

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №2

2020



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 615.454.12

14.04.01 Технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.22

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ОСНОВЫ МАЗЕЙ РЕПАРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

© Молохова Е.И., Тарасевич В.Н.

*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме***Цель.** Разработка технологии и оценка качества основы для мазей репаративного действия.**Методика.** Получение композиций мазевых основ проводили по общепринятым методикам в зависимости от природы используемых вспомогательных веществ, разрешенных для медицинского применения. Оценка качества основ мазей проведена по следующим показателям: коллоидная и термостабильность, определение водородного показателя, осмотическая активность и реологические параметры.**Результаты.** Сравнительным анализом пяти модельных основ предложен состав эмульсионного типа, включающий вазелин, вазелиновое масло, моноглицериды дистиллированные, аэросил и вода очищенная. Для предлагаемого состава экспериментально установлены коллоидная и термостабильность, pH близкая к коже, низкая осмотическая активность и реологические показатели, входящие в оптимум для дерматологических мазей. На модели линейной раны у крыс установлена высокая репаративная активность как мазевой основы, так и мази серпестена 0,02%, полученной на предлагаемом составе.**Заключение.** Разработан состав основы для мази репаративного действия с pH основы близкой к коже человека, обладающей необходимыми реологическими и осмотическими характеристиками и показателями стабильности. По динамике заживления, выраженности воспаления предложенная основа и мазь с ее использованием не уступают крему «Актовегин» и мази «Бепантен».*Ключевые слова:* основа мази, репаративное действие**EXPERIMENTAL CONFIRMATION OF COMPOSITION OF REPARATIVE OINTMENTS BASE**

Molokhova E.I., Tarasevich V.N.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaja St., 614990, Perm, Russia**Abstract***Objective.** Development of technology and quality assessment of base for reparative ointments.**Methods.** Preparation of the ointment base compositions was performed by standard techniques depending on the nature of used auxiliary substances allowed for medical use. The quality assessment of the ointment bases was performed by the following indicators: colloidal and thermal stability, determination of hydrogen index, osmotic activity and rheological indicators.**Results.** As a result of the comparative analysis of 5 model bases, an emulsion-type formulation including vaseline, vaseline oil, distilled monoglycerides, aerosil and purified water was proposed. For the proposed composition colloidal and thermal stability, pH close to skin, low osmotic activity and rheological indices included in the optimum for dermatological ointments were experimentally established. High reparative activity of both ointment base and serpestene ointment of 0.02% obtained on it was established on the Model of linear wounded rats.

Conclusion. Composition of base for repair ointment with pH of base close to human skin and possessing necessary rheological and osmotic characteristics and stability indices was developed. According to the dynamics of healing, inflammation, the proposed base and ointment on it would not disgrace the cream "Aktovegin" and ointment "Bepanten"

Keywords: ointments base, reparative action

Введение

Отечественная медицина располагает большим количеством лекарственных средств репаративного действия для местного лечения ран, однако, преобладающая часть этих препаратов разработаны в середине прошлого столетия и уступают по эффективности и безопасности современным. Один из самых известных препаратов – линимент бальзамический (по Вишневскому) разработан А.В. Вишневским в 1927 г. Сочетание новокаина и данного линимента использовали для лечения воспалительных процессов при трофических язвах, абсцессах, карбункулах и других заболеваниях [2]. Со временем выяснилось, что препарат может вызвать нежелательные реакции, такие как крапивница, зуд, покраснение кожи, раздражение и даже ангионевротический отек. Еще одно из популярных лекарственных средств – мазь «Левомеколь». Этот препарат создан во второй половине XX в. и считается довольно эффективным средством при заживлении ран, лечении гнойно-воспалительных процессов кожи [6]. Входящий в состав мази «Левомеколь» хлорамфеникол часто вызывает аллергические реакции.

В настоящее время на прилавках аптек все реже появляются новые российские препараты для репарации, в основном, это аналоги зарубежных средств, поэтому для нас представлял интерес провести комплекс исследований, направленный на создание технологии отечественной репаративной мази с учетом современных достижений фармацевтической технологии. Важнейшим этапом этой фармацевтической разработки является обоснование состава мазевой основы. Анализ литературных источников определил круг задач, решаемых при создании состава основы для мазей репаративного действия [3, 7]. Особенностью основ, используемых для репарации кожи, является необходимость подбора состава с учетом фазы процесса. Если это фаза ранозаживления, то мазь должна обладать высокой осмотической активностью и кислой реакцией среды. Если же это фаза регенерации, то осмотическая активность должна быть низкой, а pH приближена к реакции среды кожи. Актуально в данном случае также изучение структурно-механических свойств основ и контроль их устойчивости при производстве и хранении.

Цель проведенного исследования - разработка технологии и оценка качества основы для мазей репаративного действия.

Методика

Получение композиций мазевых основ проводили по общепринятым методикам в зависимости от природы используемых вспомогательных веществ (гидрофобные, эмульсионные и гидрофильные основы). Для создания экспериментальных композиций мазевых основ использовали вспомогательные вещества, разрешенные для медицинского применения: аэросил, вазелин, вазелиновое масло, ланолин, воск пчелиный, моноглицериды дистиллированные (МГД), карбопол 940, полиэтиленгликоли 400 и 4000, натрия гидроксид, вода очищенная.

Оценка качества основ мазей репаративного действия проведена по следующим показателям: коллоидная и термостабильность, определение водородного показателя, осмотическая активность и реологические показатели.

Коллоидную и термостабильность исследовали по методикам ГОСТ 29188.3-91. Определение водородного показателя проводили согласно рекомендациям ОФС 1.4.1.0008.15 «Мази»: 10,0 г основы помещали в химический стакан, добавляли 90 мл воды очищенной, нагревали при перемешивании до температуры $80 \pm 2^\circ\text{C}$ до полного разрушения эмульсии (выделения масляного слоя), охлаждали $20 \pm 2^\circ\text{C}$, отделяли водный слой и измеряли в нем величину pH.

Определение осмотической активности проводили методом диффузии через полупроницаемую мембрану (равновесного диализа по Л. Кривчинскому) [7]: точную навеску основы 0,5 г с помощью шпателя и трафарета наносили ровным слоем на целлофановую пленку, которую затем укрепляли на конце диализной трубки. Трубку с образцом вносили в стеклянный сосуд с диализной средой (водой очищенной) в количестве 25 мл и погружали на глубину не более 2 мм. Через каждые 30 минут вынимали диализную трубку и взвешивали с точностью до 0,01. Увеличение массы трубки свидетельствовало о количестве поглощенной мазью жидкости по

сравнению с первоначальной массой. В качестве контроля использовали гипертонический (10%) раствор натрия хлорида. Диализ вели до установления постоянной, неизменяющейся массы. Расчет абсорбционной емкости проводили по формуле:

$$X = \frac{m \cdot 100}{a}$$

, где а – навеска мази (г), m – масса адсорбированной жидкости (г)

Для изучения структурно-механических свойств основ использовали реологические методы исследования с применением ротационного вискозиметра «Reotest 2» типа RV (Германия). Анализируемый объект в количестве около 0,1 г помещали на плиту. Для каждого образца проводили три измерения с интервалом в 30 мин. при температуре 32°C (температура поверхности кожи). Скорость вращения конуса изменяли последовательно от 0,333 до 145,8 об/с (по 12 скоростям вращения) и после достижения максимального для данного прибора касательного напряжения сдвига последовательно уменьшали скорость вращения. Обработку экспериментальных данных проводили по разработанной программе «Reotest» на персональном компьютере.

Биологические эксперименты проводили согласно методическим указаниям для дерматотропных мазей (Миронов, А. В., 2012). В качестве референтных препаратов использованы мазь «Бепантен» (GP Grenzach Produktions GmbH, Германия) и крем «Актовегин» (Nycomed Austria GmbH, Австрия), которые относятся к стимуляторам репарации тканей.

Статистическую обработку всех данных осуществляли с применением пакета прикладных программ Excel 2010 с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата ($M \pm m$) и непарного t-критерия Стьюдента, при этом различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании проведенных маркетинговых исследований мазей репаративного действия получены 5 модельных мазевых основ, наиболее часто встречающихся при производстве данных препаратов. Составы полученных композиций и результаты определения их коллоидной и термостабильности представлены в табл. 1

Таблица 1. Экспериментальные составы мазевых основ с оценкой коллоидной и термостабильности

| Компоненты основы | Состав №1 | Состав №2 | Состав №3 | Состав №4 | Состав №5 |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Полиэтиленгликоль 400 | 30,0 | - | - | - | - |
| Полиэтиленгликоль 4000 | 20,0 | - | - | - | - |
| Вазелин | - | 22,50 | 6,50 | 11,50 | - |
| Вазелиновое масло | - | - | 7,50 | 11,50 | - |
| Ланолин безводный | - | 15,75 | - | - | - |
| Ланолин водный | - | - | 12,50 | - | - |
| Воск пчелиный | - | - | 2,00 | - | - |
| Моноглицерид дистиллированный | - | - | - | 1,50 | - |
| Аэросил | - | - | - | 0,50 | - |
| Карбопол-940 | - | - | - | - | 0,50 |
| Натрия гидрооксид | - | - | - | - | 0,02 |
| Вода очищенная | - | 11,75 | 21,50 | 25,00 | до 50 мл |
| Коллоидная стабильность | + | + | + | + | + |
| Термостабильность | + | + | + | + | + |

Экспериментально установлено, что все мазевые основы однородны по консистенции, являются термостойкими, не расслаиваются при хранении, хорошо намазываются на кожные покровы.

При анализе значений водородного показателя основ, представленных в табл. 2, учитывалось, что водородный показатель для ранозаживляющих мазей должен быть в пределах 5,5-7,0 [1]. Наиболее близкое значение к pH кожи (5,9) отмечено у состава №4. Составы №1 и №2 имеют слабокислую реакцию среды. Составы №3 и №5 – слабощелочную. Значения водородных показателей мазевых основ №3 и №5 не входят в рекомендуемый интервал значений, поэтому для данных композиций требуется введение вспомогательных веществ, регулирующих pH.

Таблица 2. Значение водородного показателя мазевых композиций и его метрологические характеристики (n=5)

| № состава | F | pH (X_{cp}) | S^2 | S | Sx_{cp} | P, % | t (P, f) | ΔX | ϵ_{cp} , % |
|-----------|---|-----------------|-------|------|-----------|------|----------|------------|---------------------|
| 1 | 4 | 6,30 | 0,024 | 0,16 | 0,09 | 95 | 3,18 | 0,29 | 4,90 |
| 2 | 4 | 6,50 | 0,003 | 0,05 | 0,03 | 95 | 3,18 | 0,10 | 1,55 |
| 3 | 4 | 7,75 | 0,016 | 0,13 | 0,07 | 95 | 3,18 | 0,23 | 3,26 |
| 4 | 4 | 5,90 | 0,018 | 0,13 | 0,08 | 95 | 3,18 | 0,25 | 4,21 |
| 5 | 4 | 7,65 | 0,015 | 0,12 | 0,05 | 95 | 3,18 | 0,16 | 2,10 |

Примечание. f – количество степеней свободы; X_{cp} – выборочное среднее; S^2 – исправленная выборочная дисперсия; S – исправленное выборочное среднее квадратическое отклонение (стандартное отклонение); Sx_{cp} – исправленное среднее квадратическое отклонение средней выборочной (стандартное отклонение); P, % – доверительная вероятность; t (P, f) – коэффициент Стьюдента; ΔX – полуширина доверительного интервала; ϵ_{cp} – относительная погрешность

Результаты исследования осмотической активности модельных мазевых основ представлены на рис. 1. Из рисунка видно, что за 30 мин. для составов №1 и №5 отмечается рост осмотической активности до 300%, что в 1,5 раза больше, чем у раствора сравнения (10% раствор NaCl), что говорит о хороших экссулативных свойствах данных основ. Составы №2, №3 и №4 обладают более низкой осмотической активностью, показатель которой за 30 мин. достигает 35% с дальнейшим увеличением до 50%.

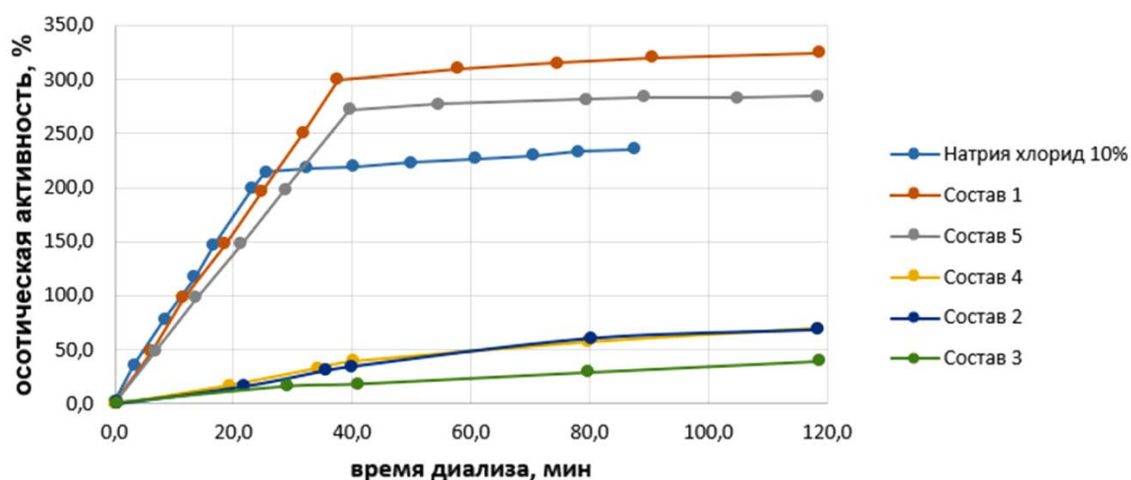


Рис. 1. Результаты определения осмотической активности основ

Следовательно, основы составов 1 и 5 целесообразно использовать для 1-й фазы репаративного процесса, а основы 2, 3 и 4 – для второй или третьей. В ходе реологических испытаний мазевых основ установлено, что у всех мазевых композиций наблюдается снижение вязкости во всей исследованной области скоростей сдвига, что дает основание относить их к неньютоновским жидкостям. Полученные реограммы сравнивали с оптимумами, которые характеризуется эффективной вязкостью 0,34-108 Па·с для мазей гидрофильной природы и 0,32-93,3 Па·с – для гидрофобной [4].

На рис. 2 видно, что самая широкая петля гистерезиса при температуре 32°C наблюдается у состава №4, что говорит о высоких тиксотропных свойствах основы. Модельные композиции №2, 3, и 5 также укладываются в пределы реологического оптимума.

В результате анализа исследуемых основ выявлено, что наиболее благоприятного влияния на процесс репарации следует ожидать от мазевой основы эмульсионного типа №4, включающей в своем составе вазелин, вазелиновое масло, МГД, аэросил, вода очищенная.

Эффективность полученной основы изучена при исследовании ранозаживляющего действия на модели линейной раны у крыс путем сравнительных испытаний основы предлагаемого состава, мази серпистена 0,02%, обладающей регенерирующим действием, крема «Актовегин» 5% и мази «Бепантен» 5%. Выбор состава мази серпистена определялся физико-химическими и фармакологическими свойствами субстанции, которую вводили в предлагаемую мазевую основу, предварительно растворив в спирте этиловом 40 % в соотношении 1:5, в количестве 0,02% [5].

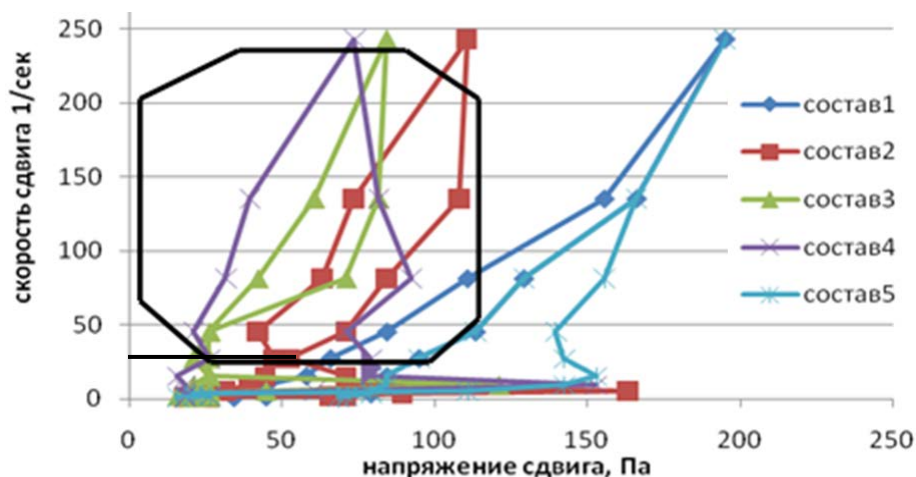


Рис.2. Реограммы течения мазевых композиций при 32°C

Полученные результаты показали высокую регенерирующую активность как мазевой основы, так и мази серпистена 0,02% на основе разработанного состава (табл. 3). Применение мази серпистена 0,02% и самой мазевой основы достоверно увеличивало прочность рубца относительно контроля на 229,3% и 130,9% на пятые сутки наблюдения и на 307,8% и 283,9% к концу наблюдения соответственно. Результаты по прочности рубца при использовании экспериментальных образцов на седьмые сутки после нанесения травмы оказалось достоверно выше, чем у крема «Актовегин» и мази «Бепантен».

Таблица 3. Влияние мази серпистена 0,02% и мазевой основы состава 4 на прочность рубца

| Образцы препаратов | Сила разрыва рубца, Н | |
|---------------------|-----------------------|-------------------|
| | На 5 сут. | На 7 сут. |
| Контроль | 1,23±0,20 | 1,93±0,22 |
| Мазь серпистена | 2,82±0,40* | 5,94±0,41*,**,*** |
| Основа мази 4 | 1,61±0,18 | 5,48±0,59*,*** |
| Крем «Актовегин» 5% | 3,23±0,17* | 4,50±0,48* |
| Мазь «Бепантен» 5 % | 2,29±0,16* | 3,35±0,51* |

Примечание: * – различие достоверно по сравнению с контролем при $p \leq 0,02$; ** – различие достоверно по сравнению с кремом «Актовегин» при $p \leq 0,05$; *** – различие достоверно по сравнению с мазью «Бепантен» при $p \leq 0,05$

В современных обзорах по фармацевтической разработке мягких лекарственных форм [3, 7] подчеркивается необходимость обоснования выбора концентраций и характеристик вспомогательных веществ мазевых основ с учетом влияния их на функциональные свойства лекарственных препаратов. Полученные в работе результаты, выполненные с использованием технологических тестов по определению критериев качества, необходимых для мазей репаративного действия (осмотическая активность, реологические характеристики, pH), позволили разработать состав основы, обладающей не только физической и химической стабильностью, но и обеспечивающей необходимые функциональные характеристики. Мазевая эмульсионная основа характеризуется технологическими свойствами более пригодными для получения мазей репаративного действия для второй стадии процесса ранозаживления, в сравнении с составами гидрофобного (адсорбционные) и гидрофильного характера, предложенными ранее [1, 5]. Высокая активность разработанной основы для мазей репаративного действия подтверждена и в биологических экспериментах.

Выводы

1. Сравнительными физико-химическими и технологическими исследованиями установлено, что наиболее благоприятного влияния на процесс репарации следует ожидать от мазевой основы эмульсионного типа, включающей в своем составе вазелин, вазелиновое масло, МГД, аэросил и вода очищенная. Разработанный состав и технология позволили приблизить водородный показатель мази к рН кожи человека, добиться параметров, входящих в реологический оптимум для дерматологических мазей (0,34-108 Па×с), обеспечить стабильность и необходимую осмотическую активность.
2. Изучение регенерирующего действия на модели линейной раны выявило, что по динамике заживления, выраженности воспаления предложенная основа и мазь с использованием разработанного состава не уступают крему Актовегин и мази «Бепантен».

Литература (references)

1. Анурова М. Н. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация // Фармация. – 2014. – №8. – С. 44-48. [Anurova M. N. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2014. – №8. – P. 44- 48. (in Russian)]
2. Захарьян С.Т. Творческий путь Александра Васильевича Вишневецкого – М.: Медицина. – 1973. – 103 с. [Zakhar'yan S.T. *Tvorcheskii put' Aleksandra Vasil'evicha Vishnevskogo*. Creative career of Alexander Vishniewski. – Moscow: Medicine. – 1973. – 103 p. (in Russian)]
3. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Зинченко И.А. и др. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологий // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – №5. – С.22-31. [Lyapunov N.A., Bezuglaya E.P., Zinchenko I.A i dr. *Farmatsevticheskaya otrasl'*. Pharmaceutical Industry – 2014. – N5. – P. 22-31. (in Russian)]
4. Малкин, А. Я. Реология: концепции, методы, приложения – Санкт-Петербург: Профессия, 2010. – 557 с. [Malkin, A. Ya. *Reologiya: kontseptsii, metody, prilozheniya*. Rheology: concepts, methods, applications. – Sankt-Peterburg: Professiya, 2010. – 557 p. (in Russian)]
5. Молохова Е.И., Липин Д.Е., Володин В.В. Выбор композиции для ранозаживляющей мази на основе фитостероидов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №1. URL:<http://www.science-education.ru/115-119>. [Molokhova E.I., Lipin D.E., Volodin V.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Issues of Contemporary Science and Education. – 2014 – N1. URL:<http://www/science-education.ru/115-119>. (in Russian)]
6. Молохова Е.И., Тарасевич В.Н. Актуальные проблемы отечественного фармацевтического рынка мазей репаративного действия // Медицинский альманах. – 2018. – №1. – С.118-121. [Molokhova E.I., Tarasevich V.N. *Meditinskii al'manakh*. Medical almanac. – 2018. – N1. – P.118-121. (in Russian)]
7. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., Василенко И.А., Деминой Н.Б. и др. – М.: Перо, 2015. – 472 с. [*Farmatsevticheskaya razrabotka: kontseptsiya i prakticheskie rekomendatsii*. *Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlya farmatsevticheskoi otrasli*. Pharmaceutical development: concept and practical recommendations. – Moscow: Pero, 2015. – 472 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Молохова Елена Игоревна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: profmol17@gmail.com

Тарасевич Вера Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации, экономики и истории фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: vera59farm@mail.ru