УДК 615.28.076:615.454.1

МАЗІ. XI. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗВІЛЬНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН З МАЗЕЙ З ВРАХУВАННЯМ ІХ РОЗЧИННОСТІ ТА ДИСПЕРСНОСТІ

І. М. ПЕРЦЕВ, Д. П. САЛО, В. Ф. ДЕСЕНКО, Л. М. ВОРОНІНА
Харківський фармацевтичний інститут

Швидкість та повнота звільнення речовин з лікарської форми і всисання в організм залежить від багатьох факторів, вивчення впливу яких є предметом нового наукового напрямку — біофармації (4, 12). На наш погляд, являє інтерес розглянути вплив фізико-хімічних властивостей лікарських речовин (розчинності та дисперсності) на їх звільнення з мазей на перших етапах, що зумовлюють процес всмоктування. В літературі це питання висвітлене недостатньо. Відомо, що хороша розчинність речовини забезпечує найбільший ступінь її дисперсності, більш сильно виражену дифузію на місці аплікації мазі, а, отже, її терапевтичну дію. Однак остання може значно змінюватися за рахунок споріднення діючої речовини з носієм, як це спостерігається у випадку саліцилової кислоти (2) або левоміцетину (9) при їх введенні у поліетиленгліколеву основу.

Для оцінки звільнення діючих речовин з мазей нами використовувався метод дифузії в агар (6), який дозволяє одержати наочні, технічно доступні та відтворювані результати. В роботі використовувались легко, помірно та практично нерозчинні речовини, які широко використовуються при виготовленні мазей, лініментів та емульсій, а також такі мазеві основи: вазелінова (I), основа, що містила віск жовтий та маслинову олію у співвідношенні 3:7 (II); гідрофільна основа ХНДХФІ (8), що являла собою емульсію типу в/о (III); емульсійна основа типу о/в складу: емульсійного воску* 7 ч., вазелінового масла 7,5 ч., гліцерину 12,5 ч., есилону 5 10 ч., натрію бензоату 0,2 ч., води дистильованої 62,8 ч. (IV); метилцелюлозний гель (7) (V); поліетиленгліколевий гель складу: ПЕГ 400 7 ч., ПЕГ 1500 3 ч. (VI); гель амінобентоніту (VII), що являв собою 10% суспензію октадециламінобентоніту в есилоні 4 та емульсійна водозмивна основа тріетаноламінобентоніту (ЕВЗОТ) складу: тріетаноламінобентоніту 7 ч., абрикосової олії 35 ч. та води дистильованої 58 ч. (VIII).

---

* Склад емульсійного воску: цетостеарилового спирту 90 ч., стеароксу 40 10 ч., води дистильованої 4 ч.

Таблиця 1

Звільнення сульфаніламідних препаратів з мазей, виготовлених на основах різної хімічної природи

Лікарська речовина		Розчинність	Мазева основа							
			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Норсульфазол-натрій	1	1 : 2	11,5±0,5	9,4±0,3	12,2±0,2	16,5±0,5	17,2±0,4	17,9	13,9±0,3	21,5±0,5
Сульфацил-натрій	1	1 : 10	18,4±0,2	15,8±0,3	19,8±0,4	P	22,3±0,3	23,3±0,3	13,1±0,5	25,1±0,3
Стрептоцид розчинний	1	1 : 30	14,4±0,2	17,5±0,5	18,3±0,3	20,3±0,3	21,6	24,0±0,2	12,8±0,4	23,3±0,3
Стрептоцид	1	1 : 170	15,8±0,3	18,0±0,5	16,5±0,5	18,3±0,3	18,9±0,3	20,5±0,3	17,0±0,3	20,4±0,2
Сульфадимезин	1	1 : 1000	13,7±0,3	10,4±0,2	15,3±0,3	17,3±0,3	17,8±0,4	17,9±0,3	11,4±0,2	18,7±0,3
Норсульфазол	1	1 : 2000	11,3	9,8±0,3	11,9	12,2±0,2	13,5	15,4±0,3	11,0±0,4	15,9
Етазол	1	1 : 0000	9,8±0,4	8,5±0,3	10,4±0,2	11,5±0,3	12,2±0,2	15,3±0,3	9,6±0,3	—
Норсульфазол-натрій	2		27,9±0,3	29,5±0,3	35,4±0,4	39,1±0,3	40,2±0,3	44,5±0,5	45,5±0,5	36,8±0,2
Сульфацил-натрій	2		35,3±0,3	40,6±0,3	46,0±0,5	P	53,6±0,2	60,1±0,3	49,1±0,3	62,4±0,4
Стрептоцид розчинний	2		32,5±0,5	30,2	41,5±0,3	44,0	49,5±0,5	51,4±0,4	39,9±0,3	53,2±0,2
Стрептоцид	2		34,0	31,0	39,5±0,3	42,0±0,3	46,7±0,3	46,0	51,3±0,3	47,7±0,3
Сульфадимезин	2		31,0	28,1±0,3	35,4±0,2	37,4±0,2	37,9±0,3	43,6±0,3	35,9±0,5	39,1±0,3
Норсульфазол	2		28,6±0,3	29,7±0,3	30,4	35,9±0,3	38,0	31,4±0,2	34,5±0,3	34,1±0,3
Етазол	2		23,9±0,3	24,7±0,3	27,3±0,3	28,0	28,8±0,2	37,3±0,3	30,2	33,7±0,3

Примітки. Р — мазь розшаровувалась. 1 — метод хроматографії на папері, 2 — метод дифузії в агар (через 24 год.).

Гідрофобну (II) та водорозчинну (VI) основи готували шляхом стоплення складових компонентів, емульсійну основу (VI) — змішуванням у ступці сплаву емульсійного воску, есилону 5, вазелінового масла та гліцерину з підігрітим розчином натрію бензоату у воді. При виготовленні метилцелюлозного гелю порошок МЦ заливали у склянці половинною кількістю води, підігрітої до температури 65—70°, залишали стояти для набухання на 30—40 хв., потім додавали решту води і гліцерин (при помішуванні з допомогою механічної міщалки). Для одержання гелю амінобентоніту (VII) спочатку готували тонку 10% суспензію октадециламінобентоніту в етанолі, яку ретельно змішували у ступці з есилоном 4. Суміш (при перемішуванні) нагрівали на киплячому огрівнику до повного зникнення етанолу. При виготовленні ЕВЗОТ (порошок тріетаноламінобентоніту розтирали, заливали подвійною кількістю води та залишали для набухання. Потім (при перемішуванні) невеликими порціями додавали абрикосову олію і дистильовану воду.

Мазі з сульфаніламідами готували 10%, а з левоміцетином — 1% з додержанням загальних вказівок Державної фармакопеї СРСР (3). Звільнення сульфаніламідних препаратів з мазей визначали методами хроматографії на папері (10) та дифузії у 2% агар з реактивом Ерліха (11), а левоміцетин — з використанням тестмікроба Bac. Subtillis (3).

Вплив розчинності лікарських речовин на процес їх звільнення досліджували на мазях з сульфаніламідами, які максимально задовольняли вимогам поставленого завдання. Цифрові результати, піддані спрощеній математико-статистичній обробці за методом Є. М. Монцевічюте-Ерінгене

(5), наведені в таблиці 1, де лікарські речовини розташовані в порядку зменшення їх розчинності у воді.

Аналізуючи наведені в таблиці 1 дані, можна зробити висновок, що між методами, які було використано для визначення звільнення лікарських речовин з мазей, спостерігається певна кореляція. Дифузія речовин збільшувалася від гідрофобних мазевих основ до водорозчинних гелей. Емульсійні основи займали проміжне положення, за винятком ЕВЗОТ, яка добре розчинні речовини звільняла найкраще. Вплив розчинності речовини на процес її звільнення з мазей проявлявся найбільш чітко при наявності води в мазевій основі і дещо послаблювався у гідрофобних основах. Норсульфазол-натрій з мазей дифундував своєрідно. Незважаючи на добру розчинність, він звільнявся гірше, ніж сульфацил-натрій та стрептоцид розчинний. Його дифузія наближалась до дифузії норсульфазолу, практично з усіх основ, що досліджувалися, але з тією різницею, що з водовмісних основ дещо краще дифундував норсульфазол-натрій, а з гідрофобних — норсульфазол.

Оскільки забарвлені зони при визначенні дифузії відрізнялися не тільки за розміром, але й за інтенсивністю забарвлення, цікаво було провести кількісне визначення звільнення речовини з мазевої основи. Для цього ми використали метод, описаний в літературі (11), в незначній модифікації, яка полягає в тому, що забарвлену під впливом дифундованої речовини частину агару розчиняли у воді, центрифугували (10 000 об./хв.) на протязі години, а інтенсивність забарвлення розчину вимірювали на фотоелектроколориметрі (ФЕК-56М). За допомогою стандартної кривої сульфаніламідних препаратів визначали кількість речовини, що продифундувала в агар за певний час. З цією метою використовували 10% мазі сульфацил-натрію, сульфадимезину та етазолу, виготовлені на вазеліновій (I), емульсійній (III), поліетиленгліколевій (VI) та ЕВЗОТ (VIII) мазевих основах.

Результати досліджень показали кількісну залежність звільнення речовин від їх розчинності з усіх чотирьох мазевих основ. Ступінь звільнення речовин з мазей за 24 години становив: на вазеліні (I) — 5, 8, 3,2 і 1,9%; емульсійній основі (III) — 27,2, 13,2 і 8,9%; поліетиленгліколевій — 58,1, 22,3 і 19,8%; ЕВЗОТ — 70,0, 10,7 і 7,9% відповідно.

Для виявлення впливу ступеня дисперсності нерозчинних або важкорозчинних лікарських речовин на процес звільнення їх з мазей, на автоматичному просіюючому апараті (типу АП-2б, виробництва ЧССР) було одержано по три фракції левоміцетину і норсульфазолу з розміром частинок 0,04, 0,08, 0,16 *мм*. Щоб запобігти небажаному диспергуванню частинок дисперсної фази в процесі виготовлення мазей, останні готували шляхом введення певної фракції речовини у розтоплену основу з наступним перемішуванням до застигання мазі за допомогою пропелерної механічної мішалки. Звільнення речовини визначали шляхом вимірювання відстані дифузії в агар (на чашках Петрі), що

Таблиця 2

Вплив дисперсності левоміцетину на звільнення з мазі

Величина часток у *мм*	Мазева основа					
	вазелінова (I)		емульсійна (III)		МЦ гель (V)	
	А	*Б*	*А*	*Б*	*А*	*Б*
0,16	19,1±0,3	59,97	27,4±0,2	86,04	28,7±0,3	90,12
0,08	22,2±0,2	69,71	29,7±0,3	93,26	29,3±0,3	92,00
0,04	23,9±0,3	75,05	32,2±0,4	101,11	31,7±0,3	99,53
Мікронізована форма	24,7±0,3	—	33,4±0,2	—	33,1±0,3	—

Примітка. *А* — діаметр, *Б* — площа зони гальмування росту тест-мікроорганізму через 24 години в *мм*.

Таблиця 3

Вплив дисперсності норсульфазолу на звільнення з мазі

Величина часток у *мм*	Мазева основа					
	вазелінова (I)		емульсійна (III)		МЦ гель (V)	
	А	*Б*	*А*	*Б*	*А*	*Б*
0,16	14,3±0,3	44,90	15,1±0,3	47,41	17,4±0,2	54,64
0,08	15,2±0,4	47,73	16,9±0,3	53,07	19,2±0,4	60,29
0,04	16,9±0,3	53,07	18,6±0,3	58,40	20,7±0,3	64,99

Примітка. *А* — діаметр, *Б* — площа забарвленої зони через 2 год. в *мм*.

містив Bac. Subtillis (для левоміцетину) або реактив Ерліха (для норсульфазолу). Результати досліджень наведено в таблицях 2 і 3.

З наведених в таблицях 2 і 3 даних видно, що фактор «дисперсності» істотно впливає на ступінь звільнення речовини з мазі незалежно від типу мазевої основи. З підвищенням дисперсності частинок збільшується дифузійна здатність речовини, а отже, і її концентрація на межі мазь-шкірний покрив.

Таким чином, аналізуючи одержані дані in vitro щодо звільнення лікарських речовин з різних мазевих основ, можна зробити висновок, що максимальна «доставка» діючої речовини на місце аплікації мазі буде тоді, коли вона інкорпорована у придатну для цих цілей мазеву основу і в такому ступені дисперсності, який буде максимально сприятливим для проникнення у секрети шкіри (слизової) або рани.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башура Г. С., Глузман М. Х., Лабунський Е. В., Фармацевтичний журнал, 1969, № 1, 40. — 2. Башура Г. С., Перцев І. М., Пилипенко М. К., Ковальов І. П., Дмитрієвський Д. І., там же, 1973, № 4, 63.— 3. Государственная фармакопея СССР, X изд., «Медицина», 1968, 950.— 4. Крувчиньский Л., Новости фармации и медицины (Польша), 1975, 3, 105. — 5. Монцевичюте-Эрингене Е. М., Патал. физиология и эксперимент. терапия, 1964, № 4, 71. — 6. Перцев І. М., Башура Г. С., Сало Д. П. та ін., Фармацевтичний журнал, 1972, № 5, 6. — 7. Перцев І. М., Башура Г. С., Пятикоп О. І. та ін., там же, 1974, № 2,42. — 8. Справочник фармацевта, под. ред. А. И. Тенцовой, М., «Медицина», 1973, 81. — 9. Цагарейшвили Г. В., Башура Г. С., Перцев И. М., 2-й Международный симпозиум по биофармации и фармакокинетике, Тезисы докладов, ЧССР, Смолянице, 1974, 28.

10. Goran A., Huyck C. L., J. Soc. Cosmetic Chemists, 1956, 7, 1, 20—26.— 11. Patel K. C., Banker G. S., Dekay H. G., Pharm. Sci., 1961, 50, 4, 294—300.— 12. Zathurecky L., Arch. Pharm., 1970, 303, 182.

Надійшла 20. IV. 1976 р.

OINTMENTS. —I. A STUDY OF LIBERATION OF MEDICINAL SUBSTANCES FROM OINTMENTS CONSIDERING THEIR SOLUBILITY AND DEGREE OF DISPERSION

I. M. PERTSEV, D. P. SALO, V. F. DESENKO AND L. N. VORONINA
Kharkov Pharmaceutical Institute

SUMMARY

The authors studied the effect of physico-chemical properties (solubility, degree of dispersion) of drugs on their liberation from ointments prepared on bases of different chemical nature.

Using sulfanylamide preparations (sodium norsulfazol, norsulfazol, streptocide, soluble streptocide, sulfadimezin, sodium sulfacyl, ethazol) possessing various solubility as well as fractions of levomycetin and norsulfazol with various particle size it is shown that these properties effect the diffusion from ointments which is manifested independent of the type of the ointment base.