

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

УДК 615.454.1:616-001.4

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ОСНОВИ З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

В.В.Шматенко

Українська військово-медична академія

Ключові слова: осмотична активність; основа-носії; гідрофільні неводні розчинники; рановий процес; лікарський засіб; м'яка лікарська форма

SUBSTANTIATION OF THE BASE COMPOSITION WITH THE PURPOSE OF CREATION OF A SOFT DOSAGE FORM FOR TREATING A WOUND PROCESS

V.V.Shmatenko

Key words: osmotic activity; base carrier; hydrophilic non-aqueous solvents; wound process; medicine; soft dosage form

During development of a semisolid medicinal product for the treatment of pyoinflammatory processes a special attention is paid to selection of an ointment base. The modern manufacturing of soft dosage forms for treating pyoinflammatory processes gives advantage to medicines on the hydrophilic base, which can be applied on a wound surface without disturbing perspiration. The absence of domestic medicines for treating a wound process when transferring from stage 1 to stage 2 makes particularly topical a research in developing new combined ointments for treating a wound process. One of the most important indicators of the specific action of a medicine for treating a wound process is the osmotic activity, which is involved in dehydration of a microbial cell and leads to a significant reduction of the biological activity and resistance of microbes. The osmotic activity of the samples of the ointment bases has been studied in vitro by the method of dialysis through a semi-permeable membrane in order to substantiate the optimal ointment base carrier and develop an ointment with the antibacterial and anti-inflammatory action. It has been experimentally found that the base containing the alloy of PEO-400 and PEO-1500 has the best dehydrating properties. When creating ointments for treating a wound process in transferring from stage 1 to stage 2 it should be taken into account that the most optimal are combined bases with a high effect of active medicinal substances release that intensifies their stimulating effect, as well as bases with the ability to create a moderate level of dehydration. Therefore, during the experiment in order to create a combined emulsion ointment base the following emulsifiers have been chosen – MSG and cetostearyl alcohol in the amount of 3% and 5%, respectively. Vaseline oil – 20% has been used as an oil phase (the aqueous phase is purified water – up to 100 %). Based on the osmotic research conducted the composition of the emulsion base for the ointment has been substantiated; it contains: PEO-400 – 4%, PEO-1500 – 1%, MSG – 3%, cetostearyl alcohol – 5%, glycerol – 5%, vaseline oil – 20%, purified water – up to 100%.

Фармацевтична практика, використовуючи теоретичні і практичні досягнення загальнобіологічних, медичних і технічних наук, дозволяє з нових позицій підійти до вирішення проблеми підвищення ефективності медикаментозного лікування ран. Теоретичною основою такого роду розробок є доведений факт принципової єдності біологічних законів загоєння рани незалежно від її генезу (опікова, травматична або інфекційна) і локалізації (внутрішніх органів або зовнішніх покривів) [1, 4].

Незалежно від виду рани і масштабу втрати тканин загоєння будь-якої рани включає певні фази, які перекриваються за часом і не можуть бути різко розмежовані. При поділі на фази слід враховувати основні морфологічні зміни в ході процесу репарації [9].

Для лікування місцевих інфекційно-запальних захворювань широко застосовуються м'які лікарські форми вітчизняного та закордонного виробництва [7]. Ці препарати по багатьох показниках не відповідають

сучасним медико-біологічним вимогам. Так, вони виготовлені в основному на двох типах мазевих основ: водорозчинних (сплави поліетиленоксидів) та емульсійних [5]. Емульсійні основи не здатні адсорбувати в достатній мірі гнійне виділення рани, а поліетиленоксидні [10] основи через однонаправленість осмотичних процесів призводять до осмотичного шоку клітин грануляційної тканини та слизових оболонок. У клінічній практиці це проявляється у вигляді загибелі грануляційної тканини, місцевої подразнюючої дії, больового синдрому і т. п. [4].

Проведені дослідження осмотичної активності зразків мазевих основ та модельних емульсій, позбавлених вищезазначених недоліків, з метою розробки на цій основі комбінованої мазі антибактеріальної та протизапальної дії.

Матеріали та методи

Осмотичну активність вивчали при температурі $34 \pm 1^\circ\text{C}$ у дослідях in vitro методом діалізу через

Таблиця 1

Склад модельних мазевих основ

№ основи	Тип маzewої основи	Допоміжні речовини	Вміст речовин
1	Емульсійна типу МВ (ХНІХФІ)	Масло вазелінове Твін-80 Спирт цетостерилловий ПЕО-400 Вода очищена	25,0 5,0 25,0 12,0 до 100,0
2	Емульсійна типу МВ	Масло вазелінове ПЕО-400 Емульгатор №1 Вода очищена	10,0 10,0 8,0 72,0
3	Гідрофільна	ПЕО-400 ПЕО-1500	80,0 20,0
4	Гідрофільна	Аеросил Вода очищена Пропіленгліколь	10,0 45,0 45,0
5	Гідрофільна	Вода очищена Гліцерин НаКМЦ	85,0 10,0 5,0
6	Гідрофільна	МСГ Вода очищена Пропіленгліколь	10,0 45,0 45,0

напівпроникну мембрану [2, 3]. Наважка мазевих основ складала 10,0 г, напівпроникна мембрана – знежирена кишка. Вимірювання маси внутрішніх циліндрів проводили через 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24 год на аналітичних вагах (АДВ – 200М) із точністю до 0,001 г, попередньо витираючи їх із зовнішнього боку. Як середовище для діалізу використовували воду. Кількість рідини, що поглинає мацева основа, виражали у відсотках до маси зразка, який досліджувався (10,0 г). Випробування проводили при температурі $34,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$ за допомогою термостату ТС-80 М-2. Періодично об'єм води очищеної у діалізній камері доводили до початкового рівня. За різницею маси між двома зважуваннями визначали кількість рідини, що поглиналася.

Результати та їх обговорення

Останніми роками намітилася тенденція до більш оптимального використання мазей, враховуючи не тільки їх фармакотерапевтичні характеристики, але

й інші показники: тип носія, рН, дисперсність, осмотичні властивості тощо. Враховуючи медико-біологічні вимоги, що висуваються до мазевих основ, вони повинні володіти достатньою осмотичною активністю. У цих випадках осмотична дія мазевих основ є лікувальним чинником, який забезпечує необхідні умови для загоєння пошкодженої поверхні тканин та посилює протизапальну активність ЛЗ [1]. Вважається, що прояв помірної осмотичної активності препаратами протизапальної дії сприяє дегідратації в зоні запалення, що призводить до зменшення набряку і прискорює обмінні процеси в тканинах.

Тому з метою вибору носія мазі, що розробляється, а також її базових компонентів нами були досліджені осмотичні властивості зразків мазевих основ, які були визначені на основі аналізу літератури [1, 6].

Склад модельних мазевих основ наведений в табл. 1.

Отримані дані наведені на рис. 1 у вигляді кривих залежності поглинання рідини від часу діалізу.

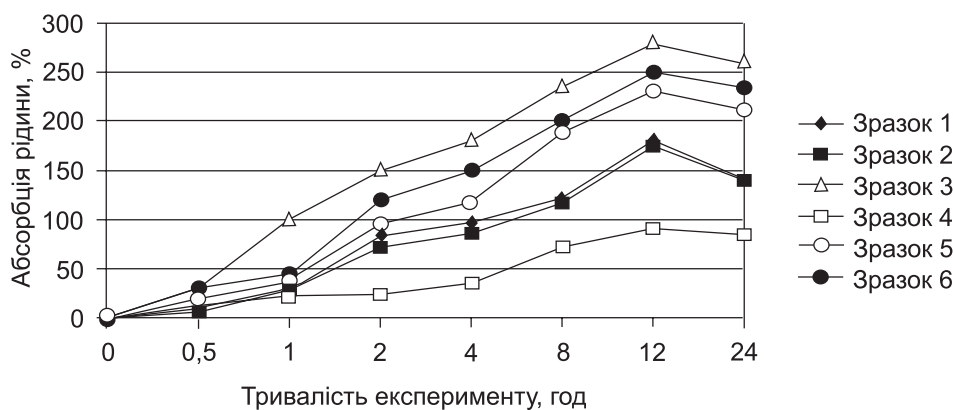


Рис. 1. Осмотична активність модельних зразків.

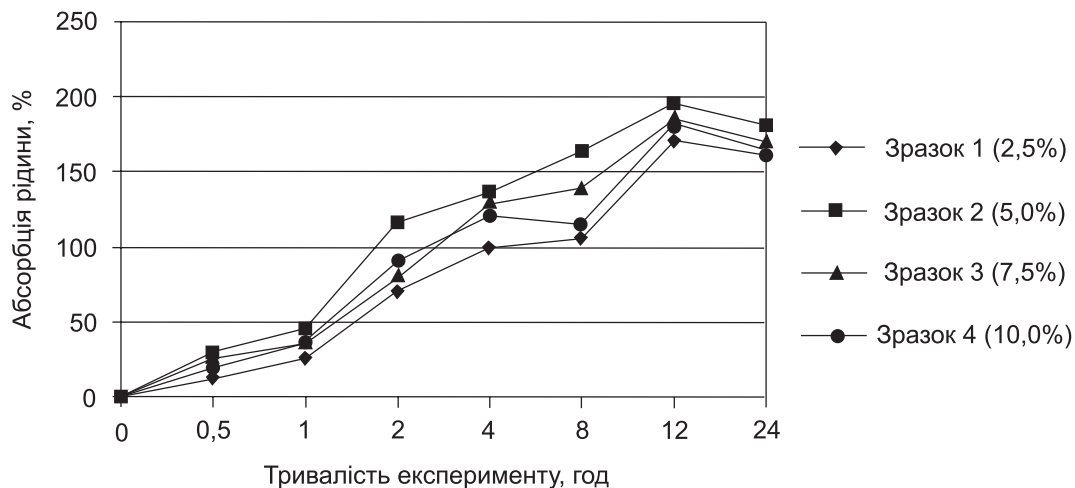


Рис. 2. Осмотичні властивості модельної емульсійної мазевої основи в залежності від концентрації гліцерину.

Скринінг даних показує, що модельні зразки мазевих основ протягом 24 год проявляють виражену осмотичну активність.

Так, через 12 год найбільшу осмотичну активність – $280 \pm 1,5\%$ мав зразок мазевої основи №3, виготовлений на поліетиленоксидній основі. Така висока осмотична активність чинитиме сприятливу дію на очищення гнійного ексудату рани.

В експерименті на 12 год найменший осмотичний ефект проявив зразок №4 – $90 \pm 2,4\%$. Враховуючи невелику осмотичну активність цього зразка, цю основу недоцільно використовувати з метою створення мазей для лікування ранового процесу при переході першої фази в другу.

Проведені дослідження показали, що мазеві основи №1 та №2 показують схожі осмотичні властивості ($180,0 \pm 3,5\%$; $175,2 \pm 4,3\%$ відповідно).

Помірно вищі осмотичні властивості показали зразки мазевих основ №5 та №6 ($230,3 \pm 2,4\%$; $250,2 \pm 3,6\%$ відповідно).

Тому для подальших досліджень вибрана основа №3, яка містить сплав ПЕО-400 і ПЕО-1500.

Відомо, що найбільшу стабільність, високу дисперсність та необхідні в'язко-пластичні властивості емульсії забезпечує використання сумішей емульгаторів першого та другого роду у певних співвідношеннях, що визначає важливу інформацію про міжфазну функцію поверхнево-активних речовин [1, 3].

Важливим моментом, що визначає властивості емульсії, є надмолекулярна структура агрегатів, утворених емульгаторами [2, 6]. Дослідження в цьому напрямі актуальні, оскільки на підставі їх результатів можна управляти як фізико-хімічними, так і біофармацевтичними властивостями МЛЗ: вивільненням і біодоступністю лікарських речовин, осмотичною активністю, нешкідливістю та ін. [3].

При виборі емульгатора враховувалась не тільки його здатність утворювати стабільні емульсії з відповідними консистентними властивостями, але й необхідність забезпечити легке змішування мазі з серозними виділеннями та гнійним ексудатом.

Таблиця 2

Мазеві основи в залежності від концентрації гліцерину

Назва	Модельні зразки			
	1	2	3	4
Гліцерин	2,5	5,0	7,5	10,0

З цією метою на основі маркетингових досліджень фармацевтичного ринку було обґрунтовано вибір емульгаторів – МСГ та спирту цетостерилового. Концентрація МСГ склала 3%, а спирту цетостерилового – 5%, що обґрунтовано попередніми дослідженнями [1, 8].

Як олійну фазу використовували масло вазелінове – 20% (водна фаза – вода очищена – до 100%). При такій кількості масла вдається отримати стійку емульсію із задовільними споживчими показниками і в'язко-пластичними характеристиками [8].

Наступним етапом наших досліджень було визначення впливу та концентрації неводних розчинників, зокрема гліцерину, на осмотичні властивості обраної на основі попередніх досліджень модельної мазевої основи (№3). Неводний розчинник вводили до готової емульсії при температурі $40 \pm 2^\circ\text{C}$.

Слід відзначити, що при використанні гліцерину у складі мазевої основи після завершення фази активного осмосу настає фаза «зворотного осмосу». Цей розчинник здатен до пенетруючого ефекту, що дозволяє його молекулам проходити у водне середовище крізь мембрану. Завдяки такій здатності гліцерин сприяє створенню мазевих основ з тривалим, але більш м'яким дегідратуючим ефектом.

З метою обґрунтування кількісного вмісту осмотично активного розчинника в складі мазевої основи нами обрано гліцерин у різних концентраціях (2,5%, 5%, 7,5% та 10%) та проведені дослідження її осмотичної активності. Склад варіабельності концентрацій гліцерину наведено в табл. 2, а склад емульсійної основи обґрунтовано попередніми дослідженнями.

Результати експериментального визначення осмотичної активності модельної мазевої основи в залежності від концентрації гліцерину наведені на рис. 2.

Проведені дослідження показали, що модельні зразки 1, 3 та 4 мають значущі осмотичні властивості через 12 год ($160,0 \pm 2,7\%$; $170,2 \pm 2,5\%$; $165,2 \pm 2,1\%$ відповідно). Проте зразок №2 значно відрізняється абсорбційною здатністю ($195,5 \pm 2,7\%$). Такий помірний відсоток показника осмотичної активності дозволяє забезпечити видалення гнійних виділень з уражених тканин, проявити протизапальну активність та забезпечити тривалий, але більш м'який дегідратуючий ефект.

Попередніми дослідженнями проф. Л.Л.Давтян [3] осмотична активність МЛЗ умовно була розподілена на малу (до 83%), середню (до 193%) та виражену осмотичну активність (від 240%). Виходячи з вищевикладеного та з результатів дослідження, ми зробили висновок, що опрацьована мазева емульсійна основа має середню осмотичну активність. У нашому випадку це обумовлено як ЛФ, так і допоміжними речовинами.

Таким чином, на підставі проведених осмотичних досліджень нами обґрунтовано склад емульсійної основи для мазі з вмістом гліцерину 5%.

ВИСНОВКИ

1. На основі дослідів осмотичних властивостей мазевих основ обрано оптимальний носій для мазі – основу на базі ПЕО-1500 та ПЕО-400, осмотичні властивості якої дозволяють забезпечити усунення гнійного виділення.

2. Досліджені осмотичні властивості емульсійних мазевих основ на основі масла вазелінового з різними поверхнево-активними речовинами.

Експериментально встановлено, що помірну дегідратуючу дію серед комбінацій емульгаторів має модельна емульсія яка містить 5,0% спирту цетостерилового та 3,0% моностеарату гліцерину з вмістом допоміжних речовин (масло вазелінове – 20%, гліцерин – 5%, вода очищена – до 100%).

3. Згідно з результатами дослідження *in vitro* встановлено, що запропонована мазева емульсійна основа має середню осмотичну активність.

4. На підставі проведених осмотичних досліджень нами обґрунтовано склад емульсійної основи для мазі: ПЕО-400 – 4%, ПЕО-1500 – 1%, МСГ – 3%, спирту цетостерилового – 5%, гліцерину – 5%, масла вазелінового – 20%, води очищеної – до 100%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воловик Н.В., Ляпунов Н.А. // *Фармаком.* – 2001. – №2. – С. 1-10.
2. Гладух Є.В. // *Вісник фармації.* – 2002. – №4 (32). – С. 38-41.
3. Давтян Л.Л. // *Фармац. журн.* – 2003. – №3. – С. 74-77.
4. *Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: довідковий посібник / Ф.Жогло, В.Возняк, В.Попович та ін.* – Львів: Центр Європи, 1996. – 95 с.
5. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халаева Е.Л. *Фармацевтические и биологические аспекты мазей.* – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 288 с.
6. *Сучасне медикаментозне лікування ран (Відомча інструкція).* – К., 2002. – 35 с.
7. Chren M., Landefeld C.S. // *JAMA.* – 1994. – №22. – P. 1922-1925.
8. Gray J.E., McNamee P.M. // *Sci. Review Series.* – 2000. – Vol. 1. – P. 38-49.
9. Maisch T. // *Lasers in Medical Sci.* – 2007. – Vol. 22, №2. – P. 83-91.
10. Young R., Lovell P. *Introduction to Polymers.* – London: Chapman&Hall, 1996. – 487 с.

ОБґРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ОСНОВИ З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

В.В.Шматенко

Ключові слова: осмотична активність; основа-носій; гідрофільні неводні розчинники; рановий процес; лікарський засіб; м'яка лікарська форма

Особлива увага при створенні лікарських засобів (ЛЗ) для лікування гнійно-запальних процесів приділяється вибору основи. У сучасному виробництві м'яких лікарських форм для лікування гнійно-запальних процесів перевага надається ЛЗ на гідрофільних основах, які можна наносити на ранову поверхню без порушення перспірації. Відсутність вітчизняних препаратів для лікування ранового процесу при переході з першої фази в другу, що сприяють процесам регенерації, надає актуальності пошуку зі створення нових комбінованих мазей для лікування ранового процесу. Одним з важливих показників специфічної дії ЛЗ для лікування ранового процесу є осмотична активність, завдяки якій відбувається зневоднення мікробних клітин, що викликає суттєве зниження біологічної активності і стійкості мікробів. Методом діалізу через напівпроникну мембрану у дослідах *in vitro* нами досліджено осмотичну активність зразків мазевих основ з метою обґрунтування оптимальної основи-носія і розробки на цій основі мазі антибактеріальної та протизапальної дії. Експериментально встановлено, що найкращими дегідратуючими властивостями володіє основа, яка містить сплав ПЕО-400 і ПЕО-1500. При створенні мазей для здійснення лікування у рановому процесі під час переходу його від першої до другої фази слід враховувати, що більш оптимальними слід вважати

комбіновані основи, які забезпечують високий ефект вивільнення лікарських субстанцій, що посилює їх стимулюючу дію, а також основи, які створюють в рані помірний рівень дегідратації. Тому в ході експерименту з метою створення комбінованої емульсійної мазевої основи нами обґрунтовано вибір емульгаторів – МСГ та спирт цетостериловий в кількості 3% та 5% відповідно. Як олійну фазу використовували масло вазелінове – 20% (водна фаза – вода очищена – до 100%). На підставі проведених осмотичних досліджень нами обґрунтовано склад емульсійної основи для мазі: ПЕО-400 – 4%, ПЕО-1500 – 1%, МСГ – 3%, спирту цетостеарилового – 5%, гліцерину – 5%, масла вазелінового – 20%, води очищеної – до 100%.

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ОСНОВЫ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ МЯГКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

В.В.Шматенко

Ключевые слова: осмотическая активность; основа-носитель; гидрофильные неводные растворители; раневой процесс; лекарственное средство; мягкая лекарственная форма. Особое внимание при создании лекарственных средств (ЛС) для лечения гнойно-воспалительных процессов уделяется выбору основе. В современном производстве мягких лекарственных форм для лечения гнойно-воспалительных процессов предпочтение отдается ЛС на гидрофильных основах, которые можно наносить на раневую поверхность без нарушения перспирации. Отсутствие отечественных препаратов для лечения раневого процесса при переходе с первой фазы во вторую, способствующих процессам эпителизации, является актуальным для поиска по созданию новых комбинированных мазей для лечения раневого процесса. Одним из важных показателей специфического действия ЛС для лечения раневого процесса является осмотическая активность, благодаря которой происходит обезвоживание микробных клеток, что вызывает существенное снижение биологической активности и устойчивости микробов. Методом диализа через полупроницаемую мембрану в опытах *in vitro* нами исследована осмотическая активность образцов мазевых основ с целью обоснования оптимальной основы-носителя и разработки на этой основе мази антибактериального и противовоспалительного действия. Экспериментально установлено, что лучшими дегидратирующими свойствами обладает основа, в состав которой входит сплав ПЭО-400 и ПЭО-1500. При создании мазей для лечения раневого процесса при переходе его от первой ко второй фазе следует учесть, что более оптимальными следует считать комбинированные основы, которые обеспечивают высокий эффект высвобождения лекарственных субстанций, что усиливает их стимулирующее действие, а также основы, которые создают в ране умеренный уровень дегидратации. Поэтому в ходе эксперимента с целью создания комбинированной эмульсионной мазевой основы нами обоснован выбор эмульгаторов – МСГ и спирт цитостеариловый в количестве 3% и 5% соответственно. Как масляную фазу использовали масло вазелиновое 20% (водная фаза – вода очищенная – до 100%). На основании проведенных осмотических исследований нами обоснован состав эмульсионной основы для мазі: ПЭО-400 – 4%, ПЭО-1500 – 1%, МСГ – 3%, спирта цитостеарилового – 5%, глицерина – 5%, масла вазелинового – 20%, воды очищенной – до 100%.