

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

УДК 615.012:615.454.1:638.135

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ НА ОСНОВІ ПРОПОЛІСУ ТА ЯНТАРНОЇ КИСЛОТИ

О.І.Тихонов, О.В.Лукієнко, Т.Г.Ярних

Національний фармацевтичний університет

Розроблено оптимальну технологію мазі з прополісом та янтарною кислотою на емульсійній основі першого роду. Враховуючи фізико-хімічні властивості речовин та попередні дослідження, встановлено оптимальну температуру розчинення фенольного гідрофобного препарату прополісу в суміші гідрофільних неводних розчинників, яка складає $50 \pm 5^\circ\text{C}$, кислоти янтарної у воді очищеній — $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Температура введення жовчі медичної становить $50 \pm 5^\circ\text{C}$, димексиду — $40 \pm 5^\circ\text{C}$. Експериментально доведено, що однорідність мазі досягається при введенні розчину фенольного гідрофобного препарату прополісу у гідрофільних неводних розчинниках до готової емульсійної основи. Біофармацевтичними дослідженнями доведено, що обрані допоміжні речовини та технологічний процес сприяють максимальному вивільненню діючої речовини з мазі, виготовленої за технологією №2 (діаметр забарвленої зони на 24 годину складає $20,0 \pm 0,2$ мм).

Засоби, що застосовуються місцево при суглобових та м'язових болях, включають досить обмежений арсенал лікарських препаратів на основі природної сировини для місцевої терапії запальних захворювань опорно-рухового апарату [2]. Тому актуальним є створення препаратів, які містять продукти природного походження, зокрема прополіс, для досягнення більш повного терапевтичного ефекту поряд з мінімальною побічною дією [6, 7, 12].

Враховуючи протизапальну та анальгетичну активність прополісу та літературні дані про посилення протизапальної дії препаратів при комбінованому введенні з янтарною кислотою [3, 13], доцільним є створення нової лікарської форми у вигляді мазі на основі вказаних компонентів.

Важливим фармацевтичним фактором, що впливає на якість препарату і терапевтичну активність діючих речовин, є технологія приготування [9]. Технологічний процес мазей включає різні стадії: нагрівання, розчинення, диспергування, перемішування, спосіб введення лікарських та допоміжних речовин тощо. [10]. Ці фактори у комплексі забезпечують рівномірність розподілу дію-

чих речовин у основі та стабільність, регулюють швидкість та ступінь їх вивільнення.

Метою досліджень стала розробка технології комбінованої мазі на емульсійній основі, яка містить біологічно активні природні речовини, для лікування захворювань опорно-рухового апарату.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були мазі, виготовлені за різними технологіями.

Як діючі речовини до складу мазі входять: фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), кислота янтарна, жовч медична та димексид. Емульсійна основа, окрім масла вазелінового, емульгатора №1 та води, додатково містить гідрофільні неводні розчинники (ГНР): 1,2-пропіленгліколь (ПГ) та поліетиленоксид-400 (ПЕО), які також є розчинниками ФГПП, пенетрантами всмоктування та структуроутворювачами дисперсних систем [8, 11].

Вплив введення розчину ФГПП у ГНР на однорідність мазі визначали органолептично за методикою ДФУ.

Вплив технологічного процесу на біофармацевтичні властивості мазі вивчали шляхом дослідів *in vitro* методом дифузії в агаровий гель, до якого було введено реактив — розчин заліза (ІІІ) хлориду. Швидкість вивільнення діючої речовини з мазей визначали за діаметром забарвленої зони, яка утворювалась у результаті взаємодії фенольних сполук ФГПП з реактивом.

Базову емульсію (емульгатор, масло вазелінове та вода очищена) готували за наступною технологією: емульгатор №1 розчиняли в маслі вазеліновому при температурі $70 \pm 2^\circ\text{C}$, потім при перемішуванні додавали воду очищену, нагріту до тієї ж температури.

Результати та їх обговорення

Фенольний гідрофобний препарат прополісу не розчинний ані у маслі вазеліновому, ані у воді. Проте, він розчиняється у гідрофільних неводних розчинниках, що дає можливість вводити ФГПП не за типом суспензії, а у вигляді розчину, що сприятиме більшій біологічній доступності.

З даних літератури відомо, що у пропіленгліколі ФГПП розчиняється краще, ніж у поліетиленоксиді-400, але солюбілізуюча здатність ПЕО

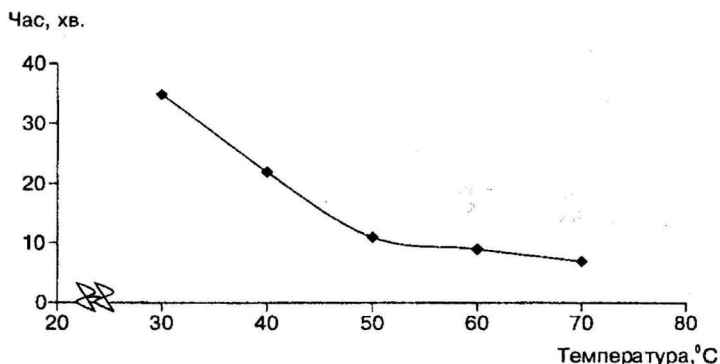


Рис. 1. Залежність часу розчинення ФГПП у ГНР від температури.

виша майже у 2 рази, на відміну від ПГ [5]. Крім того, у результаті попередніх досліджень були встановлені задовільні реологічні властивості основи із вмістом комбінації ГНР 30% [4]. Тому для подальших досліджень нами була обрана в якості розчинника бінарна суміш ГНР (ПЕО:ПГ — 1:2).

При вивченні розчинення ФГПП у суміші ГНР було встановлено (рис. 1), що підвищення температури від 30 до 50°C суттєво впливає на час розчинення діючої речовини, тоді як її збільшення до 70°C зменшує час розчинення ФГПП лише на 4 хв. Тому нами було обрано температуру розчинення ФГПП у суміші ГНР, яка дорівнювала 50±5°C.

Враховуючи те, що ГНР добре змішуються з водою, нами досліджувалось 3 способи введення розчину ФГПП у ГНР до мазі (див. табл.).

За даними табл., додавання до розчину ФГПП у ГНР води очищеної і наступне розведення цієї сумішшю первинної емульсії призводить до викристалізування діючої речовини і, як наслідок, до неоднорідності мазі.

Тому внаслідок вищевикладених причин раціонально вводити розчин ФГПП у ГНР після одержання емульсійної основи, тобто окремо від водної фази.

Наступним етапом нашої роботи став вибір температури розчинення та введення компонентів до складу маzewої основи (рис. 1).

Враховуючи те, що кислота янтарна має погану розчинність у холодній воді, але дуже швидко розчиняється у гарячій очищеній, її розчинення ми проводили при температурі 50±5°C.

Жовч медичну консервовану вводили до складу мазі також при температурі 50±5°C.

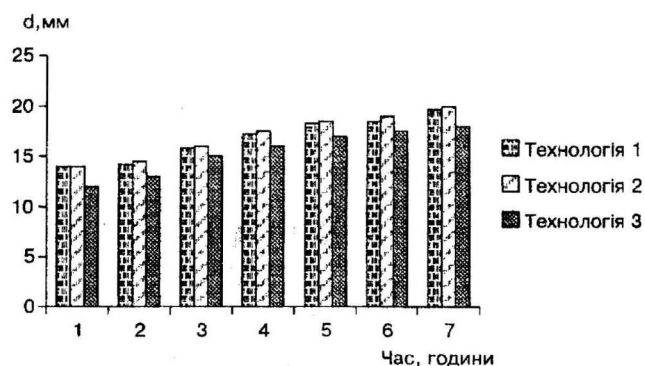


Рис. 2. Залежність швидкості вивільнення фенольних сполук від технології.

Димексид добре змішується з водою та гідрофільними неводними розчинниками. Але внаслідок того, що процес розкладання в димексиді починається при температурі 50°C [1], його введення до маzewої основи проводили при температурі 40±5°C.

Для визначення впливу технологічного процесу на біофармацевтичні властивості мазей нами були випробувані три технології приготування зразків.

Перша технологія: у ємкості для емульгування при перемішуванні розчиняли емульгатор №1 в маслі вазеліновому (температура 70±5°C). До одержаного сплаву послідовно додавали:

— частину (≈1/5) підігрітої до 70°C води та емульгували до отримання первинної емульсії;

— розчин кислоти янтарної і жовчі медичної та перемішували до отримання однорідної маси;

— розчин ФГПП у суміші ПГ та ПЕО-400 (2:1) і перемішували та охолоджували до кімнатної температури при працюючій мішалці;

— до одержаної маси додавали димексид і перемішували до однорідності.

Друга технологія відрізняється від першої тим, що до розчину ФГПП у суміші ПГ і ПЕО-400 (2:1) додавали димексид і вводили до емульсійної основи при температурі 40±5°C.

Третя технологія відрізняється від першої тим, що розчин ФГПП у суміші ПГ і ПЕО-400 (2:1) вводили до розчину емульгатора №1 у маслі вазеліновому при температурі 70±5°C і перемішували, потім додавали розчин кислоти янтарної та жовчі медичної у воді очищеній, перемішували до кімнатної температури і до одержаної маси додавали димексид і гомогенізували до однорідності.

Таблиця

Залежність зовнішнього вигляду мазей від способу введення розчину ФГПП

Склад розчину ФГПП	Спосіб введення розчину ФГПП	Зовнішній вигляд
ФГПП + ПГ + ПЕО (1:4:2)	Змішування з водою з наступним введенням до первинної емульсії	Неоднорідна маса світло-коричневого кольору з видимими вкрапленнями
ФГПП + ПГ + ПЕО (1:4:2)	Введення до готової емульсійної основи	Однорідна маса світло-коричневого кольору
ФГПП + ПГ + ПЕО + димексид (1:4:2:1)	Введення до готової емульсійної основи	Однорідна маса світло-коричневого кольору

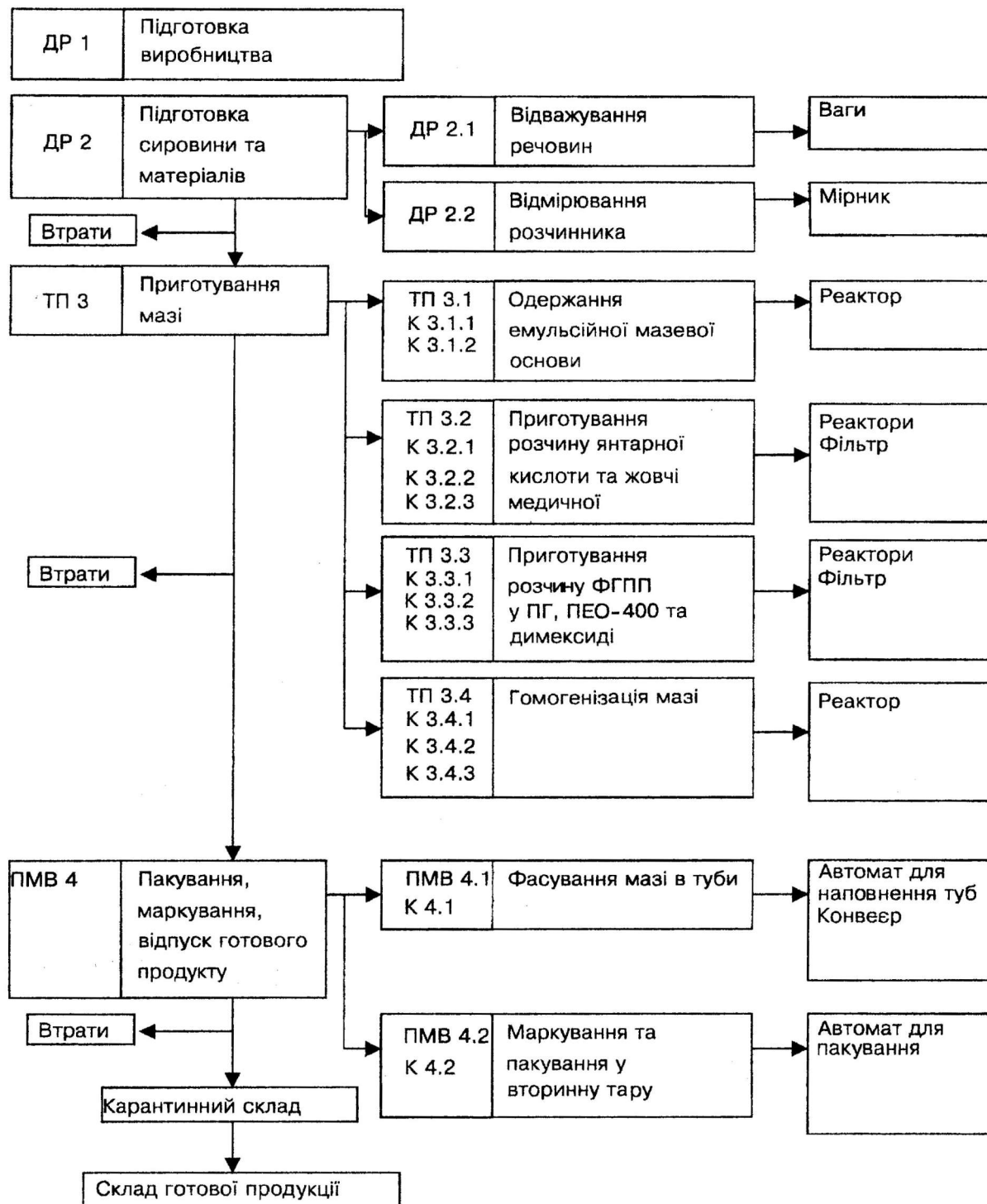


Рис. 3. Блок-схема технологічного процесу виробництва мазі з прополісом та янтарною кислотою.

Вивчення швидкості вивільнення фенольних сполук ФГПП з мазей, виконаних за різними технологіями, показало (рис. 2), що найбільший діаметр забарвленої зони мають зразки мазей, виконаних за технологією 2, що, певно, пояснюється більш повним розподілом діючої речовини у дисперсійному середовищі.

Цей факт підтверджує доцільність введення розчину ФГПП у ГНР (ПЕО-400, пропіленгліколь та димексид) до готової емульсії. Крім того, окреме додавання до основи розчину ФГПП у ГНР та димексиду ускладнює та уповільнює технологічний процес.

На підставі вищевикладеного нами була обрана технологія №2 мазі з ФГПП та янтарною кислотою, схема якої представлена на рис. 3.

ВИСНОВКИ

1. Біофармацевтичними дослідженнями встановлена послідовність введення інгредієнтів мазі та порядок проведення технологічних операцій.

2. Розроблено оптимальну технологію мазі з прополісом та янтарною кислотою на емульсійній основі першого роду. Встановлено, що обрані допоміжні речовини та технологічний процес сприяють максимальному вивільненню діючої речовини з мазі, виготовленої за розробленою технологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Загорій Г.В., Чуєшова Г.Ю., Рубан О.А., Чуєшов В.І. // Вісник фармації. — 2002. — №2 (30). — С. 26-29.
2. Компендиум 2000/2001 - Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2000. — 1456 с.
3. Косенко Е.А., Каминский Ю.Г., Кондрашова М.Н. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. — Пушино: ПНЦ РАН, 1996. — С. 27-34.
4. Тихонов О.І., Лукієнко О.В., Ярних Т.Г., Орловецька Н.Ф. // Вісник фармації. — 2003. — №3 (35). — С. 49-51.
5. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, В.П.Черных и др.; Под ред. акад. А.И.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
6. Benned G.P., Bomperts B.D., Memorber E.W. // *Arzneimittel.-Forsch.* — 1991. — Vol. 31, №3. — P. 433-437.
7. Donadieu Yves // *Abeilles et Fleurs.* — 1994. — №429. — P. 5-6.
8. Naik A., Kai T. // *Pharmac. Technology.* — 1990. — Vol. 14, №9. — P. 134-138.
9. *Pharmazeutische Technologie fuer Studium und Beruf / Rudolf Voigt. Unter Mitarb. von Manfred Bornschein.* — 8. Aufl.-Berlin: Wiesbaden: Ullstein Mosby, 1995. — 794 S.
10. Panchagnula P., Thomas N. // *Int. J. Pharmacy.* — 2000. — P. 131-150.
11. Sevdel Ioachim K., Michael T. // *Arch. Pharmacy.* — 1994. — Vol. 327, №10. — P. 601-610.
12. Cordero T.A., Alascon L., Escribaro E. et al. // *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 16, Suppl. №1. — P. 80.
13. Seifert Michael, Haslinger Ernst // *Liebigs Ann. Chem.* — 1998. — №11. — С. 1123-1126.

УДК 615.012:615.454.1:638.135

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРОПОЛИСА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

А.И.Тихонов, О.В.Лукиенко, Т.Г.Ярных

Разработана оптимальная технология мази с прополисом и янтарной кислотой на эмульсионной основе первого рода. С учетом физико-химических свойств веществ и предварительных результатов установлена оптимальная температура растворения фенольного гидрофобного препарата прополиса в смеси гидрофильных неводных растворителей, которая составляет $50 \pm 5^\circ\text{C}$, кислоты янтарной в воде очищенной — $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Температура введения желчи медицинской составляет $50 \pm 5^\circ\text{C}$, димексида — $40 \pm 5^\circ\text{C}$. Экспериментально доказано, что однородность мази достигается при введении раствора фенольного гидрофобного препарата прополиса в гидрофильных неводных растворителях в готовую эмульсионную основу. Биофармацевтическими исследованиями доказано, что выбранные вспомогательные вещества и технологический процесс способствуют максимальному высвобождению действующего вещества из мази, приготовленной за технологией №2 (диаметр окрашенной зоны на 24 час составил $20,0 \pm 0,2$ мм).

UDC 615.012:615.454.1:638.135

OINTMENT FORMULATION DEVELOPMENT ON THE BASIS OF PROPOLIS AND SUCCINIC ACID

O.I.Tikhonov, O.V.Lukienko, T.G.Yarnykh

The optimal formulation of the ointment with propolis and succinic acid on the emulsion basis of the first type has been developed. Taking into account the physical and chemical properties of substances and the preliminary results the optimal temperature of propolis phenolic hydrophobic drug dissolution in the mixture of hydrophilic non-aqueous solvents has been determined. It is $50 \pm 5^\circ\text{C}$ of the succinic acid in the water purified — $50 \pm 5^\circ\text{C}$. The temperature of medical bile introduction comprises $50 \pm 5^\circ\text{C}$, dimexide — $40 \pm 5^\circ\text{C}$. It has been proved experimentally, that the homogeneity of the ointment is achieved while introducing propolis phenolic hydrophobic drug solution hydrophilic non-aqueous solvents into the emulsion base prepared. The biopharmaceutical studies have proved, that the selected auxiliary substances and the technological process promote maximum release of the active substance from the ointment prepared by the method №2 (diameter of the colored zone in 24 hours is $20,0 \pm 0,2$ mm).