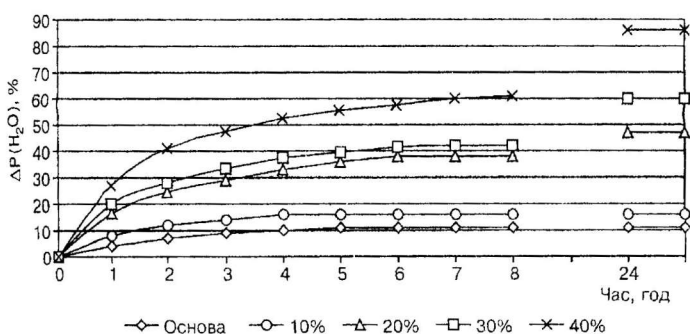


Рис. 2. Осмотичні властивості модельної емульсійної основи в залежності від концентрації поліетиленоксиду-400.

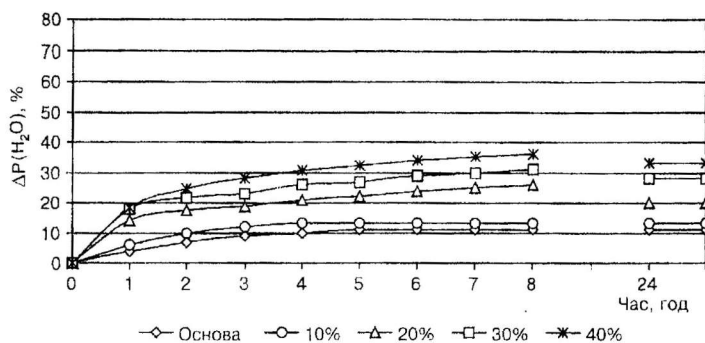


Рис. 3. Осмотичні властивості модельної емульсійної основи в залежності від концентрації пропіленгліколю.

підвищило дегідратуючу здатність маzewої основи. Найбільшу активність мали емульсії, що містили поліетиленоксид-400, найменшу — гліцерин. Емульсії з пропіленгліколем мали проміжне положення. Осмотична активність модельної емульсії через 8 годин (рис. 5) з включенням неводних розчинників свідчить про незаперечну перевагу ПЕО-400 в якості дегідратуючого агента. Збільшення поглинання води спостерігається з підвищенням концентрації ПЕО-400 у складі маzewої основи. Так, склади з пропіленгліколем та гліцерином були осмотично активні протягом 5-6 годин, в той час як основа з ПЕО-400 адсорбція рідини тривала 8 і більше годин. Це можна пояснити тим, що у ПЕО-400 найбільш виражена схильність до міжмолекулярної взаємодії з водою. Тому застосування його при розробці лікарських форм для лікування першої фази ранового процесу виправдане.

Слід відзначити, що при використанні пропіленгліколю та гліцерину у складі маzewої основи після завершення фази активного осмосу настає фаза "зворотного осмосу". Ці розчинники здатні до пінетруючого ефекту, що дозволяє їх молекулам проходити у водне середовище через мембрану. При цьому вони створюють у воді власний осмотичний тиск, який перешкоджає абсорбції неводних розчинників, чим і можна пояснити нетривалість їх осмотичної дії, причому поглинання води гліцерином і пропіленгліколем за 8 годин складає 50 і 60% відповідно від поглинання води ПЕО-400.

З врахуванням цих якостей гліцерин і пропіленгліколь дозволяють створювати маzewі основи

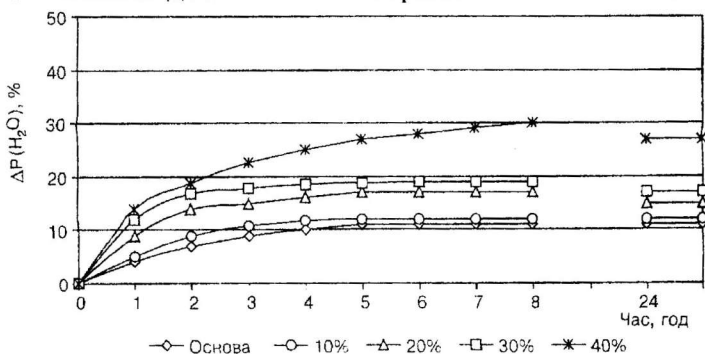


Рис. 4. Осмотичні властивості модельної емульсійної основи в залежності від концентрації гліцерину.

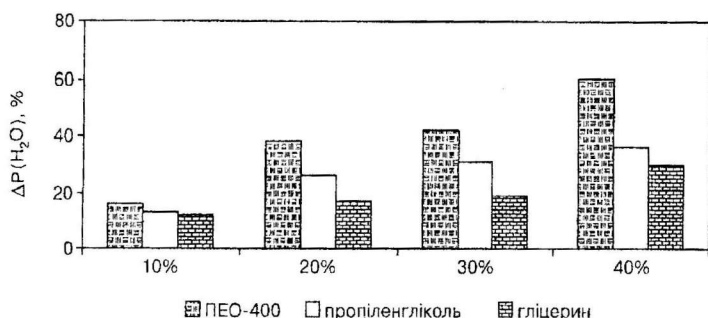


Рис. 5. Осмотична активність модельної емульсійної основи через 8 годин в залежності від концентрації (С, %) неводних розчинників.

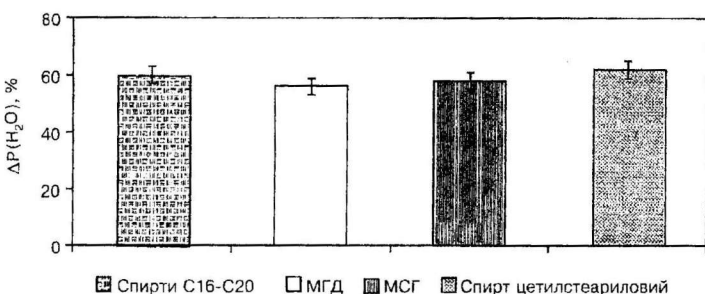


Рис. 6. Осмотична активність модельної емульсійної основи через 8 годин в залежності від типу емульгатора другого роду.

з тривалим, але більш м'яким дегідратуючим ефектом у порівнянні з ПЕО-400.

При заміні у складі модельної мажевої основи емульгатора 2-го роду спиртів синтетичних на МГД, МСГ та спирту цетилстеаринового (рис. 6) осмотична активність емульсії практично не змінюється. Це свідчить про неможливість регулювання осмотичних властивостей емульсій 1-го роду на основі масла вазелінового лише зміною емульгатора, для цього необхідно варіювати кількість комплексу емульгаторів, а також співвідношення неводних розчинників.

Підвищення кількості олійної фази (рис. 7) приводить до підсилення осмотичних властивостей. Так, осмотична активність 40% емульсії була у 1,14 разів більше за активність 30% емульсії масла вазелінового. Така ж тенденція спостерігається і для інших концентрацій олійної фази. Це відбувається за рахунок того, що зі збільшенням

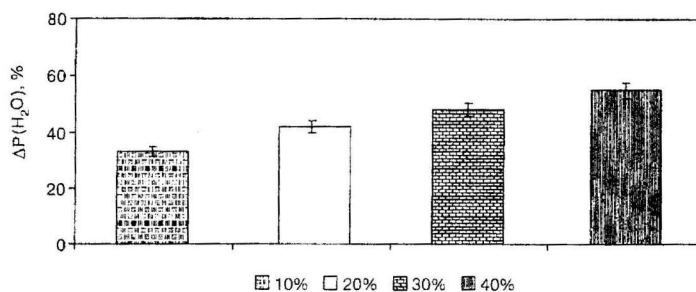


Рис. 7. Осмотична активність модельної емульсійної основи з 30% ПЕО-400 через 8 годин в залежності від кількості олійної фази.

кількості олійної фази відповідно зменшується кількість гідрофільної фази і в ній підвищується концентрація осмотично активного неводного розчинника.

Одержані результати свідчать, що емульсії типу олія/вода, які містять осмотично активні неводні розчинники, мають виражену осмотичну активність на протязі 8-18 годин. Цю активність можна регулювати як зміною виду та концентрації неводних розчинників, так і зміною співвідношення олійної і водної фази.

За результатами досліджень розроблена і впроваджена у виробництво мазь альтанова для лікування підермії, інфікованих стафілококом, опіків легкого і середнього ступеня, а також гнійних ран у 1-й фазі ранового процесу (виробник — ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", м. Київ).

ВИСНОВКИ

1. Вивчена осмотична активність неводних розчинників, які широко використовуються в технології м'яких лікарських форм.
2. За осмотичною активністю розчинники слід розташувати наступним чином ПЕО-400 > пропіленгліколь > гліцерин. Допоміжні речовини, що вивчалися, відрізняються як по силі, так і за тривалістю осмотичної дії.
3. На дегідратуючу дію не впливає природа емульгатора 2-го роду.
4. Підвищення кількості олійної фази приводить до підсилення осмотичних властивостей модельних емульсій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглая Е.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран. — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.
2. Даценко Б.М., Калиниченко Н.Ф., Лепахин и др. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. — М.: Медицина, 1989. — 45 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столлер Ю.М. и др. // Фармаком. — 1999. — №6. — С. 10-16.
5. Печенежська Л.О., Пімінов О.Ф., Прокопенко Т.С. та ін. // Вісник фармації. — 2001. — №3. — С. 63.
6. Перцев І.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. та ін. // Вісник фармації. — 1994. — №1-2. — С. 91-95.
7. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник / Под ред. Н.Б. Николаева, Б.Р. Альперовича, В.Н. Соколова. — М.: АстраФармСервис, 1998. — 1600 с.

8. Столлер Ю.М., Лянунов Н.А., Безуглая Е.П. и др. // *Фармаком.* — 2001. — №3. — С. 84-81.
9. Attis M.A., Aboutaleb A.E., Habib F.S. // *Pharmazie.* — 1981. — Bd. 36, №1. — S. 21-23.
10. Capello Brunella, Del Nobile Matteo Alessandro, la Rotonda Maria Immacolata et al. // *Farmaco.* — 1994. — Vol. 49, №12. — P. 809-818.
11. *European Pharmacopoeia*, 1998. — P. 1765.
12. Kaur R., Grant D.J.W., Eaves T. // *J. Pharm. Sci.* — 1980. — Vol. 69, №11. — P. 1317-1321.
13. Lugano A.S. *Etude du transport de principes actifs incorpores dans des emulsions liquides de type huile dans eua: These. Doct. Pharm. Sci.* — №1793. — Zuerich, 1977. — 117 p.
14. Peacock E., Winkle W. *Wound Repair.* — Philadelphia — London — Toronto: W.B. Saunders, 1976. — 699 p.
15. *Physicians' Desk Reference.* — N.Y., 1993. — 3080 p.

УДК 615.454.1:616-001.4

ИЗУЧЕНИЕ ОСМОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЭМУЛЬСИЙ ПЕРВОГО РОДА

Е.В.Гладух

Исследованы осмотические свойства модельной эмульсионной основы, состоящей из масла вазелинового, комплекса эмульгаторов и неводных растворителей, в зависимости от концентрации масляной фазы и типа эмульгатора 2-го рода. На основании проведенных исследований установлена зависимость осмотической активности от количества масляной фазы, используемого неводного растворителя. Показано, что, варьируя составом, можно управлять физико-химическими свойствами, исходя из медико-биологических требований, предъявляемых к препаратам. На основании результатов разработана и внедрена в производство мазь противовоспалительного, антимикробного и репаративного действия.

UDC 615.454.1:616-001.4

OSMOTIC ACTIVITY STUDY OF THE FIRST RANGE PHARMACEUTICAL EMULSIONS

Ye.V.Gladukh

It has been investigated osmotic properties of the model emulsion base containing vaseline oil, the complex of emulgents and non-aqueous solvents, depending on oily phase concentration and type of the 2-range emulgent. It has been established on the basis of performed investigations the dependence of osmotic activity from the oily phase amount, used non-aqueous solvent. It has been shown that varying the composition one can manage its physical and chemical properties taking into account medical and biological requirements for drugs. According to the obtained results the ointment with anti-inflammatory, anti-microbial and reparative action has been elaborated and introduced into manufacture.

Довідник "ВФ"

Реєстр. №23/16/02

1. ГЕПАТОПРОТЕКТОР "ПІФЛАМІН".
2. Поповнення асортименту існуючих лікарських препаратів новим оригінальним ефективним гепатопротекторним засобом рослинного походження.
3. Новий поліфенольний препарат рослинного походження у формі таблеток для внутрішнього використання з гепатопротекторними, антиоксидантними, мембраностабілізуючими, протизапальними властивостями і нормалізуючим впливом на процеси жовчоутворення. Препарат одержаний із сільськогосподарської рослини — трави гороху посівного.
4. Стандартне технологічне обладнання для екстракції, таблетування тощо.
5. Таблетки піфламіну призначені для патогенетичного лікування хронічних гепатитів токсичного та вірусного походження. А також хронічних дифузних захворювань печінки: жирових гепатозів, хронічних персистуючих невірусних гепатитів.
6. Токсичні прояви препарату в терапевтичній дозі не встановлені. З обережністю слід застосовувати хворим на гіпоацидні захворювання шлунково-кишкового тракту, оскільки при застосуванні препарату відмічені тенденції до зниження виділення соляної кислоти у шлунку.
7. Розширення асортименту існуючих лікарських препаратів новим вітчизняним гепатопротекторним засобом, розробленим за сучасними медико-біологічними вимогами та доступним для широких верств населення.
8. Піфламін утворює комплекс з солями важких металів, при цьому втрачає фармакологічну активність. Препарат не можна призначати разом з альмагелем, препаратами вісмуту та іншими лікарськими засобами, які містять важкі метали.
9. Інструкція для медичного застосування препарату.
10. НДР "Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих та дітей", 0198U007008, 1998-2002 рр.
11. Патент України на винахід №30879А, 2001 р.
12. Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Співрозробники: Товариство з обмеженою відповідальністю "Вега", 61070, м. Харків, вул. Чкалова, 39; Дослідний завод ДНЦЛЗ, 61057, м. Харків, вул. Воробйова, 8.
13. Ковальова А.М., Комисаренко А.М., Яковлева Л.В., 14-27-15; Тимченко М.М., Черних В.П., Ковальов В.М., Герасимова О.О., Походенко М.П., Стрімоухов О.О., Бунятян Н.Д.
14. Вчена рада НФаУ (протокол №5 від 20.12.2001 р.).
15. Науково-практичні семінари, НТД.

Реєстр галузевих нововведень 2002 р.