

УДК 615.454.1.22:615.262.1

Є.В. Гладух, Є.А. Безрукавий, Ю.В. Шмирьова

*Національний фармацевтичний університет*

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН У ДРУГІЙ ТА ТРЕТІЙ ФАЗАХ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

*Розроблено технологію виробництва м'якої лікарської форми з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном для застосування на стадіях репарації ран. Досліджені структурно-механічні властивості та термічна і колоїдна стабільність отриманого лікарського засобу.*

*Ключові слова:* технологія; мазь; емульсія; термічна стабільність; колоїдна стабільність; в'язкість

### ВСТУП

Технологія виробництва багато в чому визначає стабільність препарату, швидкість його вивільнення з лікарської форми, інтенсивність всмоктування — тобто, терапевтичну ефективність.

Головне завдання технології при виготовленні мазей полягає в тому, щоб лікарські речовини були максимально дисперговані і рівномірно розподілені по всій масі основи; консистенція мазі забезпечувала легкість нанесення і рівномірний розподіл по шкірі або слизовій оболонці; стабільність мазі гарантувала незмінність її складу при застосуванні та зберіганні.

Одним з найважливіших факторів, що впливають на якість та стабільність емульсійних систем, є технологія приготування. Процес отримання емульсії включає різні технологічні стадії: нагрівання, змішування, гомогенізацію, швидкість охолодження та інші. Всі ці стадії в цілому визначають такі характеристики емульсії як стабільність, ступінь дисперсності, консистентні властивості тощо. [2, 6].

При виробництві емульсійних лікарських засобів найбільш важливим є порядок змішування водної та олійної фаз. Відомо декілька найбільш поширених методів отримання емульсії: пряме емульгування (додавання внутрішньої фази до зовнішньої); поперединне додавання обох фаз до емульгатора; емульгування осадженням; зворотне емульгування або метод інверсії фаз (додавання зовнішньої фази до внутрішньої) [5, 7].

Найбільш широко розповсюдженим у фармацевтичній технології є метод інверсії фаз. Він дозволяє одержувати дрібнодисперсні емульсійні системи. В даному випадку для одержання емульсії першого роду нагріту водну фазу частинами додають до олійної фази [2, 5].

Таким чином, метою даної роботи була розробка технології та дослідження лікарського засобу з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном на основі емульсійної системи першого роду.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами дослідження в даній роботі були компоненти основ м'яких лікарських форм, допоміжні речовини, мазь з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном.

Емульсії готували методом інверсії фаз. Емульгатори з олією сплавляли при температурі  $75 \pm 5^\circ\text{C}$ . Окремо готували розчин діючих речовин та нагрівали до цієї ж температури, що і олійна фаза. Консерванти розчиняли у гідрофільному неводному розчиннику і додавали до води, далі цю суміш (приблизно 10%) додавали в олійну фазу. Емульгували за допомогою апарату типу ГАРТ при 5000 об/хв і охолоджували на водяній бані та отримували емульсію типу в/о. При температурі  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  додавали решту суміші води і гідрофільного неводного розчинника, нагріту до тієї ж температури, відбувалася інверсія фаз, перемішування продовжували до охолодження емульсії до кімнатної температури [4].

Для визначення властивостей отриманих емульсійних систем використовували наступні методи: визначення термічної та колоїдної стабільності, структурно-механічні властивості (здатність до намазування, здатність до екструзії).

Для визначення термічної та колоїдної стабільності використовували відому методику відповідно до ГОСТ 29188.3-91. Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній з пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо

© Є.В. Гладух, Є.А. Безрукавий, Ю.В. Шмирьова, 2011

при повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Вивчення намазування мазі проводили відразу після приготування. Зразок мазі (25,0 г) поміщали до зовнішнього циліндра ротаційного віскозиметра «Реотест-2», який попередньо термостатували при температурі  $34 \pm 1^\circ\text{C}$  в інтервалі швидкості зсуву 145,8 та  $243,0 \text{ c}^{-1}$ , при яких моделюється намазування гідрофільних мазей на шкірний покрив. Для кожної швидкості зсуву брали окрему наважку зразка. Показання шкали вимірювального приладу віскозиметра реєстрували через 2 та 15 с його роботи [1].

Екструзійну здатність визначали за наступною методикою: наважку досліджуваного зразка (25,0 г) поміщали у вимірювальний циліндр віскозиметра «Реотест-2», який потім термостатували при температурі  $20^\circ\text{C}$ . Дослідження проводили в діапазоні дотичних напруг при швидкостях зсуву від  $3,0$  до  $1312,0 \text{ c}^{-1}$  [1].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті попередніх досліджень було встановлено склад лікарського засобу, обґрунтовано введення гідрофільних неводних розчинників, температурні режими виробництва.

Для виробництва сучасних мазей використовують мазеві основи складного типу, що включає як рідкі, так і тверді компоненти, за допомогою яких формуються не тільки лікувальна ефективність, але і споживчі характеристики з урахуванням їх призначення. З цією метою використовуються різні допоміжні речовини, які у виробництві лікарських препаратів можуть виконувати наступні функції: розчинників, змочувачів, диспергаторів, активаторів всмоктування, консервантів, осмотично-активних, консистентних речовин, емульгаторів, загусників, антиоксидантів і т.п. У таблиці наведено склад розроблюваного лікарського засобу з зазначенням функціонального призначення компонентів.

Для всебічного дослідження препарату, що розробляється, недостатньо провести аналіз по тих показниках, які закладені в основу МКЯ. Певні фізичні і фізико-хімічні властивості м'яких лікарських засобів для місцевого застосування рекомендується досліджувати ще на етапі їх підготовки до впровадження в промислове виробництво. Це дозволяє адекватно і всесторонньо оцінити споживчі характеристики препарату, що розробляється, і якщо потрібно, скорегувати склад і технологію його виробництва.

До таких властивостей, перш за все, відносяться реологічні параметри препарату, термічна і колоїдна стабільність.

Таблиця

### СКЛАД ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Найменування компонента	Функціональне призначення компонента	Кількість, г
Цинкова сіль кислоти гіалурунової	Діюча речовина	0,1
Тіотриазолін	Діюча речовина	1,0
Олія кукурудзяна	Масляна фаза основи	до 100,0
Макрогол-400	Гідрофільний неводний розчинник	
Препарат ОС-20	Емульгатор першого роду	
Моностеарат гліцерину	Емульгатор другого роду	
Ніпагін	Консервант	
Ніпазол	Консервант	
Вода очищена	Компонент основи	

Найбільш об'єктивно стабільність емульсійних мазей типу олія/вода характеризують експериментальні дослідження їх стійкості щодо перепадів температури — термічна стабільність та центрифугування — колоїдна стабільність. При аналізі одержаних зразків мазі різних серій не спостерігалось розшарування фаз емульсійної системи. Одержані нами результати свідчать, що розроблювана мазь різних серій є колоїдною та термостабільною.

Державна фармакопея України вимагає, щоб мазі мали завжди постійні реологічні характеристики, оскільки останні відображають як лікувальні, так і споживчі властивості готових лікарських препаратів. Ця вимога пов'язана з отриманням лікарського складу з оптимальними структурно-механічними (реологічними) властивостями при його конструюванні, відтворенні і збереженні цих властивостей в процесі технологічної обробки складових компонентів і виробництва ліків, а також при зберіганні і вживанні готового продукту споживачем. При цьому необхідно враховувати взаємний вплив як складових компонентів, що обумовлюють консистенцію мазі, так і зовнішніх чинників (температури, способу і тривалості обробки, умов і часу зберігання, транспортування і т.п.), які впливають на консистенцію готового продукту [1, 3].

Оцінку намазування (зручність і легкість нанесення лікарського засобу на шкірні покриви) оцінювали по тих зусиллях, які докладаються для розподілу на поверхні шкіри певної кількості препарату. Цей процес аналогічний процесу, що відбувається під час зрушення випробовуваного зразка в ротаційному віскозиметрі, а зусилля, затрачене на намазування, є не чим іншим, як

напругою зрушення, яка характеризує опірність зразка деформаціям зсуву при певній швидкості.

Для визначення намазування будували реограму плинину мазі в координатах швидкість зсуву — напруга зсуву. Одержану реограму наносили на графічне зображення оптимуму реології намазування для гідрофільних систем типу о/в, границі якого обмежені точками А, Б, В, Г, Д, Е, К, Л, М [1]. На рис. 1 наведена обмежена реограма плинину мазі.

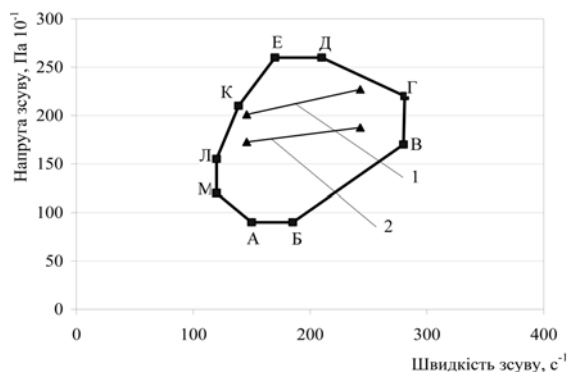


Рис. 1. Обмежена реограма плинину мазі:  
1 — через 2–3 с;  
2 — через 15 с.

З рис. 1 видно, що намазуваність дослідного зразка задовільна: криві плинності не виходять за межі реологічного оптимуму.

Про екструзійну здатність (зусилля, необхідне для видавлювання мазі з туби або дозатора при фасуванні) можна судити по величині напруги зсуву. Для визначення цього показника будували реограми течії (рис. 2) в координатах: швидкість зсуву — напруга зсуву. Одержані реограми наносили на графічне зображення оптимуму реології екструзійної здатності для гідрофільних систем типу о/в. Район оптимуму визначений в результаті кореляції даних інструментального і органолептичного методів екструзійної здатності більшого числа модельних систем. Екструзія випробовуваного зразка буде визнаватися задовільною в тому випадку, якщо реограми плинину зразка не виходять за межі пло-

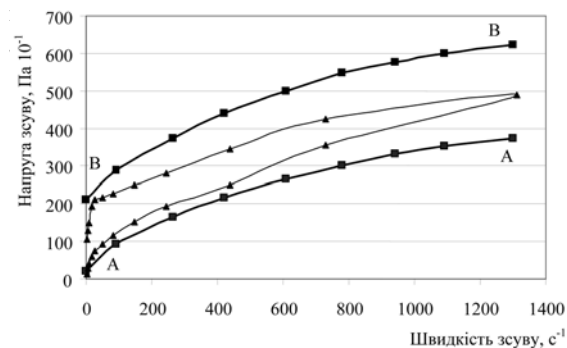


Рис. 2. Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву дослідного зразка.

Як видно з рис. 2, реограма плинину мазі не виходить за межі площі, обмеженої районом оптимуму реології екструзії, що свідчить про добру консистенцію мазі.

Результати проведених досліджень були враховані при розробці технології одержання мазі в промислових умовах, яка у вигляді технологічної схеми наведена на рис. 3 і складається з таких стадій: приготування олійної фази, приготування розчину гіалуронату цинку та тіотриазоліну, приготування розчину консервантів у макрополі-400, отримання емульсії, гомогенізація, охолодження мазі, фасування мазі в туби, пакування туб у пачки, пакування пачок в ящики.

Таким чином, на основі одержаних результатів можна зробити висновок, що досліджувана мазь має достатню тиксотропність, спроможна розріджуватись на шкірі при нанесенні, добре намазуватись та здатна до екструзії з туб. Крім того, консистенція мазевої основи і мазі є задовільною. Визначення структурно-механічних властивостей мазі свідчать, що вона належить до структурованих систем, має тиксотропні властивості, що обумовлює добрі споживчі (легкість та зручність нанесення) та технологічні (фасування) властивості.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено технологію одержання м'якої лікарської форми на емульсійній основі для місцевого лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу.
2. Вивчені структурно-механічні властивості мазі. Встановлено, що мазь, яка досліджувалась, являє собою неньютонівську рідину та має задовільні показники намазування та екструзійної здатності.
3. Вивчено термічну і колоїдну стабільність розробленої лікарської форми.
4. Розроблена промислова технологія виробництва мазі.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

### ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума концентраций: дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01 / А.А. Аркуша. — Х., 1982. — 184 с.
2. Гладух Є.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками рослин роду вільха: дис. ... докт. фармацевт. наук: 15.00.01 / Є.В. Гладух. — Х., 2004. — 259 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фарма-

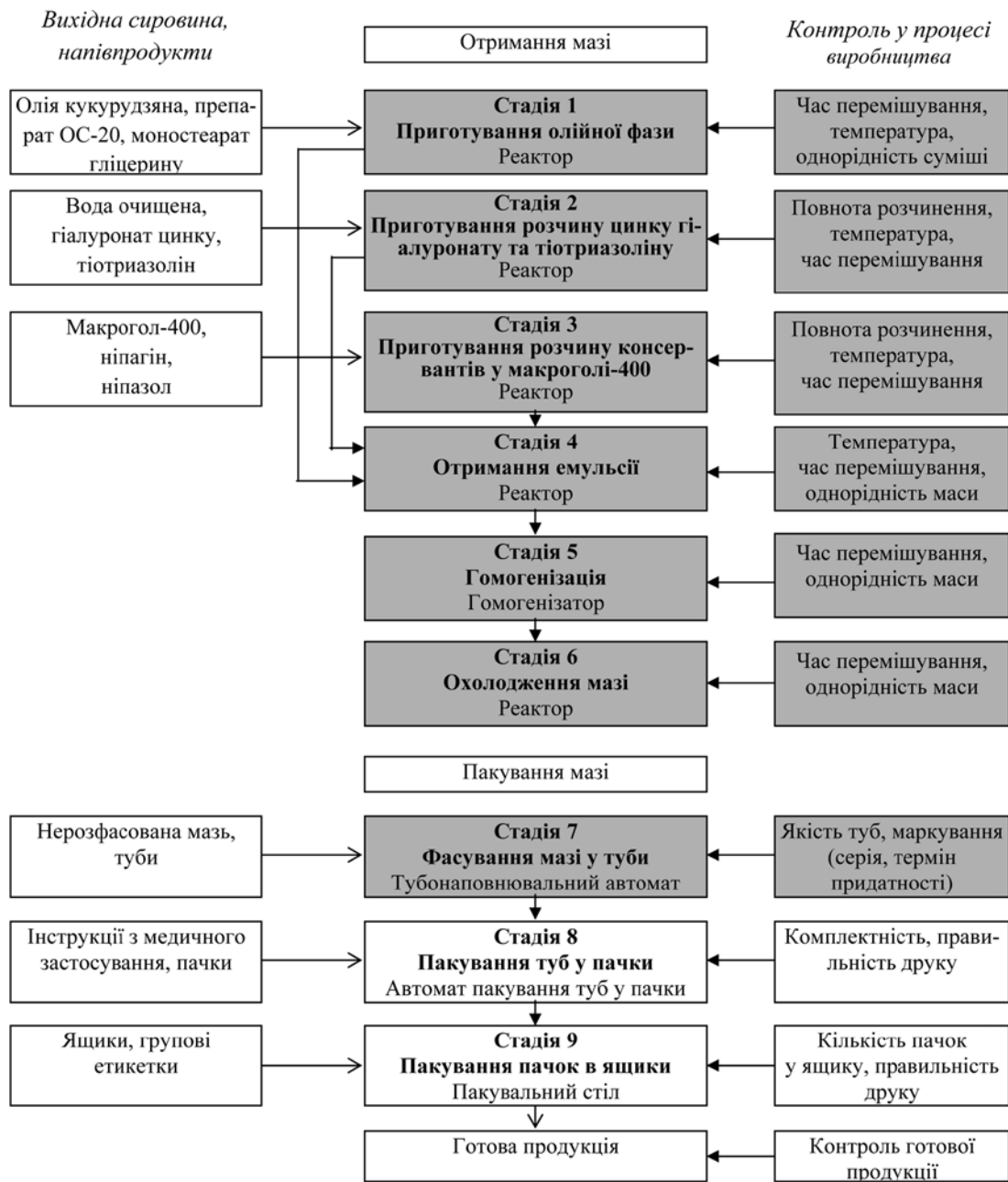


Рис. 3. Технологічна схема виробництва лікарського засобу.

- копейний центр». — 1-е вид., 1. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
- Пат. 18435 Україна, МПК (2006) А 61 К 31/41, 9/06, А 61 Р 17/00. Лікарський засіб у формі мазі для застосування на другій та третій фазах ранового процесу / Є.А. Безрукавий, Є.В. Гладух — №u200604280 — Заявл.: 17.04.2006. Опубл.: 15.11.2006. — Бюл. №11 — 8 с.
  - Рубан О.А. Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів протиалергічної дії на основі полісахаридів

- смородини чорної: дис. ... докт. фармац. наук: 15.00.01 / О.А. Рубан. — Х., 2009. — 344 с.
- Jiao J. Rheology and stability of water-in-oil-in-water multiple emulsions containing Span 83 and Tween 80 / J. Jiao, D. Burgess // The American Association of Pharmac. Sci. J. — 2003. — Vol. 5, № 1. — P. 62–73.
  - Pašalić S. Modeling of the emulsion stability using fractal dimensions / S. Pašalić, P. Jovanić // Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly. — 2008. — Vol. 14, № 3. — P. 153–158.

**УДК 615.454.1.22:615.262.1**

**Е.В. Гладух, Е.А. Безрукавий, Ю.В. Шмырёва**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН ВО ВТОРОЙ И ТРЕТЬЕЙ ФАЗАХ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА**

Разработана технология производства мягкой лекарственной формы с цинковой солью кислоты гиалуроновой и тиотриазолина для применения на стадиях репарации ран. Исследованы структурно-механические свойства и термическая и коллоидная стабильность полученного лекарственного средства.

**Ключевые слова:** технология; мазь; эмульсия; термическая стабильность; коллоидная стабильность; вязкость

**UDC 615.454.1.22:615.262.1**

**Ye.V. Gladukh, Ye.A. Bezrukaviy, Yu.V. Shmyryova**

**DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF SOFT MEDICINAL FORM FOR THE TREATMENT  
OF WOUNDS IN THE SECOND AND THIRD PHASES OF WOUND PROCESS**

The technology of soft medicinal form with the zinc salt of hyaluronic acid and thiotriazoline for use in stages of repair of wounds has been developed. The structural and mechanical properties and thermal and colloidal stability of the resulting product has been investigated.

**Key words:** technology; ointment; emulsion; thermal stability; colloidal stability; viscosity

*Адреса для листування:*  
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.  
Кафедра промислової фармації  
Тел. (0572) 67-91-51

Надійшла до редакції:  
28.10.2011 р.