

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашневим

УДК 615.454.1:014.22:615.12

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ПРОПИСІВ МАЗЕЙ

Т.Г.Ярних, О.В.Лукієнко, О.С.Данькевич

Національна фармацевтична академія України

Проведено вибірковий аналіз екстемпоральної рецептури. Показана доцільність наукового підходу до вибору раціональної технології екстемпоральних прописів мазей. Біофармацевтичними дослідженнями підтверджена оптимальна технологія екстемпорального пропису мазі для носа. Доведена стабільність мазі протягом 6 місяців зберігання у двох видах упаковки.

Протягом багатьох років завдання медицини (традиційної та нетрадиційної) полягає у лікуванні пацієнта з врахуванням індивідуальних підходів до хворого. Саме цим принципом завжди керується екстемпоральна рецептура. І хоча за останні роки значно зростає асортимент готових лікарських засобів, приготування лікарських препаратів в аптеках за рецептурними прописами не втрачає свого значення [1, 2, 5, 6, 7].

На підставі аналізу виробничої діяльності аптек було встановлено, що найчастіше готуються прописи рідких лікарських форм. Друге місце посідають м'які лікарські форми, третє — тверді. В деяких аптеках велику кількість приготованих лікарських форм складають збори, внутрішньоаптечна заготовка [4].

Слід відзначити, що на сьогодні в Україні не достаньо нормативних документів, які регламентують технологію екстемпоральних м'яких лікарських форм (лініментів, мазей, супозиторіїв), хоча одним із складових елементів належної аптечної практики є дотримання технологічного процесу виробництва.

Тому проведення досліджень щодо розробки технології екстемпоральних прописів мазей і методик оцінки їх якості є актуальним.

Експериментальна частина

Нами був проведений аналіз екстемпоральної рецептури аптек міста Харкова.

Як об'єкт досліджень була обрана інтраназальна мазь. Для її приготування були використані три варіанти технології.

Результати та їх обговорення

Вибірковий аналіз виробничої діяльності, представлений в табл. 1, показав, що найбільш широко представлені екстемпоральні прописи водних роз-

чинів та суспензій (69,32% та 7,09% відповідно), потім йдуть мазі та свічки (17,35% та 0,4%) і найменший відсоток від загальної кількості екстемпоральних ліків належить порошкам та присипкам (3,4%).

Аналізуючи індивідуальну рецептуру аптек, можна відзначити різноманітність та багатокомпонентність прописів (від 4 до 9 та більше) з різною варіацією доз складових. Як видно з даних рис. 1, найчастіше готують 2-компонентні прописи — 39,17% (в основному — це асептичні лікарські форми) та прописи, що містять понад 4 компоненти — 29,99%. Найбільша частина з них — це м'які лікарські форми, а саме — мазі.

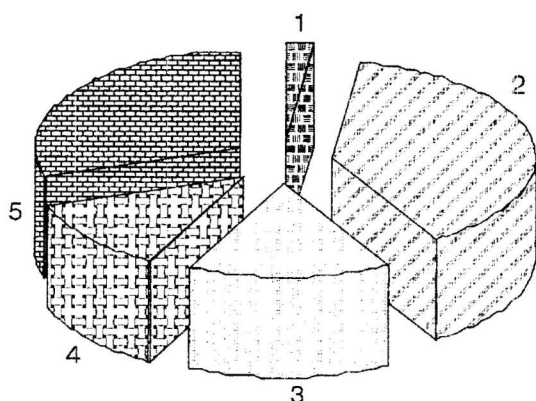
Терапевтична активність лікарських засобів у формі мазей пов'язана з властивостями як лікарських субстанцій, так і допоміжних речовин, з фізичністю, значенням рН, в'язкістю, які мають вплив на біологічну доступність лікарських засобів крізь шкіру. Одним із факторів, який визначає гомогенність та стійкість мазей, є правильний вибір технології. Технологічні операції, їх послідовність повинні бути обґрунтовані з фізико-хімічної та біофармацевтичної точки зору [10].

Об'єктом наших досліджень став пропис такого складу:

Таблиця 1

Залежність кількості прописів від виду лікарської форми

Вид лікарської форми	Частина від загальної кількості прописів (%)
Тверді лікарські форми	3,40
Рідкі лікарські форми	78,85
водні розчини, в тому числі	69,32
очні краплі	5,15
неводні розчини	2,44
суспензії, емульсії	7,09
М'які лікарські форми	17,75
мазі	17,35
свічки	0,40



- 1 1-компонентні прописи (2,32%)
- ▣ 2 2-компонентні прописи (39,17%)
- 3 3-компонентні прописи (15,93%)
- ▤ 4 4-компонентні прописи (12,59%)
- ▥ 5 прописи, що містять понад 4 компоненти (29,99%)

Рис. 1. Структура екстемпоральної рецептури за кількістю інгредієнтів.

Rp.: Dimedroli 0,1

Anaesthesini

Sulfadimezini ana 1,0

Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% gtt. X

Susp. Hydrocortisoni acetatis 2,5% 2,0

Mentholi 0,2

Lanolini 4,0

Vaselini 6,0

Misce, ut fiat unguentum.

Da. Signa. Наносити на слизову оболонку носа

2-3 рази на день.

Така мазь являє собою складну багатокомпонентну систему, яка містить лікарські речовини з різними фізико-хімічними властивостями.

Приготування мазей в умовах аптек складається з підготовчої роботи і основних технологічних стадій. У підготовчу роботу входить виявлення складу мазей за НТД, а якщо пропис неофіційний, перевіряється сумісність компонентів мазі, проводяться вибір основи і необхідні розрахунки.

Технологічні стадії включають: плавлення, розчинення, диспергування, емульгування, пакування і оформлення до відпуску.

Технологія суспензійної мазі полягає у диспергуванні лікарських речовин і рівномірному розподіленні їх в основі. У досліджуваному прописі мазі анестезин та сульфадимезин, що утворюють суспензійну фазу, містяться в кількості 14% від загальної маси мазі і складають 2,0 г.

При приготуванні суспензійної фази цього пропису мазі анестезин та сульфадимезин ретельно розтирали у підігрітій ступці спочатку в сухому вигляді, а потім з 1,0 г вазеліну, який розплавлявся у підігрітій ступці — з метою зменшення втрат невеликої кількості вазеліну (до 5,0) краще підплав-

ляти безпосередньо в підігрітій ступці. Отриману суміш зсували на край ступки і приступали до приготування розчинної фази.

Мазі-розчини готують шляхом розчинення лікарських речовин у мазевій основі. У даному прописі вміст ментолу, який розчиняється в основі, складає 1,4%. Більш спорідненим до основи даного пропису є вазелінове масло, яке необхідно взяти в кількості, рівній кількості ментолу.

На окремих вагах для пахучих речовин відважували 0,2 г ментолу і розчиняли його у 5 краплях вазелінового масла, змішували з частиною вазеліну, відсували на край ступки і готували третю фазу — мазь-емульсію.

Речовини, добре розчинні у воді і прописані в мазях у невеликих кількостях (до 5%), звичайно вводять до складу мазі у вигляді водного розчину.

Досліджуваний пропис мазі містить 0,1 г димедролу, який розчиняється у воді. З метою запобігання невиправданого використання надлишкової кількості води або застосування води з ланоліном водного з наступним емульгуванням ланоліном безводним раціонально розчиняти речовини у прописаних водних розчинах. Перед застосуванням даного методу введення нами було виявлено, що димедрол з розчином адреналіну гідрохлориду та суспензією гідрокортизону не утворює фізичної чи хімічної несумісності.

У ступку відважували 0,1 димедролу і розчиняли його при перемішуванні в 10 краплях 0,1% розчину адреналіну гідрохлориду. Після повного розчинення додавали 2,0 г суспензії гідрокортизону та емульгували ланоліном.

Далі поєднували усі частини мазі (суспензійну, розчину та емульсійну) і додавали залишок вазеліну.

Отримана мазь являла собою м'яку однорідну масу в'язко-пластичної консистенції з запахом ментолу.

Як другий варіант технології, який поєднує дві фази приготування комбінованої мазі, нами було запропоновано проводити диспергування суспензійної фракції з розчином ментолу у вазеліні. Для цього у фарфоровій чашці розплавляли частину вазеліну і в ньому розчиняли ментол. Отриманий розчин переносили до ступки з подрібненими анестезином і сульфадимезином. При даній технології ступку можна попередньо не підігрівати. Таким чином, було приготовано одразу дві фази комбінованої мазі — суспензійна і мазь-розчин. Далі готували емульсійну фазу, як це було вказано раніше, обидві частини мазі об'єднували і змішували з залишком вазеліну.

Головне технологічне завдання при приготуванні мазей полягає в тому, щоб лікарські речовини були максимально диспергованими і рівномірно розподіленими по всій масі основи, що забезпечує необхідний терапевтичний ефект. Відомо, що найбільшій дисперсності анестезину мож-

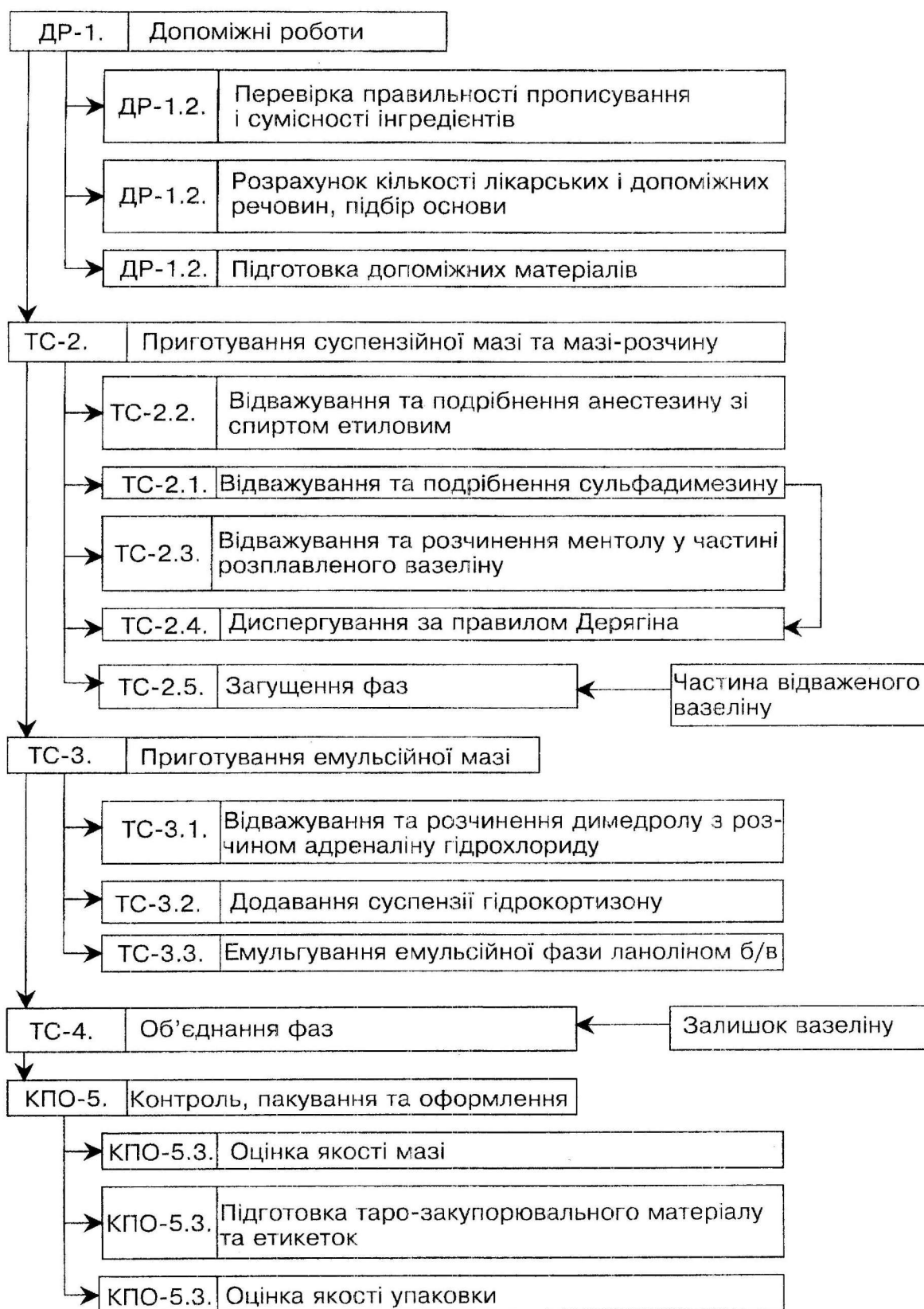


Рис. 2. Технологічна схема приготування мазі.

на досягти, подрібнюючи його зі спиртом етиловим [3]. Тому як третій варіант технології нами було запропоновано проводити попереднє подрібнення анестезину зі спиртом етиловим 95%. Технологічна схема приготування мазі за третьою технологією наведена на рис. 2.

Технологічні розробки дуже тісно пов'язані з біофармацевтичними дослідженнями, які дають можливість визначити час вивільнення лікарської речовини з лікарської форми та вивчити вплив на цей процес ступеня дисперсності речовин та технології приготування лікарських форм [8, 9, 10].

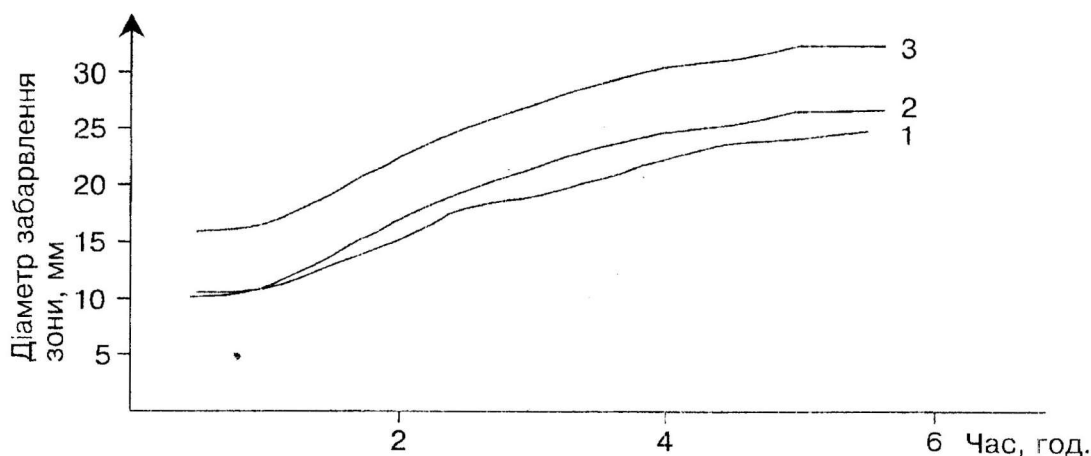


Рис. 3. Залежність діаметра забарвлення зон від часу вивільнення: 1 — зразки мазі, виконаної за першим варіантом технології; 2 — зразки мазі, виконаної за другим варіантом технології; 3 — зразки мазі, де анестезин подрібнювали зі спиртом.

Для визначення динаміки вивільнення анестезину з мазей, приготованих за різними технологіями, використовували метод дифузії в агаровий гель.

Для контролю ступеня дифузії необхідно було вирішити питання підбору реактиву для введення його в агаровий гель. Реактив повинен утворювати забарвлену сполуку з досліджуваною лікарською речовиною. При цьому введений реактив не повинен руйнувати агаровий гель, а утворене забарвлення повинно бути достатньо інтенсивним для точного виміру зони дифузії. У біофармацевтич-

них дослідженнях для цієї мети використовують реактив Ерліха, який при вивільненні речовин, що містять первинну аміногрупу, в агаровий гель дає жовто-оранжеве забарвлення.

Дослідження вивільнення анестезину з мазей, виконаних за різними технологіями, показали (рис. 3), що приготування суспензійної і розчинної фаз мазі окремо чи разом не має суттєвого впливу на динаміку вивільнення анестезину. З підвищенням дисперсності анестезину збільшується його дифузійна здатність та концентрація на границі мазь-шкірний покрив.

Таблиця 2

Результати вивчення органолептичних та фізико-хімічних показників мазей у процесі зберігання при температурі +3-8°C

Показники	Час зберігання, міс.			
	початок	2	4	6
Зовнішній вигляд	м'яка однорідна маса в'язко-пластичної консистенції з запахом ментолу	без змін	без змін	без змін
Якісні реакції				
Анестезин: реакція з розчином йоду	запах йодоформу	те ж	те ж	те ж
Сульфадимезин: реакція з лугом і міді сульфатом	жовто-зелений осад, що переходить в коричневий	те ж	те ж	те ж
Димедрол: реакція з концентрованою сірчаною кислотою	коричнево-червоне забарвлення	те ж	те ж	те ж
Адреналін: реакція із заліза хлоридом окисним	яскраво-зелене забарвлення, що переходить у вишнево-червоне від додавання 1 краплі аміаку	те ж	те ж	те ж
Ментол: реакція з 1% розчином ваніліну в концентрованій сірчаній кислоті	жовте забарвлення, що переходить в малиново-червоне	те ж	те ж	те ж
Гідрокортизон: реакція з реактивом Фелінга	осад оранжевого кольору	те ж	те ж	те ж
pH	5,9	5,8	5,9	5,9
Кількісний вміст				
— сульфадимезину	84,43%	83,32%	83,82%	84,15%
— димедролу	85,84%	85,40%	85,91%	85,29%

У процесі зберігання емульсійні мазі можуть розшаруватися, а в суспендованих мазях можливі процеси седиментації твердої фази. Тому для оцінки стабільності приготованої мазі нами проводилися дослідження органолептичних та фізико-хімічних показників.

З метою оцінки якісного та кількісного вмісту діючих речовин нами були підібрані найбільш показові реакції тотожності кожного з компонентів, які б не перекривали одна одну. Наприклад, сульфадимезин і анестезин утворюють вишнево-червоне забарвлення у реакції з натрію нітритом та β -нафтолом. Тому для кожного з них були обрані індивідуальні якісні реакції (табл. 2). Для контролю кількісного вмісту діючих речовин нами розроблені

спектрофотометричні методики визначення сульфадимезину та димедролу. Мазі були закладені на зберігання у двох видах упаковки: скляних банках з нагвинчуваною кришкою і у металевих тубах при температурі 8-15°C. Результатами досліджень доведено, що протягом 6 місяців показники якості мазей залишалися практично незмінними.

ВИСНОВКИ

1. Проведено вибіркового аналізу екстемпоральної рецептури аптек м. Харків.

2. На підставі біофармацевтичних досліджень розроблена оптимальна технологія екстемпорального пропису мазі для носа.

3. Доведена стабільність мазі протягом 6 місяців у двох видах упаковки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білоус С., Грошовий Т., Зарума Л. // Ліки України. — 2000. — №3. — С. 13-15.
2. Борищук В.О., Головкін В.О. // Фармац.журн. — 1990. — №6. — С. 65-66.
3. Григорьева О.Н., Свистунова Т.В., Ушенина С.А. // Фармація. — 1992. — №3. — С. 53-55.
4. Гриценко С.В., Тихонов О.І., Ярных Т.Г. // Фармац.журн. — 2001. — №4. — С. 45-49.
5. Сборник унифицированных лекарственных прописей / Под ред. В.К.Лепяхина, А.Д.Апазова. — М.: АО "Фармимэкс", 1995. — 154 с.
6. Соболевський В.П. // Фармац.журн. — 1995. — №5. — С. 7-11.
7. Справочник экстемпоральной рецептуры / Под ред. А.И.Тихонова. — К.: МОРИОН, 1999. — 496 с.
8. Joseph M. Ault, Christopher M. Riley, Noel M. Meltzer, Craig E. Lunte // Pharm. Res. — 1994. — Vol. 11. — P. 1631-1639.
9. K. Matsujama, M. Nakachima, Y. Nakaboh et al. // Pharm. Res. — 1994. — Vol. 11. — P. 684-686.
10. Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf / Rudolf Voigt. Unter Mitarb. von Manfred Bornschein. — 7. überarb. Aufl. — Berlin: Ullstein Mosby, 1993. — 600 p.

УДК 615.454.1:014.22:615.12

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ПРОПИСЕЙ МАЗЕЙ

Т.Г.Ярных, О.В.Лукиенко, О.С.Данькевич

Проведен выборочный анализ экстемпоральной рецептуры аптек г. Харькова. Показана целесообразность научного подхода к выбору рациональной технологии экстемпоральных прописей мазей. Биофармацевтическими исследованиями подтверждена оптимальная технология экстемпоральной прописи мази для носа. Доказана стабильность мази в течение 6 месяцев хранения в двух видах упаковки.

UDC 615.454.1:014.22:615.12

TECHNOLOGY DEVELOPMENT OF OINTMENTS EXTEMPORAL PRESCRIPTIONS

T.G.Yarnykh, O.V.Lukiyenko, O.S.Dankevich

We have carried out the selective analysis of extemporal chemist's prescriptions of Kharkov. It has been shown the expediency of scientific approach to a rational choice technology of ointments extemporal recipe. Optimal technologies of ointment extemporal recipe for a nose have been confirmed by biopharmaceutical researches. We have proved the ointment stability during 6 months of storage in two kinds of wrapping.