УДК 615.454.1:616.5

ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ КРЕМА БЕТАМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА 0,064 %

О.А. Ляпунова, А.Г. Фадейкина

Национальная фармацевтическая академия Украины,
Государственный научный центр лекарственных средств

Дерматологическая наука веками разрабатывала принципы и каноны наружного лечения, согласно которым местное лечение зависит не только от вида дерматоза, но и от остроты воспалительного процесса в коже.

Пути совершенствования кортикостероидных препаратов следующие:

– совершенствование основ, которые должны обеспечивать достаточно высокую концентрацию кортикостероида в коже и низкую абсорбцию в системный кровоток;

– разработка основ, обладающих самостоятельным лечебным действием;

– разработка основ, потенцирующих действие кортикостероида;

– разработка основ для разных клинических форм и стадий заболевания;

– разработка мягких лекарственных средств с более эффективными и безвредными кортикостероидами;

– разработка комбинированных препаратов для разных клинических форм и стадий заболевания.

Чрезвычайную важность приобретает последовательность применения лекарственных препаратов со свойствами, соответствующими различным стадиям воспаления. Так, например, при остром мокнущем воспалительном процессе всегда рекомендовалась щадящая терапия с использованием водных растворов в виде примочек, аэрозолей, а после высыхания пораженной кожи обычно применяли взбалтываемые суспензии, пасты, присыпки. По мере угасания воспаления для лечения рекомендовали вначале кремы и лишь затем — мази на жировых основах. Таким образом, общепринято, что исключительно важным для получения положительного терапевтического эффекта является учет клинической формы и стадии заболевания.

Существует необходимость в создании мазей на более универсальных основах, которые являются промежуточными по своим свойствам, то есть мази для промежуточной стадии или клинической формы, когда сильное подсушивающее действие негативно сказывается на субъективных ощущениях больного и клинике дерматоза. При этом необходимо применять гидрофильные основы со слабыми осмотическими свойствами и увлажняющим действием на кожу.

К таким препаратам можно отнести крем «Кутерид» (Lek, Словения), содержащий сильный глюкокортикостероид — бетаметазона дипропионат в концентрации 0,064 % (0,05 % в пересчете на бетаметазон основание). Крем «Кутерид» приготовлен на гидрофильной кремовой основе (эмульсия типа м/в) и имеет достаточно сложный состав, в котором многие вещества зашифрованы под названиями, присвоенными им фирмой Lek.

Рациональной является разработка препарата-генерика – аналога крема «Кутерид», который должен содержать бетаметазона дипропионат на гидрофильной кремовой основе, обеспечивающей проявление противовоспалительного и антиэкссудативного эффекта действующего вещества. В то же время это средство не должно обладать чрезмерно высушивающим действием на кожу, что особенно важно для хронических дерматозов, сопровождающихся выраженной сухостью кожи, таких как атопический дерматит, нейродермит, лихенифицированная экзема и др.

Задачи исследований. В одну из задач исследований входило обоснование способа приготовления (технологии) препарата.

Экспериментальная часть. Технология препарата разработана с учетом свойств компонентов, входящих в его состав, и свойств крема как дисперсной системы. При выборе способа приготовления и параметров технологического процесса основывались также на данных влияния температуры на реологические свойства лекарственной формы. Способ приготовления предполагает следующие технологические процессы:

– растворение бетаметазона дипропионата и консерванта в гидрофильном неводном растворителе при нагревании;

– получение эмульсионной основы, заключающееся в расплавлении эмульгаторов и компонентов масляной фазы, а также растворении антиоксидантов и буферных веществ в воде при нагревании;

– эмульгирование;

– смешивание раствора бетаметазона дипропионата и консерванта с основой крема;

– охлаждение препарата до комнатной температуры при перемешивании; в процессе охлаждения происходит гелеобразование.

Бетаметазона дипропионат и консервант растворяют в гидрофильном неводном растворителе при нагревании до 60–65 °С. При таком температурном режиме бетаметазона дипропионат не разлагается; суммарное содержание примесей в креме не превышает 1 %.

Нагревание раствора до 90 °С в течение 30 минут также не вызывает повышения содержания примесей свыше 1 % в креме непосредственно после приготовления. Однако накопление примесей при этом может происходить в процессе хранения препарата, поэтому раствор не следует нагревать свыше этой температуры.

Температура 70–75 °С, до которой нагревают массу в реакторе, обусловлена температурами и скоростью плавления эмульгаторов (от 50 до 58 °С) и компонентов масляной фазы крема. Для эффективного эмульгирования эти компоненты должны быть в жидком состоянии.

После эмульгирования основы с помощью турбинной мешалки массу в реакторе охлаждают. В интервале температур от 60 до 50 °С эмульсия имеет жидкую консистенцию, а при температурах ниже 45 °С приобретает гелеобразную консистенцию, и ее структурная вязкость резко повышается (рисунок).

Для равномерного распределения бетаметазона дипропионата в массе крема раствор бетаметазона дипропионата вводят в основу при 55–60 °С, то есть в эмульсию, имеющую жидкую консистенцию.

Гелеобразование создает дополнительный фактор стабилизации эмульсии – структурно-механический барьер в объеме дисперсионной среды. Чтобы после эмульгирования не происходила коалесценция, периодически следует включать турбинную мешалку. После гелеобразования необходимость в этом отпадает; охлаждение проводят при перемешивании массы рамной (скребковой) и лопастной мешалками при малых частотах вращения для равномерного охлаждения всей массы крема.

Перемешивание турбинной мешалкой следует вести под вакуумом во избежание образования газовой эмульсии. Перед включением турбинной мешалки основу в расплавленном состоянии следует выдержать под вакуумом в течение 20–30 минут без перемешивания, что позволяет разрушить газовую эмульсию.

Структурная вязкость крема практически не зависит от производительности тубонаполнительного автомата, поэтому его следует фасовать при максимальной производительности (не менее 60–100 туб/мин).

Хранить препарат в цехе и на складе следует при температуре не выше 25 °С, поскольку при ее повышении происходит уменьшение значений реопараметров крема, что может привести к проявлению процессов, обусловливающих кинетическую и термодинамическую неустойчивость дисперсной системы. При температурах ниже 15 °С возможна кристаллизация бетаметазона дипропионата и других ингредиентов, входящих в состав препарата. Замораживание препарата не допускается, поскольку это может привести к дестабилизации эмульсии.

ВЫВОДЫ

На основании результатов исследования реологических характеристик крема в зависимости от температуры, температурных режимов растворения и плавления компонентов, а также свойств препарата как дисперсной системы (эмульсия) разработана и обоснована технология мягкого лекарственного средства для наружного применения, содержащего бетаметазона дипропионат на гидрофильной кремовой основе. Основа обеспечивает проявление противовоспалительного и антиэкссудативного эффекта действующего вещества.

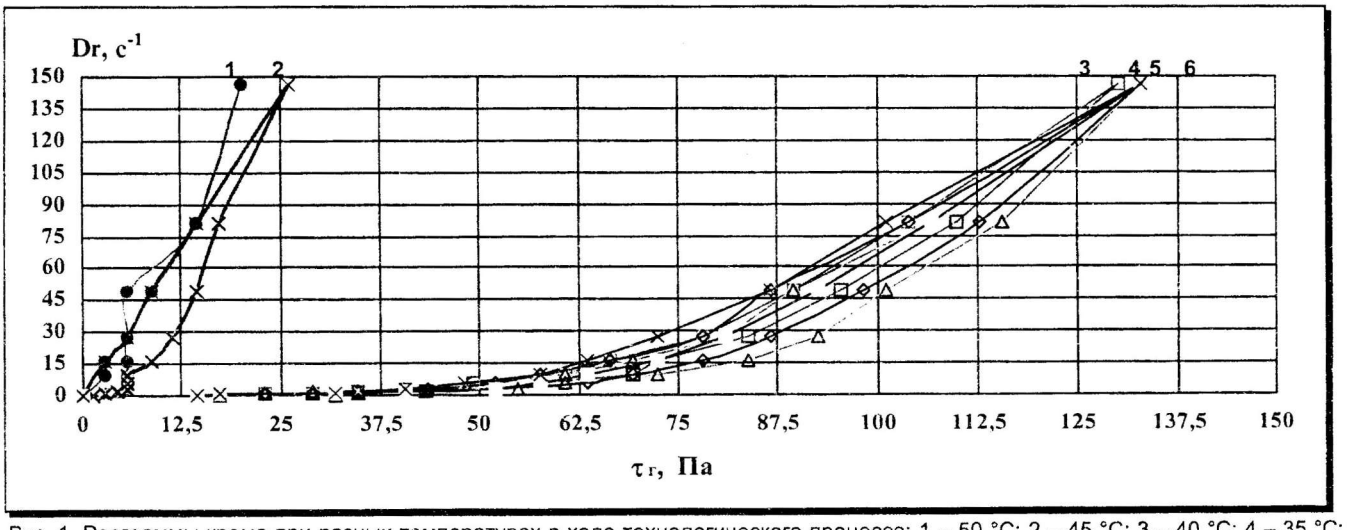

Рис. 1. Реограммы крема при разных температурах в ходе технологического процесса: 1 – 50 °С; 2 – 45 °С; 3 – 40 °С; 4 – 35 °С; 5 – 30°С; 6 – 25 °С

ЛИТЕРАТУРА

1. Кутасевич Я.Ф., Савенкова В.В., Маштакова И.А. К проблемам топической стероидной терапии // Тез. доп. VII з'їзду дерматовенерологів України.— К., 1999.— С. 82.
2. Розентул М.А. Общая терапия кожных болезней.— М., 1952.— 375 с.
3. Лечение кожных болезней. Руководство для врачей / Под ред. проф. А.Л. Машкиллейсона.— М.: Медицина, 1990.— 560 с.
4. Кутасевич Я.Ф., Ляпунов Н.А. Состояние и перспективы местной терапии в дерматологии // Журн. дерматологии и венерологии.— 1997.— № 4.— С. 12–17.
5. Кутасевич Я.Ф., Савенкова В.В., Маштакова І.О. Підвищення ефективності лікування хворих розповсюдженими дерматозами шляхом зовнішнього застосування різних лікарських форм, що містять бетаметазон // Тез. доп. VII з'їзду дерматовенерологів України.— К., 1999.— С. 89.
6. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства.— К.: Здоров'я, 1975.— 240 с.
7. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.— Л.: Медицина, 1963.— 152 с.
8. Gulati O.P., Sharma S.C., Hammersen F. Hemodynamic, biochemical and morphological changes in the dextran and D-galactosamine induced edema in rats // Arch. int. pharmacodyn. et ther.— 1983.— V. 263.— № 2.— P. 272–287.

УДК 615.45:616.31

КІНЕТИКА ВИВІЛЬНЕННЯ АЦИКЛОВІРУ З ПЛІВОК «ВІРУПЛЕН»

Л.Л. Давтян, О.Я. Коритнюк
Київська медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика МОЗ України

Одним з основних завдань охорони здоров'я населення у перспективі є зниження захворюваності на вірусні інфекції, що нині становлять понад 90 % усієї зареєстрованої інфекційної патології [2,5]. Гострі герпетичні стоматити — одне з найбільш частих проявів первинної інфекції, частіше виникає в дитячому віці і менше у дорослих. Спочатку захворювання приймає форму афтозного стоматиту, а потім може спостерігатися вірусоносійство протягом усього життя. В ослаблених дітей внаслідок дисемінації вірусу може розвитися важка вісцеральна патологія, що супроводжується фізичними і психічними розладами [1,4]. Наявні препарати цілеспрямованої дії не завжди є ефективними для блокування даних процесів, тому актуальним є створення та вивчення властивостей нових м'яких лікарських форм – стоматологічних плівок під умовною назвою «Віруплен».

Мета роботи

Оптимізація технології «Віруплену» – лікарських плівок ацикловіру та дослідження кінетики вивільнення діючої речовини з матриці.

Матеріали і методи дослідження

Полімерні плівки із карбометилцелюлози «Плацебо», а також аналогічні плівки з іммобілізованим на них ацикловіром «Віруплен». Плівки «Плацебо» та «Віруплен» являли собою полімерні пластинки від світло-жовтого до жовтого кольору.

Результати досліджень та їх обговорення

Було встановлено, що кількість внесеного ацикловіру в полімерну масу обмежена їх фізико-механічними властивостями. Експериментально доведено, що одна плівка розмірами 9,0x4,5x0,35 мм і вагою від 15, 0 до 16,0 мг, здатна повністю іммобілізувати в собі 0,50–0,68 мг лікарської субстанції ацикловіру, що становить 4,25 % в перерахунку на діючу речовину.

Досліджували динаміку вивільнення ацикловіру з лікарської форми «Віруплен» в залежності від товщини плівок. Досліди виконували на модельних плівках в діалізній камері мембранним методом [7]. Проби із камери відбирали по 1 мл через 60, 180 і 360 хв після заповнення обох камер водою. В одібраних пробах визначали оптичну густину розчину на спектро-