

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

УДК 615.454.1: 615.073\074: 616.155.291

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ І ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ДІЮЧИХ КОМПОНЕНТІВ МАЗІ “ТРОФЕПАРИН”

В.І.Гриценко, В.І.Чуєшов, О.А.Рубан

Національний фармацевтичний університет

Проведено термогравіметричний аналіз діючих компонентів мазі “Трофепарин” для лікування трофічних виразок. Розроблена технологія виготовлення мазі, обґрунтовані температурні умови введення лікарських речовин до її складу.

Незважаючи на значну кількість лікарських засобів для місцевого лікування захворювань венозної системи, впровадження нових ефективних препаратів є актуальним і перспективним напрямком сучасної медицини і фармації [9].

До захворювань венозної системи відносяться хронічна венозна недостатність, тромбофлебіти, флебіти, варикозне розширення вен. Численні дослідження показали, що венозна недостатність у різних її формах і проявах, виявляється у 62% населення [7, 13].

Хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок визначається як захворювання, викликане підвищенням венозним тиском як поверхневих, так і глибоких вен. Причиною хронічної венозної недостатності є слабкість венозної стінки, а також послаблення функції клапанів у поверхневих і глибоких венах. Це призводить до підвищення венозного тиску, сповільнення венозного відтоку з кінцівок, розвитку варикозної недостатності вен. У результаті цих змін розвиваються вторинні порушення мікроциркуляції, які є головним фактором розвитку виразок, що викликають послаблення функцій кінцівок. Біля 2/3 трофічних виразок з'являється на фоні варикозного розширення вен і тромбофлебіту [1, 2, 10, 15]. У ряді випадків зустрічаються травматично-рубцеві виразки, основними з яких є механічні пошкодження (інфіковані рани, вогнегнестрільні поранення, опіки) [4, 6, 8]. У зв'язку з цим профілактика і лікування трофічних змін або пошкоджень шкіри і тканин складають актуальну проблему сучасної медицини [3].

На сьогодні фармацевтичний ринок препаратів для місцевого лікування захворювань венозної системи відрізняється широтою і різноманітністю асортименту [5, 12]. У своїй більшості ці препарати мають однонаправлену дію і не містять необхідної комбінації лікарських речовин. Тому потреба у впровадженні нових ефективних препаратів,

які мають комплексний вплив на патологічний процес, залишається актуальною [11, 14].

У Національному фармацевтичному університеті був розроблений склад і технологія нової комбінованої мазі з гепарином та метилурацилом для лікування трофічних виразок, викликаних варикозною хворобою.

Гепарин натрію чинить антикоагулянтну дію, гальмує систему комплементу і реакцію антиген-антитіло, чим зменшує запальну реакцію.

Метилурацил прискорює процеси клітинної регенерації, що сприяє загоєнню ран, стимулює клітинний і гуморальний фактор захисту, має протизапальну дію.

Як носій діючих речовин була використана гідрофільна мазева основа на базі поліетиленоксиду 400 і поліетиленоксиду 1500 у співвідношенні 8:2.

Метою наших досліджень стало проведення термогравіметричного аналізу діючих речовин мазевої основи та мазі і визначення температурних режимів її виробництва.

Термічна поведінка кожної речовини залежить від хімічної будови, тому за допомогою термограм можна досліджувати склад як індивідуальних речовин, так і багатокомпонентних систем.

Експериментальна частина

Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1000 системи Ф.Паулік, І.Паулік, Л.Єфдей з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків у керамічних тиглях від 20 до 600°C на повітрі. Швидкість нагрівання становила 5°C за хвилину. Еталоном був прожарений оксид алюмінію. Вага зразків становила 50 мг. Фіксували криві Т, ТГ, ДТА, ДТГ. Крива Т — зміна температури, ТГ — зміна ваги, ДТГ — диференційована крива зміни теплових ефектів, ДТА — диференційована крива зміни ваги.

Результати та їх обговорення

Як видно з рис. 1, термічний розклад гепарину натрію відбувається у чотири стадії. Перша стадія проходить при температурі 60-170°C з витратою до 15% маси. Максимум другої стадії спостерігається при температурі 260°C, третьої стадії — при температурі 260-470°C, четвертої — при 490-585°C. Метилурацил починає розкладатися при

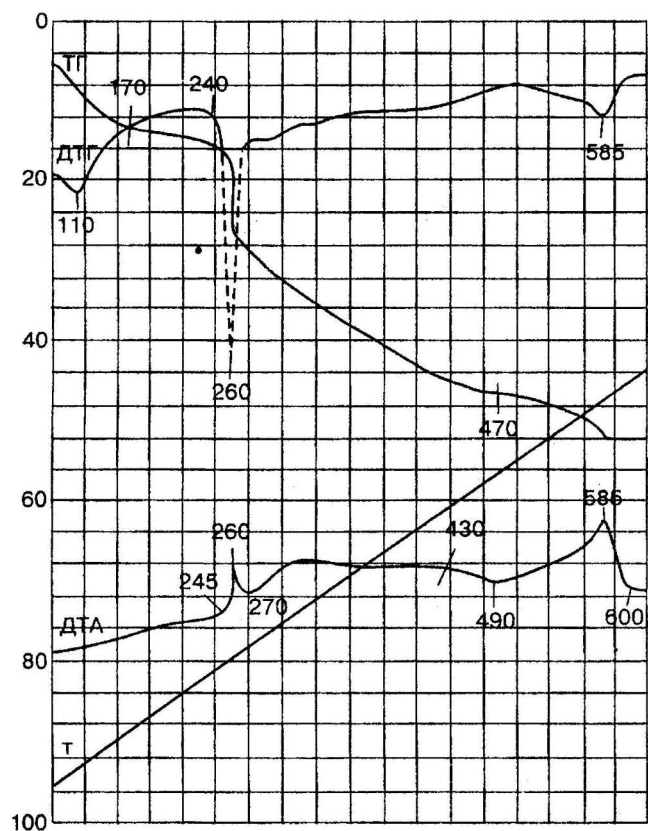


Рис. 1. Дериватограма гепарину натрію.

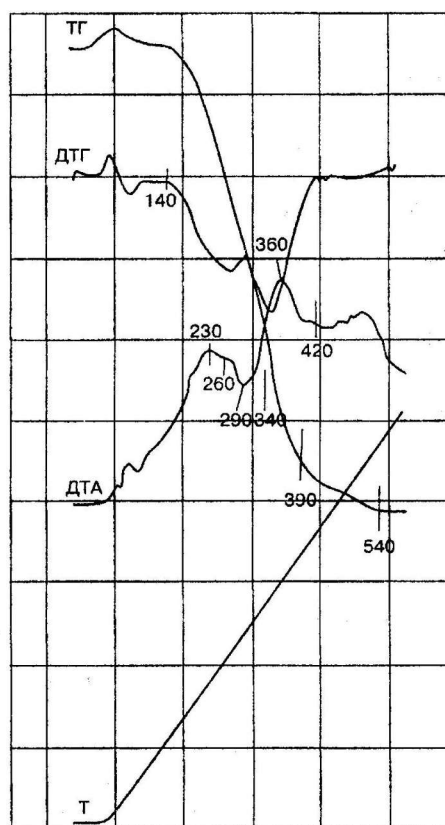


Рис. 3. Дериватограма мазі.

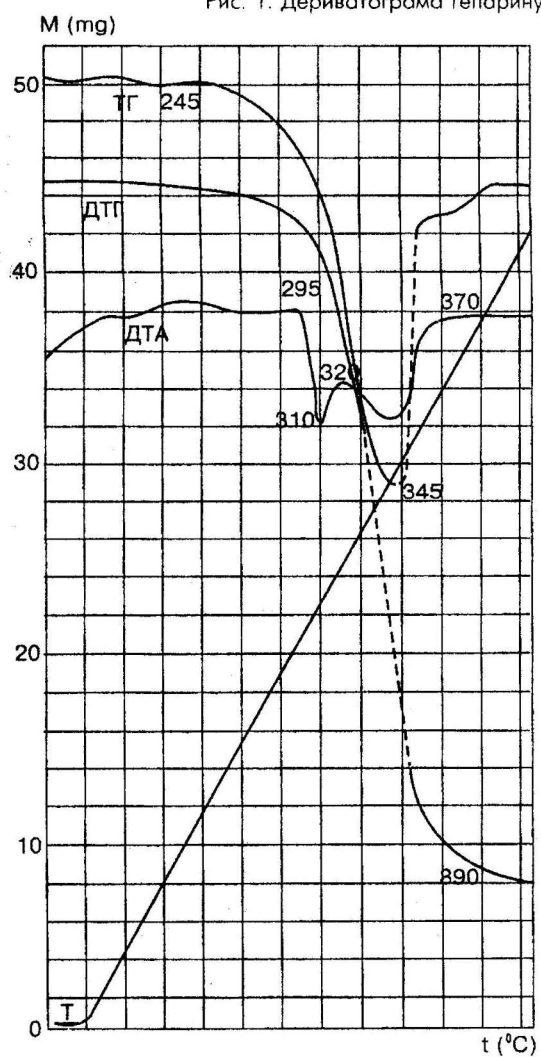


Рис. 2. Дериватограма метилурацилу.

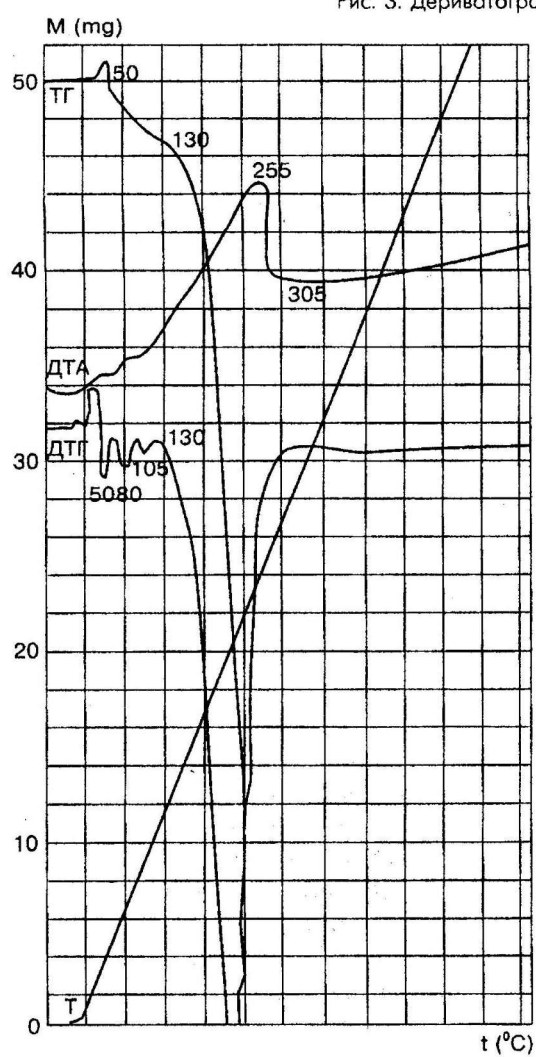


Рис. 4. Дериватограма мажевої основи.

температурі 245°C. Розпад проходить у дві стадії з ендоефектом при температурі 310°C і втратою 37% ваги та ендоефектом при температурі 345°C і втратою 44% ваги. Повний розклад метилурацилу спостерігається при температурі 390°C (рис. 2).

Температурний інтервал розкладення розробленої мазі становить 140-540°C. Для зразка характерний екзотермічний характер. Два екзоефекти спостерігаються при 230°C і 360°C (рис. 3).

Максимальна швидкість розкладу маzewої основи спостерігається при температурі 265°C (рис. 4). Розклад починається при температурі 50°C. В інтервалі 50-130°C розклад основи проходить досить повільно, втрата маси складає 36%, потім при температурі вище 130°C швидкість розкладу помітно збільшується, а при 305°C зразок згорає.

Проведені дослідження були враховані при розробці технології виготовлення мазі і дають можливість стверджувати, що гепарин натрію виявляє себе термолабільною речовиною, що температура його введення в основу не повинна перевищувати 60°C, а сплавляння поліетиленоксидів 400 і 1500 необхідно проводити при температурі не вище 50°C. Метилурацил є термостабільною речовиною і його температурний режим введення до лікарської форми не має важливого значення.

Технологія виготовлення мазі є одним з найбільш важливих біофармацевтичних факторів при розробці нових лікарських засобів.

На підставі попередніх фармакологічних і фізико-хімічних досліджень ми визначили концентрацію діючих речовин та розробили технологію виготовлення мазі.

Технологічний процес виготовлення мазі включає такі стадії: приготування суспензії метилурацилу приготування основи, приготування розчину гепарину, введення діючих речовин, гомогенізація. У зв'язку з тим, що метилурацил дуже мало розчиняється у воді, його доцільно вводити до складу мазі у вигляді суспензії. Після подрібнення і просіювання метилурацилу, його змішують з частиною поліетиленоксиду 400 у кількості, рівній половині маси метилурацилу, і суспендують до одержання однорідної маси. Мазеву основу готують методом сплавлення поліетиленоксидів з молекулярною масою 400 і 1500 при температурі не більше 50°C. До нагрітої маzewої основи додають гепарин натрію (у вигляді розчину у воді очищений) та суспензію метилурацилу. Одержану суміш гомогенізують до повного охолодження і отримання однорідної безбарвної маси.

Таким чином, на основі даних термогравіметричного аналізу діючих компонентів розроблено оптимальну технологію виготовлення нової комбінованої мазі для лікування трофічних виразок.

ВИСНОВКИ

1. За результатами проведеного термогравіметричного аналізу діючих речовин та мазі було встановлено, що термічні ефекти зразків мають подібний характер, що свідчить про відсутність хімічної взаємодії між компонентами мазі.

2. На основі проведених фізико-хімічних досліджень запропонована технологія виготовлення мазі, зокрема обґрунтовані температурні умови введення до її складу лікарських речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богданов А. Е., Золотухин И. А., Лебедев А. С., Дрозд О. В. // *Грудная и сердечно-сосуд. хирургия*. — 1993. — №1. — С. 28-33.
2. Геньк С.Н., Емельянов С.Ю. // *Хирургия*. — 1996. — №2. — С. 138-140.
3. Даценко Б. М., Перцев И.М., Белов С. Г. // *Клин. хирургия*. — 1984. — №1. — С. 10-14.
4. Ковальов В. М., Дикий І. Л., Чуєшов В. І. та ін. // *Вісник фармації*. — 2000. — №3. — С. 29-32.
5. *Компендіум 2000/2001 — лекарственные препараты* / Под. ред. В.Н.Коваленко., А.П.Викторова. — К.: Морион, 2000. — 1456 с.
6. Сащикова В.Г. *Профилактика и лечение трофических язв нижних конечностей*. — Гиппократ, 1995. — 92 с.
7. Сухарев И.И., Гуч А.А., Медвецкий Е.Б. и др. // *Клин. хирургия*. — 2000. — №9. — С. 5-7.
8. *Теория и практика местного лечения гнойных ран* / Под. ред. Б.М. Даценко. — К.: Здоров'я, 1995. — 382 с.
9. Abenhaim L., Kurr X. // *Angiology*. — 1997. — Vol. 48, №1. — P. 59-66.
10. Bast A., Jansen F. P., Haenen G. R. M. // *Int. J. Microcirc.: Clin. and Exp.* — 1992. — Vol. 11. — Suppl. 1. — P. 171.
11. Craig D. Q. M. // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* — 1990. — Vol. 16, 17. — P. 2501-2526.
12. Hanke G. // *ARV Seminar der Fachgruppe Apothekenlabor. Ost. Apothek Ztg.* — 1988. — Bd. 42, №10. — S. 188-189.
13. Jimenez Cossio J. A. // *Флеболомфология*. — 1996. — №1. — С. 8-12.

14. Mark Reinhard. Polimere — ideal Hilfstoffe in der pharmazeutischen Technologie // Iss. Z. Humboldt — Univ. Berlin. R. Main. Natur Iss. — 1991. — B. 40, №1. — S. 67-72.
15. Nicolaidis A. Classification of chronic venous insufficiency and clinical symptoms // XII Wld Congr. of Phlebology, Abstr. — Sydney, 1998. — P. 7-11.

УДК 615.454.1: 615.073\ 074: 616.155.291

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВУЮЩИХ КОМПОНЕНТОВ МАЗИ "ТРОФЕПАРИН"

В.И.Гриценко, В.И.Чуешов, Е.А.Рубан

Проведен термогравиметрический анализ действующих компонентов мази "Трофепарин" для лечения трофических язв. Разработана технология изготовления мази, обоснованы температурные условия введения лекарственных веществ в ее состав.

UDC 615.454.1: 615.073\ 074: 616.155.291

THE TECHNOLOGY ELABORATION AND THERMOGRAVIMETRICAL ANALYSIS FOR ACTIVE COMPONENTS OF "TROPHEPARIN" OINTMENT

V.I.Grytsenko, V.I.Chueshov, Ye.A.Ruban

The thermogravimetical analysis for active components of "Tropheparin" ointment for trophical ulcers treatment has been carried out. The technology for ointment preparation has been elaborated, the temperature conditions for medicinal substances administration into its composition have been grounded.

Продовження. Початок див. на стор. 38.

Проф. Субота Н.П. (Харківський педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди) присвятила свою доповідь тканинним стимуляторам та методам визначення їх біологічної активності.

Інтерес у присутніх викликали доповіді, які зробили співробітники Інституту радіофізики та електроніки НАН України (Харків) ст. наук. співроб. Шестопалова А.В. та пров. інженер Аніщенко Д.Б., присвячені комп'ютерному моделюванню процесів взаємодії лікарських засобів з біологічною мішенню (фрагментами ДНК).

Під час перерви в пленарному засіданні учасники конференції ознайомились зі стендовими доповідями, більшість з яких була присвячена синтезу нових біологічно активних речовин з використанням методів комбінаторної хімії. Інтерес учасників конференції привернули стендові доповіді: асп. Ларіонова В.Б. (Одеський національний університет ім. І.І.Мечникова), доц. Блажеєвського М.Є. (Національний фармацевтичний університет, Харків), Самойленко В.П. (Київський національний університет ім. Т.Г.Шевченка), Заремби О.В. (Національний фармацевтичний університет, Харків) та ін.

Під час проведення "круглого столу", який відбувся наприкінці робочого дня конференції, обговорювалися проблеми використання сучасних технологій органічного синтезу і медичної хімії для пошуку і створення нових лікарських препаратів.

У результаті обговорення стану розвитку в Україні сучасних технологій органічного синтезу і медичної хімії, а також сучасних методів біологічного скринінгу, необхідних для створення нових лікарських препаратів, було ухвалене **рішення конференції**:

- втілювати в практику органічного синтезу сучасні комбінаторні методи;
- сприяти технічному забезпеченню лабораторій реакторами комбінаторного синтезу та іншим обладнанням, що дозволить інтенсифікувати синтез, виділення та доведення будови органічних сполук;
- вважати за необхідне розробку та втілення в практику нових методів дослідження біологічної активності та токсичності сполук, які можна використовувати в масовому скринінгу перспективних органічних речовин;
- сприяти виданню спеціальної літератури (монографій, збірників та ін.), присвячених методології комбінаторного органічного синтезу та біологічного скринінгу;
- вважати за доцільне подальше проведення подібних конференцій.