

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.454.1:577.127.4:638.135

ВИВЧЕННЯ ШВИДКОСТІ ВИВІЛЬНЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В СПОРТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

О.С.Шпичак, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Проведено дослідження по вивченю вивільнення фенольних сполук з комбінованої мазі, розробленої на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП), для застосування в спортивній медицині. Встановлено, що найбільш раціональним є використання в якості основи емульсійного типу, який містить у своєму складі неводний гідрофільний розчинник. Розроблений склад комбінованої мазі з ФГПП дозволяє вивільнити більш ніж 50% фенольних сполук, що відповідає вимогам Державної фармакопеї України.

За даними літературних джерел жоден фармацевтичний фактор не має такого впливу на біологічну активність лікарських препаратів, як допоміжні речовини [1-3, 5-7]. Біофармація дала наукове обґрунтування застосуванню допоміжних речовин та показала цілковиту неспроможність емпіричного відношення до них.

При створенні нових і удосконаленні існуючих лікарських препаратів необхідно враховувати не тільки вплив допоміжних речовин, а і їх природу, кількість, ступінь подрібнення та ін. Вони можуть посилювати, знижувати дію лікарської речовини або змінювати її характер під впливом різних факторів (комплексоутворення, молекулярної реакції, інтерференції і т.п.) [13-15].

Важливе практичне значення для забезпечення фармакологічної дії має характер (повнота та швидкість) вивільнення лікарської речовини. Вивільнення — це тільки перший біофармацевтичний етап на шляху потрапляння лікарської речовини до організму хворого. Далі не менш важливу роль для ефективності її дії і прояву побічних ефектів відіграють параметри фармакокінетики. Для лікарських форм, які діють місцево, важливо, щоб вивільнення проходило в достатньо повній мірі, тривало і з заданою швидкістю, що дозволяє створювати в тканинах необхідні концентрації лікарського препарату [3, 9, 16].

Вітчизняною промисловістю в умовах ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я”, м. Харків випускається стандартизована субстанція природно-

го походження на основі продуктів бджільництва, зокрема прополісу, — фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), пат. України №1740 від 29.12.1993 р., яка проявляє антимікробний, протизапальний, репаративний, капілярозміщуючий ефект та використовується у складі декількох лікарських препаратів різної направленості дії [8, 12].

Метою даної роботи стало вивчення швидкості вивільнення фенольних сполук з комбінованої мазі на основі ФГПП для лікування мікротравм у спортивній медицині, розробленої на кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету під керівництвом академіка Української АН, доктора фармацевтичних наук, професора О.І.Тихонова. У ході експерименту на нами були досліджені процеси вивільнення суми фенольних сполук з метою вибору оптимального співвідношення допоміжних речовин, обґрунтування технології та умов і термінів зберігання розробленої мазі.

Значна кількість мазевих основ сприяє необхідності вивчення їх впливу на фармакологічну дію лікарських речовин.

Приймаючи той факт, що терапевтична ефективність лікарських препаратів місцевого застосування (мазей, лініментів, гелів, пластирів тощо) в значній мірі залежить від раціонального підбору носія (основи) і її спроможності вивільнювати діючу речовину, першим етапом досліджень з обґрунтування складу лікарського засобу у формі мазі став вибір типу носія.

Загальновідомо, що терапевтична ефективність будь-якого препарату пов’язана з його біологічною доступністю, яка, в свою чергу, залежить від багатьох факторів, найважливішими з яких для твердих лікарських форм є швидкість і ступінь розчинення або вивільнення лікарських речовин з форми [4, 9].

На сьогоднішній день існує декілька методів визначення біологічної доступності. Слід відзначити, що досліди на лабораторних тваринах є визначальними в цьому відношенні, проте вони досить трудомісткі, вимагають високочутливої апа-

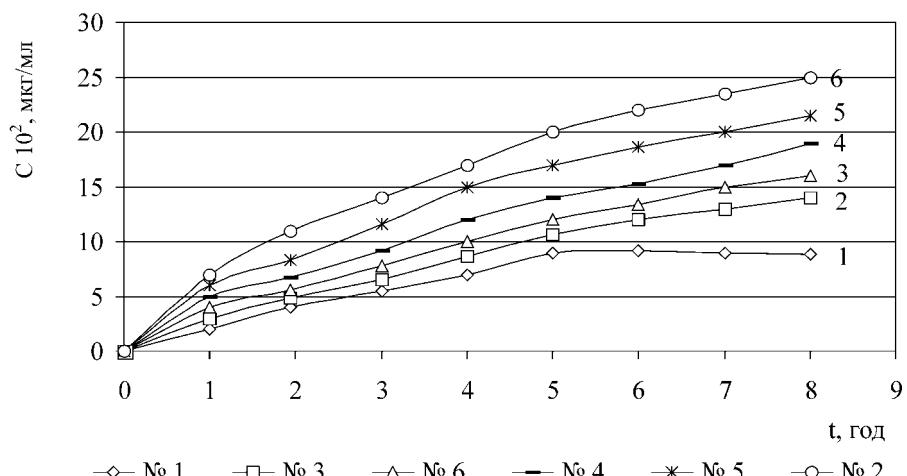


Рис. Кінетика вивільнення ФГПП із мазевих основ (номери основ відповідають номерам у таблиці).

ратури, удосконалених методів кількісного визначення діючих речовин та їх метаболітів у біоорганічних рідинах, спеціально підготовленого персоналу і тому вони не знаходять широкого застосування в наукових експериментах. На теперішній час у нашій країні і за кордоном розробляються тести "in vitro", за допомогою яких можна визначити потенціальну ефективність і характер дії лікарських препаратів [9-11].

Матеріали та методи

Для вивчення вивільнення ФГПП з мазевих основ були залучені основи різного типу та хімічної природи: дифільтра — вазелін-ланолінова; гідрофільтра (поліетиленоксидна); емульсійна типу в/м (основа Кутумової); декілька емульсій типу м/в (із емульгатором №1; основа ХНІХФІ; основа Гречького). Концентрація ФГПП у зразках мазей становила 5%. Склади мазевих основ наведені в таблиці.

Таблиця

Склади мазевих основ

Номер основи	Тип основи	Склад мазової основи, г	
1	Дифільтра (вазелін-ланоланова)	вазелін ланолін	60,0 40,0
2	Гідрофільтра (поліетиленоксидна)	поліетиленоксид-400 поліетиленоксид-1500	80,0 20,0
3	Емульсійна типу в/м (основа Кутумової)	вазелін емульгатор Т-2 вода очищена	60,0 10,0 30,0
4	Емульсійна типу м/в	масло вазелінове емульгатор №1 вода очищена	20,0 10,0 70,0
5	Емульсійна типу м/в (ХНІХФІ)	масло вазелінове ПЕО-400 спирт цетостериловий твін-80 вода очищена	25,0 12,0 25,0 2,0 36,0
6	Емульсійна типу м/в (основа Гречького)	вазелін пентол вода очищена	38,0 2,0 60,0

Вивільнення ФГПП з мазевих основ визначали за ступенем його дифузії у воду, очищеною крізь напівпроникну мембрани [4, 9]. В якості мембрани була використана целофанова плівка виробництва Черкаського заводу хімічного волокна марки В-8079 (ГОСТ 7730-89), товщина набряклої плівки — 45 мкм, ступінь набрякання — 125%, ступінь пористості — 6,25 г/мл.

Наважку мазі у кількості 10,0 г рівномірним шаром наносили на поверхню мембрани. Внутрішній циліндр разом зі зразком поміщали до камери для діалізу, в яку попередньо наливали воду очищеною (об'єм 20 мл). Проби діалізату об'ємом 10 мл відбирали за допомогою піпетки, проводили через рівні проміжки часу (0,5 год), добавляючи у камеру такий же об'єм чистого розчинника, і вивчали кількість ФГПП, що вивільнився з даного зразка за відомою методикою [4].

Для створення умов, відповідних до умов перебігу запального процесу, досліди проводили при температурі $37 \pm 1^\circ\text{C}$, що досягалося за допомогою терmostатування діалізаторів у термостаті ТС-80М-2. Кінетика вивільнення ФГПП із мазевих основ представлена на рисунку.

Результати та їх обговорення

Одержані результати свідчать (рис.), що вивільнення діючої речовини краще проходить із поліетиленоксидної основи. В цьому випадку за 8 год до діалізату перейшло майже $25 \cdot 10^2 \mu\text{g}/\text{мл}$ діючих речовин. Найгірше діаліз проходив із гідрофобної вазелін-ланолінової основи до вивільнення, яке закінчувалося на 5-й годині досліду. Причому в подальшому спостерігалося явище десорбції, і кількість вивільнених речовин знизилась.

При порівнянні емульсійних мазевих основ встановлено, що емульсії типу м/в мають більшу здатність до вивільнення фенольних сполук, ніж емульсії типу в/м. Серед емульсійних основ м/в перевагу слід віддати системі, яка містить у своєму складі неводний гідрофільний розчинник — ПЕО-400 (основа ХНІХФІ).

Таким чином, при визначенні ступеня вивільнення фенольних сполук з ФГПП мазеві основи слід розташувати в такому порядку: гідрофільна > емульсійна типу м/в > емульсійна типу в/м > гідрофобна. Беручи до уваги той факт, що поліетиленоксидні основи мають непомірно високі осмотичні властивості, найбільш доцільним для приготування м'якої лікарської форми з ФГПП з метою застосування в спортивній медицині є використання емульсійних основ типу м/в.

ВИСНОВКИ

- На основі експериментальних досліджень виявлено вплив природи мазової основи на швидкість вивільнення фенольних сполук зразків комбінованої мазі на основі ФГПП.
- Встановлено, що оптимальною є емульсійна мазева основа першого роду, яка в своєму складі містить гідрофільний неводний розчинник та узгоджується з вимогами Державної фармакопеї України.

ЛІТЕРАТУРА

- Багирова В.Л., Деміна Н.Б., Кулинченко Н.А. // *Фармація*. — 2002. — №2. — С. 24-27.
- Безуглая Е.П. // *Фармаком*. — 1996. — №4-5. — С. 46-49.
- Гризодуб О.І., Козлова Н.Г., Дранік Л.І. та ін. // *Вісник фармації*. — 1997. — №1. — С. 6-8.
- Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
- Ляпунов Н.А., Воловик Н.В. // *Фармаком*. — 2001. — №2. — С. 52-61.
- Перцев І.М., Грищенко І.С., Чуешов В.І. // *Вісник фармації*. — 2002. — №2(30). — С. 3-6.
- Перцев І.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. // *Фарм. журн.* — 1991. — №3. — С. 56-61 (Спец. вип., ч. 1).
- Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, В.П.Черных, и др.; Под ред. А.И.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
- Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / И.М.Перцев, А.М.Котенко, О.В.Чуешов, Е.Л.Халеева; Под ред. И.М.Перцева. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 288 с.
- Cox D.C., Druglas W.B., Preman W.B. et al. // *J. Pharm. Technol.* — 1978. — Vol. 4, №1. — P. 78-90.
- Eaglstein W.H., Falanga V. // *Surg. Clin. North Am.* — 1997. — №77(3). — P. 689-700.
- Marcucci M.C. // *Apidologie*. — 1995. — №26. — P. 83-99.
- Nikolovska-Coleska Z., Dorevski K., Klisarova Lj., Suturkova-Milosevic Lj. // *Bull. of the Chemists and Technol. of Macedonia*. — 1995. — №14(1). — P. 13-17.
- Nikolovska-Coleska Z., Klisarova Lj., Suturkova Lj., Dorevski K. // 53 Wourld Congr. of Pharmacy and Pharmac. Sci. — Tokyo (Japan). — 1993. — P. 45-56.
- Nikolovska-Coleska Z., Klisarova Lj., Suturkova Lj., Dorevski K. // *Bull. of the Macedonian Pharmac. Association*. — 1995. — №41 (1-2). — P. 118-119.
- Voskobojnikova I.V., Tyukavkina N.A., Kolhir V.K. // *Phytotherapy Res.* — 1992. — Vol. 1. — P. 368-372.

УДК 615.454.1:577.127.4:638.135

ІЗУЧЕННЯ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КОМБІНИРОВАННОЙ МАЗІ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ
О.С.Шпичак, А.И.Тихонов

Изучено высвобождение фенольных соединений из комбинированной мази на основе фенольного гидрофобного препарата прополиса (ФГПП). Установлено, что наиболее предпочтительно использовать в качестве мазевой основы эмульсионный тип, который содержит в своем составе неводный гидрофильный растворитель. Разработанный состав комбинированной мази позволяет высвободить более 50% фенольных соединений, что соответствует требованиям Государственной фармакопеи Украины.

UDC 615.454.1:577.127.4:638.135

THE STUDY OF THE RELEASE RATE OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM THE COMBINED OINTMENT FOR APPLICATION IN SPORT MEDICINE
O.S.Shpychak, O.I.Tikhonov

The release of phenolic compounds from the combined ointment on the basis of propolis phenolic hydrophobic medicine (PPHM) has been investigated. It has been found that the emulsion type containing a non-aqueous hydrophylic solvent in its composition should be the most preferably used as an ointment base. The composition of the combined ointment developed allows to release more than 50% of phenolic compounds, and it meets to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.