

## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.454.1:616.5-001/-002

### РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

В.О.Доровський, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

**Обґрунтовано склад і технологію комбінованої мазі, яка містить амікацину сульфат, німесулід, бензалконію хлорид та лідокаїну гідрохлорид у поліетиленоксидній мазевій основі. У результаті проведених досліджень складена технологічна схема виробництва мазі “Інфларакс”.**

Сучасні медико-біологічні вимоги до препаратів, які застосовуються на першій фазі ранового процесу, полягають у наступному:

1. Широкий спектр антимікробної дії, що охоплює бактерії аеробів, факультативні і облигатні анаероби (спороутворюючі і аспорогенні); крім того, особливо для протиопікових мазей бажана наявність протикандидозної і віруліцидної дії. Ця вимога обумовлена багатокомпонентністю мікробних асоціацій в гнійних осередках, особливо за наявності анаеробної неклостридіальної інфекції, а також порівняно тривалими термінами ідентифікації збудників гнійно-запальних процесів і визначення їх чутливості до хіміопрепаратів [1-3, 8].

2. Препарати повинні проявляти антибактеріальну дію на госпітальні штами бактерій, володіючи полірезистентністю до антибіотиків. Протягом терміну вживання препарату до нього не повинна виникати стійкість мікрофлори [9-12].

3. Препарати слід виробляти на гідрофільних водорозчинних основах, які через осмотичні властивості здатні поглинати рановий екссудат протягом 20-24 год у масі не менше 400-600%. Незважаючи на високу осмотичну активність, вони не повинні викликати осмотичний шок здорових клітин, пригнічувати ріст грануляції, що зароджується, виявляти подразнюючу і алергізуючу дії [15-18].

4. Препарати повинні добре розтікатися по рановій поверхні, добре змочувати її і проникати в ранові порожнини і кишені. Мазі при цьому повинні плавитися на рані.

5. Препарат мусить забезпечувати тривале проникнення хіміотерапевтичних речовин у запалені

тканини, зони некрозів, під струп, створюючи там бактерицидні концентрації. При цьому їх всмоктування у кров повинно інгібуватися для зниження загальних токсичних ефектів. Ця вимога стає особливо важливою при аплікаціях лікарських засобів на обширні опіки і післяопераційні рани, наприклад, при анаеробній неклостридіальній інфекції.

6. Препарат повинен бути нешкідливим при аплікаціях на рани і опіки, особливо при необхідності його використання у великих дозах [13, 14].

7. Препарат при місцевому застосуванні повинен виявляти протизапальну дію та інгібувати ранове і перифокальне запалення у тканинах. При цьому протизапальний ефект може здійснюватися за рахунок двох чинників: дегідратуючої дії препарату і включення в його склад нестероїдних протизапальних засобів.

8. При необхідності препарат має володіти некролітичною дією.

9. Препарат повинен виявляти місцевоанестезуючу дію.

10. Рациональними властивостями препаратів для фази запалення також є наступні: підтримка життєздатності пошкоджених, але ще живих тканин; відновлення порушеної мікроциркуляції в рані; стабілізація клітинних біомембран пошкоджених тканин; профілактика розвитку імунодепресії в пошкоджених тканинах; інгібування активності власних протеолітичних і ліполітичних ферментів у стадії альтерації для запобігання вторинних некрозів.

Таким чином, вимоги до препаратів для місцевого лікування гнійних ран у першій фазі ранового процесу багатогранні, а їх дія повинна бути якомога більш поліфункціональною. При цьому препарат необхідно вибирати з врахуванням стану рани [19, 20].

В аспекті наведеного нами був розроблений склад і технологія мазі для використання на першій фазі ранового процесу, до складу якої були

Таблиця 1  
Склад модельних мазевих основ

№ основи	Тип маzewої основи	Допоміжні речовини	Вміст речовин, г
1	Дифільна	Вазелін Ланолін	60,0 40,0
2	Емульсійна типу в/о Кутумової	Вазелін Емульгатор Т-2 Вода очищена	60,0 10,0 30,0
3	Емульсійна типу о/в (ХНІХФІ)	Масло вазелінове Твін-80 Спирт цитостерилловий ПЕО-400 Вода очищена	25,0 5,0  25,0 12,0 до 100,0
4	Емульсійна типу о/в	Масло вазелінове ПЕО-400 Емульгатор №1 Вода очищена	10,0 10,0 8,0 72,0
5	Емульсійна типу в/о (основа Грецького)	Вазелін Пентол Вода очищена	38,0 2,0 60,0
6	Гідрофільна	ПЕО-400 ПЕО-1500	80,0 20,0
7	Гідрофільна	Аеросил Вода очищена Пропіленгліколь	10,0 45,0 45,0
8	Гідрофільна	Вода очищена Гліцерин НаКМЦ	85,0 10,0 5,0

введені: антимікробні, протизапальні та знеболюючі засоби. Склад мазі захищений патентом України [4]. У попередніх дослідженнях [5-7] нами була обґрунтована раціональна мазева поліетилен-оксидна основа, яка проявляє оптимальні структурно-механічні та осмотичні властивості, що підтверджено її резорбтивною дією, яка особливо важлива для проникнення діючих речовин безпосередньо в осередок запалення [20]. У зв'язку з цим метою нашої роботи було обґрунтування скла-

ду та технології комбінованої мазі для застосування у першій фазі ранового процесу.

#### Результати та їх обговорення

Виходячи з того, що мазь призначається для лікування інфекційно-алергічних дерматитів і ранового процесу, першим етапом наших досліджень було вивчення антимікробної активності зразків мазей, приготованих на різних за природою основах, до складу яких були введені амікацину сульфат (0,5%) і бензалконію хлорид (0,5%). Кількісний вміст діючих речовин вибраний на підставі даних літератури і рекомендацій дерматологів. Також важливим був вибір оптимальних допоміжних речовин, котрі при мінімальній концентрації діючих речовин забезпечували їх максимальну ефективність і прояв усього спектра фармакологічної дії. Сучасні біофармацевтичні дослідження лікарських препаратів для місцевого застосування довели, що при обґрунтованому виборі носія можна забезпечити виражену, а інколи і підсилену дію введених до його складу лікарських речовин. У світлі загальноприйнятих вимог допоміжні речовини для розробки складу мазей обирають з урахуванням призначення препарату, його ефективності та нешкідливості, біодоступності діючих речовин, сумісності компонентів препарату, технологічних та реологічних властивостей, фізико-хімічної, хімічної і мікробіологічної стабільності протягом терміну придатності.

Тому дослідження з метою розробки складу лікарської форми доцільно починати з вибору оптимального типу основи, а також її базових компонентів. Склад модельних мазевих основ наведений у табл. 1.

Визначення антимікробної активності зразків мазі проводили методом дифузії в агаровий гель. Результати досліджень наведені в табл. 2.

Як видно з представлених даних, якнайменшу антитимікробну активність проявила мазь на гідрофобній вазелін-ланоліновій основі (зразок №1).

Таблиця 2

Результати визначення антимікробної активності зразків мазі

Зразок	Зона затримки росту мікробів (мм)				
	S. Aureus	E. Coli	Ps. Aeruginosa	B. Subtilis	C. Albicans
1	10,80±0,12	13,70±1,22	15,60±0,98	12,60±0,57	11,70±0,33
2	16,40±0,75	17,60±0,64	15,10±0,25	14,70±0,48	10,30±0,45
3	20,40±0,45	18,30±0,37	20,80±0,35	17,80±0,24	11,80±0,87
4	20,90±0,67	19,50±0,76	21,40±0,67	20,40±1,36	12,40±0,76
5	20,90±0,56	17,90±0,32	19,40±0,27	20,30±0,55	16,60±0,45
6	37,2±2,8	46,3±2,7	40,5±2,7	41,1±2,2	35,8±1,4
7	32,30±0,11	29,80±0,12	29,30±0,33	32,00±0,15	26,30±0,58
8	23,50±0,21	25,80±0,11	24,50±0,13	23,40±0,26	22,30±0,66

Примітка: n=5, P=95%

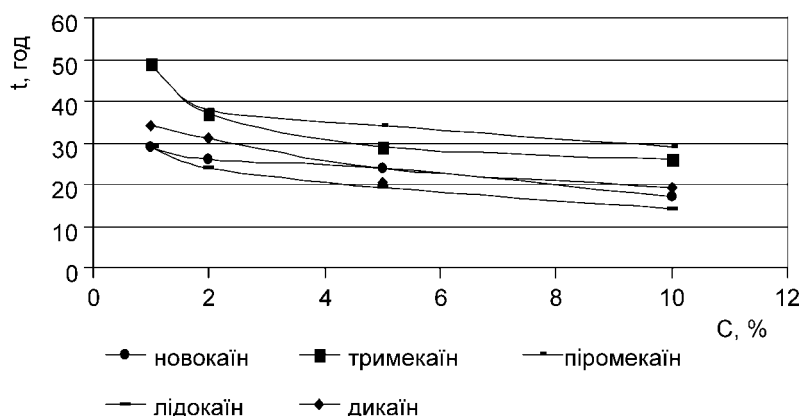


Рис. 1. Залежність часу початку анестезії від концентрації анестетиків.

Зразок №2 (емульсійна основа другого роду) мав помірну антимікробну здатність відносно *S. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *B. subtilis*, проте активність до *C. albicans* була незначна.

Емульсійні основи першого і другого роду (№3, 4, 5) вивільняли діючі речовини дещо краще, але антимікробна активність відносно грибів роду *Candida* була недостатньою. Найбільшу антимікробну активність проявили зразки, приготовані на гідрофільних основах, особливо поліетиленоксидна. Зразки №6 у 2-3 рази більш активні в порівнянні з гідрофобною основою і в 1,5 рази — в порівнянні з емульсійними основами.

Таким чином, на підставі проведених досліджень встановлено, що найбільшу антимікробну здатність мають зразки мазей на поліетиленоксидній основі (№6).

Узагальнюючи результати проведених мікробіологічних досліджень, слід зазначити, що мазь з амікацином сульфатом і бензалконію хлоридом відрізняється широким спектром мікробіцидних властивостей по відношенню до основних збудників гнійно-запальних захворювань шкіри. При цьому привертає увагу виражена антимікробна здатність по відношенню до *S. aureus* і *Ps. aeruginosa*, які самостійно та асоціативно визначають екологічну структуру даних захворювань. Наяв-

ність мікробіцидних властивостей мазі по відношенню до цих мікроорганізмів мікробіологічно прогнозує попередження розвитку лікарськостійких форм цих і інших збудників.

З метою вибору анестетика у складі мазі проведено порівняльне вивчення знеболювальної дії місцевих анестетиків.

Для досліджень були взяті найбільш поширені вітчизняні анестетики: новокаїн, дикаїн, лідокаїн, тримекаїн та піромекаїн. З метою вибору найбільш раціонального з них визначено час настання, тривалість та глибина анестезії. Результати наведені на рис. 1-2.

Аналіз даних табл. 2 і рисунків показав, що зі зростанням концентрації анестетиків від 1 до 10% час настання анестезії скорочується на 40-60%, тривалість анестезії збільшується від 10 до 30 хв, а глибина — на 0,3-0,5 мм.

Час початку поверхневої анестезії при аплікації анестетиків був неоднаковим. При застосуванні новокаїну, лідокаїну, дикаїну анестезія настає швидше на 5-20 хв у порівнянні з розчинами тримекаїну і піромекаїну в тих самих концентраціях.

Відносно тривалості анестезії, то розчини лідокаїну, піромекаїну, совкаїну і дикаїну викликали більш тривалий знеболювальний ефект, ніж розчини новокаїну незалежно від застосовуваної

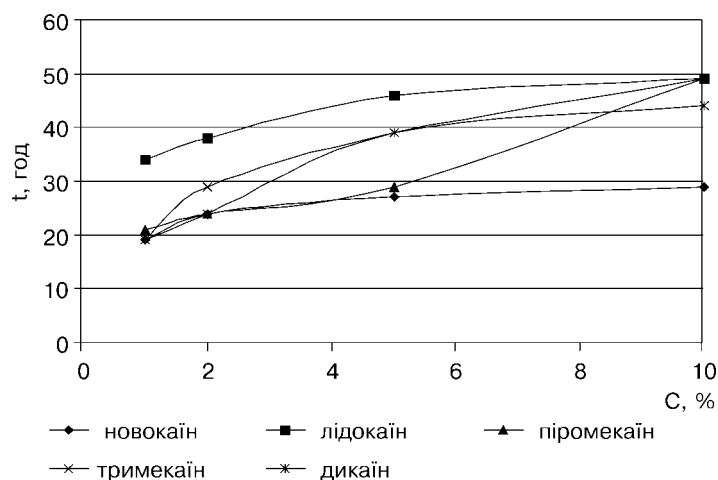


Рис. 2. Залежність тривалості анестезії від концентрації анестетиків.



Рис. 3. Технологічна схема виробництва мазі.

концентрації. Так, зі збільшенням концентрації від 1 до 10% тривалість анестезії збільшується від 20 до 50 хв і є найбільшою у лідокаїну і піромекаїну.

Слабкий анестезуючий ефект новокаїну виявився і при визначенні глибини анестезії. У момент максимуму анестезії глибина її не перевищує 0,15-0,4 мм, в той час як при застосуванні інших анестетиків вона досягає 0,4-0,7 мм і є найбільшою у лідокаїну і піромекаїну.

Зважаючи на те, що за такими параметрами як тривалість та глибина анестезії серед інших анестетиків позитивно відрізняється лідокаїн, він і був відібраний для створення лікарського засобу.

На підставі даних рис. 1-2 видно, що в концентраціях від 1 до 4% відбувається збільшення глибини і тривалості анестезії, помітно зменшується час її настання. Подальше підвищення вмісту лідокаїну (від 4 до 10%) незначно впливає на місцевоанестезуючий ефект.

На підставі цього можна зробити висновок, що найбільш раціональною концентрацією для лідокаїну є 4%.

Концентрація німесуліду була вибрана на підставі літературних даних і склала 1,0%.

На підставі проведених досліджень нами був розроблений склад та опрацьована технологія виробництва комбінованої мазі.

Терапевтична активність препарату, якість, стабільність у значній мірі залежать від технології його виготовлення. Тому при створенні нових лікарських препаратів технології їх виготовлення приділяють особливу увагу.

У зв'язку з тим, що одним з основних технологічних факторів є температурний режим виробництва мазі, з метою визначення оптимальної технології виготовлення мазі нами було проведено дослідження температурних режимів введення діючих речовин до складу мазі за допомогою термогравіметричного аналізу і встановлено, що амікацину сульфат є термолабільною речовиною, яку необхідно вводити у мазеву основу при температурі не вище 50-55°C.

У зв'язку з тим, що амікацину сульфат не розчиняється в компонентах мазевої основи, нами

був проведений пошук найбільш раціонального способу його введення до складу мазі.

Технологічна схема виробництва мазі наведена на рис. 3.

#### ВИСНОВКИ

1. За результатами мікробіологічних досліджень обрано оптимальну концентрацію амікацину сульфату та бензалконію хлориду у складі мазі та встановлена їх синергідна дія у відношенні основних збудників гнійних уражень шкіри.

2. Розроблена технологія мазі комбінованої дії під умовною назвою "Інфларакс". На підставі термогравіметричного аналізу вибрана оптимальна температура введення компонентів мазі.

3. На підставі проведених експериментальних досліджень розроблена технологічна та апаратурна схеми виробництва комбінованої мазі.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Воцата В., Гици М. // *Косметика и медицина*. — 2000. — №2. — С. 33-38.
2. Гузев К., Гузева А. // *Ремедиум*. — 2004. — №12 (94). — С. 85-87.
3. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Загорий Г.В., Гуторов С.А. // *Провизор*. — 2002. — №1. — С. 20-22.
4. Деклараційний патент на корисну модель 10054 Україна, 7 А 61 К 9/06, А 61 Р 17/02 / В.О.Доровський, О.В.Доровський, Г.Г.Хорунжий, О.І.Тихонов, Є.В.Гладух, Т.М.Зубченко — Заявл.: 17.08.2005. Опубл.: 17.10.2005. — Бюл. №10.
5. Доровський В.О., Тихонов О.І. // *Вісник фармації*. — 2005. — №4 (44). — С. 31-34.
6. Доровський В.О., Тихонов О.І. // *Вісник фармації*. — 2006. — №1 (45). — С. 29-32.
7. Доровський В.О., Тихонов О.І., Гладух Є.В. // *Зб. наук. ст. Запорізького державного мед. університету "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики"*. — 2006. — Т. 2, Вип. XV. — С. 343-346.
8. Ляпунов А.Н., Воловик Н.В. // *Фармаком*. — 2001. — №2. — С. 52-61.
9. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева Е.Л. *Фармацевтические и биологические аспекты мазей* / Под ред. проф. И.М.Перцева. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. — 288 с.
10. Резников А. // *Еженедельник Аптека*. — 2001. — №49. — С. 6.
11. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Е.П.Безуглая, С.Г.Белов, В.Г.Гулько и др.; Под ред. Б.М.Даценко — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.
12. Beltrani V.S. // *Dermatol. Nurs.* — 1999. — Vol. 11, №3. — P. 171-187.
13. Chiang C.H., Chen J.L., Liu Y.T., Wang D.P. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* — 1998. — Vol. 24, №3. — P. 213-217.
14. Correale C.E., Walker C., Murphy L., Craig T.J. // *Fam. Physician*. — 1999. — Vol. 60, №4. — P. 1191-1210.
15. Ganir E.M., Capulong M.C., Tahara K. // *Acta Paediatr. Jpn.* — 1996. — Vol. 38, №6. — P. 702-704.
16. Iuvone T., Den Bossche R.V., D'Acqisto F. // *Br. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 128, №3. — P. 700-704.
17. Negro J.M., Sarrio E., Miralles J.C. // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. — 1995. — Vol. 23, №3. — P. 137-144.
18. Rudikoff D., Lebowitz M. // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351, №6. — P. 1715-1721.
19. Taskapan O., Harmaneri Y. // *Arch. Dermatol.* — 1998. — Vol. 134, №2. — P. 240-241.
20. Vena G.A., D'Argento V., Cassano N., Mastrolonardo M. // *Acta Derm. Venerol.* — 1998. — Vol. 78, №4. — P. 304-305.
21. Zur Auswahl von o/w-Emulgatoren für den Einsatz in Hautpflegeprodukten bei sensibler Haut / G.Kutz, P.Biehl, M.Waldmann-Laue, B.Jackwerth // *Seifen-Ole-Fette-Wachse J.* — 1997. — №123. — P. 145-149.

УДК 615.454.1:616.5-001/-002

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

В.А.Доровской, А.И.Тихонов

Обоснованы состав и технология комбинированной мази, содержащей амикацина сульфат, нимесулид, бензалкония хлорид и лидокаина гидрохлорид в полиэтиленоксидной мазевой основе. В результате проведенных исследований разработана технологическая схема производства мази "Инфларакс".

UDC 615.454.1:616.5-001/-002

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE COMBINED OINTMENT FOR MEDICAL TREATMENT OF RANEOGO PROCESS

V.A.Dorovskoy, A.I.Tikhonov

The composition and formulation of the combined ointment containing an amikacin sulfate, nimesulide, benzalkonium chloride and lidocaine hydrochloride in the polyethylene oxide ointment base have been grounded. As a result of the research conducted the technological chart of production of the "Inflarax ointment" has been developed.