

Изучение факторов, влияющих на высвобождение лекарственных средств из мазей

Ерофеева Л. Н.

д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической технологии

Сучкина Д. А.

студентка

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

Автор для корреспонденции: Ерофеева Лия Никифоровна; **e-mail:** Inerofeeva@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Представлены результаты экспериментальных исследований фармацевтических факторов, влияющих на высвобождение лекарственных средств из мазей с использованием семи мазевых основ и модельных лекарственных средств: кислоты салициловой, нерастворимой в основах и воде, и резорцина, растворимого в воде, глицерине и жирных маслах. Методом диффузии в желатиновый гель установлено, что главными факторами, влияющими на высвобождение лекарственных средств из мазей, являются основа и технология. Наиболее быстрое и полное высвобождение действующих веществ происходило из 5% геля натрий-карбоксиметилцеллюлозы.

Ключевые слова: мази, основы для мазей, технология, кислота салициловая, резорцин

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-34-42

Для цитирования: Ерофеева Л.Н., Сучкина Д.А. Изучение факторов, влияющих на высвобождение лекарственных средств из мазей. *Медицина* 2019; 7(4): 34-42.

Введение

Мази представляют собой комплекс лекарственных средств с основой, которая обеспечивает их консистенцию, полноту и скорость высвобождения действующих веществ, терапевтическую эффективность. Фармакологический эффект мази зависит от большого количества факторов: концентрации, физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ, дисперсности лекарственных средств; технологии изготовления, структурно-механических свойств мази; способа нанесения и области применения; состояния кожи и слизистой оболочки, нарушения их целостности [1,4,8]. В соответствии с ОФС.1.4.1.0008.18 «Мази» технология мазей должна обеспечивать максимальное диспергирование и равномерное распределение действующих веществ в основе. Основу для мазей следует выбирать с учетом назначения лекарственного средства, эффективности, безопасности и биодоступности действующих веществ, совместимости компонентов лекарственного препарата, реологических свойств,

стабильности мази в течение срока годности [2]. В связи с этим, актуальным является изучение факторов, влияющих на высвобождение лекарственных средств из мазей. При разработке новых составов мазей проводятся биофармацевтические исследования, посвященные подбору оптимальных вспомогательных веществ и выбору оптимального варианта технологии [4,5,6,7,8].

В литературе приведены противоречивые сведения о высвобождении кислоты салициловой и резорцина из мазей [8]. При исследовании влияния трех основ (вазелина, смеси вазелина с ланолином безводным 9:1 и эмульсионной основы) методом диффузии в желатиновый гель с железа окисного хлоридом С.С. Камаевой с соавторами установлено наиболее полное высвобождение резорцина из мазей на основе вазелина при диспергировании вещества с подсолнечным маслом (100%), при измельчении с вазелиновым маслом (86%) и при введении резорцина в вазелин в виде водного раствора (97%) [5].

Изучению влияния фармацевтических факторов на высвобождение кислоты салициловой из мазей посвящено много работ как отечественных, так и зарубежных исследователей. А.И. Тенцова с соавторами установила, что при введении микронизированной кислоты салициловой в мази, ее содержание в диализате в 1,5-2 раза выше, чем при введении в виде частиц размером 100-125 мкм. Исследования А.Ф. Аскер и С.В. Whitwort показали, что высвобождение кислоты салициловой из мази увеличивалось с увеличением размеров ее частиц и при смешивании с готовой основой при комнатной температуре. W. Horsch с соавторами установили, что более интенсивное высвобождение кислоты салициловой происходило при растворении ее в основе, чем при суспензионном способе введения. J. Lakovska с соавторами не отметили влияния способа приготовления мази (смешивание кислоты салициловой с расплавленной основой, предварительное растворение в ДМСО и др.) на скорость и степень ее высвобождения из мазей [8]. В связи с этим изучение высвобождения кислоты салициловой и резорцина из различных основ для мазей является актуальным.

Цель исследования

Цель данного исследования – изучение влияния фармацевтических факторов (основ для мазей, вспомогательных жидкостей, природы и свойств лекарственных средств, технологии, способа введения в основу) на высвобождение действующих веществ из мазей. В качестве модельных лекарственных средств использовали кислоту салициловую, не растворимую в основах и воде, и резорцин, легко растворимый в воде, растворимый в глицерине и жирных маслах.

Материалы и методы исследования

Кислота салициловая (ФС 2.1.0033.15). Растворима в 500 частях холодной и 15 частях кипящей воды, в 3,5 частях спирта этилового 90%-ного, 5,5 частях спирта этилового 70%-ного, 62 частях глицерина, 70 частях вазелинового масла, 4 частях диметилсульфоксида.

Резорцин (ГФ СССР X издания, ФС 577). Очень легко растворим в воде (1:1), этаноле (1:1), растворим в жирных маслах (1:20) и глицерине. Согласно ГФ СССР X издания легко растворимый в воде резорцин с целью предотвращения токсического действия на организм вводят в мази (кроме глазных) в виде мельчайшего порошка после растирания с небольшим количеством жирного или вазелинового масла, но без растворения или растирания с водой [3].

Основы для мазей:

1. Жир свиной очищенный (ГФ СССР IX издания, ФС 14, ГОСТ 25292-82 Жир свиной топленый).
2. Вазелин (ФС.2.2.0003.15). Вазелин представляет собой смесь высокомолекулярных твердых, полужидких и жидких предельных углеводородов. Бывает натуральный и искусственный. Поскольку состав и свойства вазелина могут варьировать, для исследований использовали вазелин трех разных производителей: НПО «Ликом» Россия РN003679/01-170909, ОАО «Татхимфармпрепараты» № Р N000450/01 и ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» ЛП 000995-181011.
3. Глицериновая мазь (ГФ СССР IX издания, ФС 722). Состав: крахмал 7 ч, вода 7 ч, глицерин 93 ч.
4. 5% гель натрий-карбоксиметилцеллюлозы Sekol 2000 («Chemimco GmbH», Швеция) (гель натрий-КМЦ).
5. Основа для глазных мазей (ГФ СССР X издания, ФС 709). Состав: вазелин сорта «для глазных мазей» 90 ч, ланолин безводный 10 ч.
6. Основа эмульсионная. Состав: ланолин безводный, вода очищенная, масло подсолнечное поровну (приказ № 214 Минздрава России от 16.07.1997 г.).
7. Консистентная эмульсионная основа Кутумовой (ФС 42-125-72). Состав: вазелин 6 ч, вода очищенная 3 ч, эмульгатор Т-2 1 ч.

Вспомогательные жидкости: масло вазелиновое (ФС.2.2.0004.15), масло подсолнечное (ГОСТ 1129-2013), глицерин (ФС.2.2.0006.15), вода очищенная (ФС.2.2.0020.15).

Изучение высвобождения кислоты салициловой и резорцина из мазей. Готовили мази кислоты салициловой и резорцина с содержанием лекарственных средств 3%. При изготовлении мазей время измельчения лекарственных средств, давление на пестик и время смешивания были одинаковыми. Резорцин в состав мазей вводили в виде мельчайшего порошка, измельчая со вспомогательной жидкостью, и в виде водного раствора. При изготовлении мазей на основе вазелина, основе для глазных мазей и основе Кутумовой резорцин диспергировали с вазелиновым и с подсолнечным маслами.

Для определения степени высвобождения кислоты салициловой и резорцина из основ для мазей использовали метод диффузии в 4%-ный гель желатина с железа окисного хлоридом. Лекарственные средства образуют с железа окисного хлоридом соединения, окрашенные в темно-фиолетовый цвет. Одинаковое количество мазей (0,15 г) вносили в лунки на желатиновом геле, затем через 1, 2, 3 и 6 часов измеряли диаметры окрашенных зон, по которым оценивали степень диффузии веществ в желатиновый гель.

Определение однородности суспензионных мазей проводили по методике ФС 709 ГФ СССР X издания. Брали 4 пробы мази по 0,02-0,03 г, помещали их по 2 пробы на предметное стекло, накрывали вторым предметным стеклом и плотно прижимали до образования пятен диаметром 2 см. При рассмотрении невооруженным глазом на расстоянии 30 см в 3 из 4 проб не должно обнаруживаться видимых частиц [3].

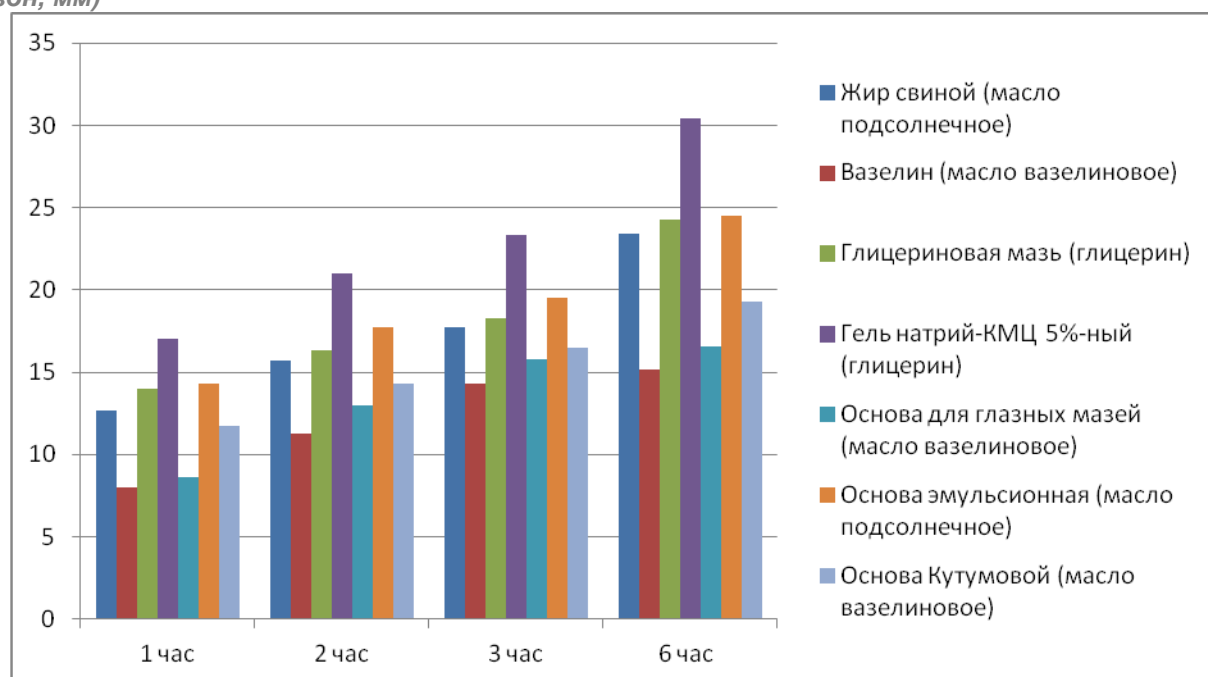
Результаты и их обсуждение

Мази кислоты салициловой на основе 5% геля натрий-КМЦ и глицериновой мази полупрозрачные, бесцветные; на свином жире белые; на эмульсионной основе и основе Кутумовой белого цвета с кремовым оттенком, мягкой консистенции; на вазелине и основе для глазных мазей темно-кремового цвета плотной консистенции. Результаты диффузии кислоты салициловой в желатиновый гель представлены на рис. 1.

В результате исследований установлено, что наиболее полное и быстрое высвобождение кислоты салициловой происходило из 5% геля натрий-КМЦ (100%). В меньшей степени лекарственное средство высвобождалось из эмульсионной основы состава: масло подсолнечное, ланолин безводный, вода очищенная поровну (86%), глицериновой мази (80%) и жира свиного (77%). С наименьшей скоростью кислота салициловая высвобождалась из основы для глазных мазей (55%) и вазелина (50%).

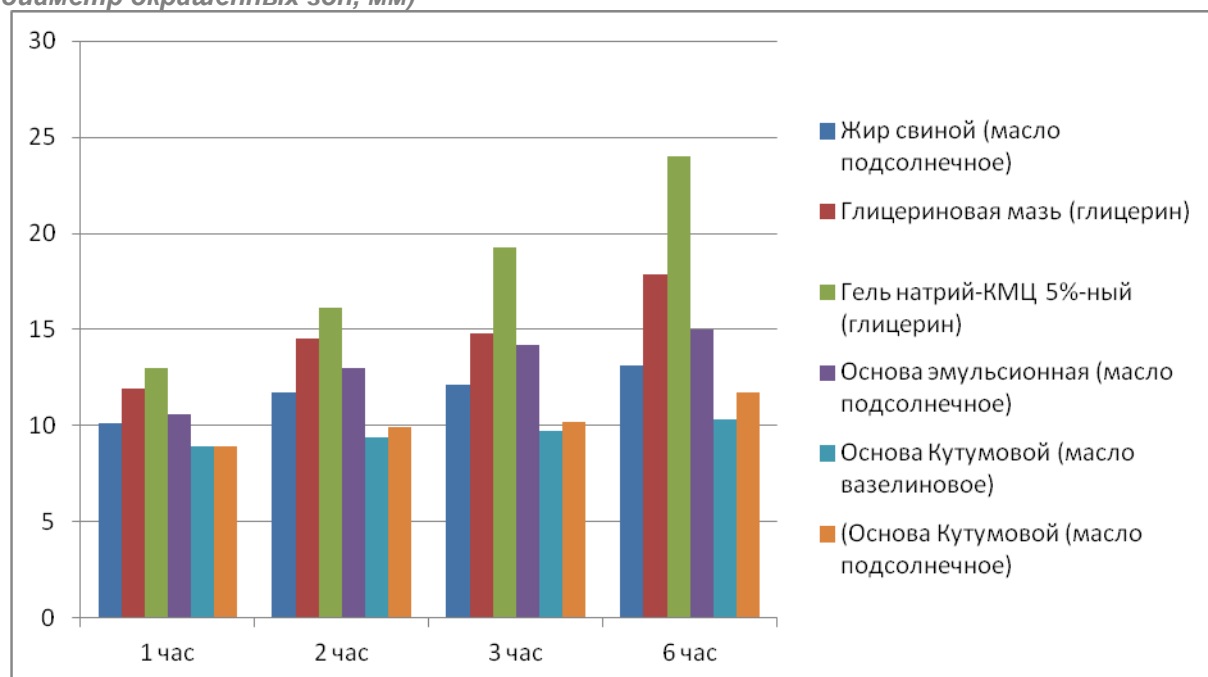
Консистентная эмульсионная основа Кутумовой по полноте и скорости высвобождения кислоты салициловой занимала промежуточное место (63%). Возможно, это связано с ее реологическими свойствами, более плотной консистенцией по сравнению с эмульсионной основой состава: масло подсолнечное, ланолин безводный, вода очищенная поровну.

Рис. 1. Динамика высвобождения кислоты салициловой из мазей (диаметр окрашенных зон, мм)



Мази с резорцином на основе 5% геля натрий-КМЦ и крахмально-глицериновой основе полупрозрачные, бесцветные; на свином жире белые, на эмульсионной основе и на основе Кутумовой белого цвета с кремовым оттенком, мягкой консистенции. Мази на вазелине НПО «Ликом» и основе для глазных мазей светло-бежевого цвета плотной консистенции. Результаты наблюдений представлены на рис. 2.

Рис. 2. Динамика высвобождения резорцина из мазей при введении по типу суспензии (диаметр окрашенных зон, мм)



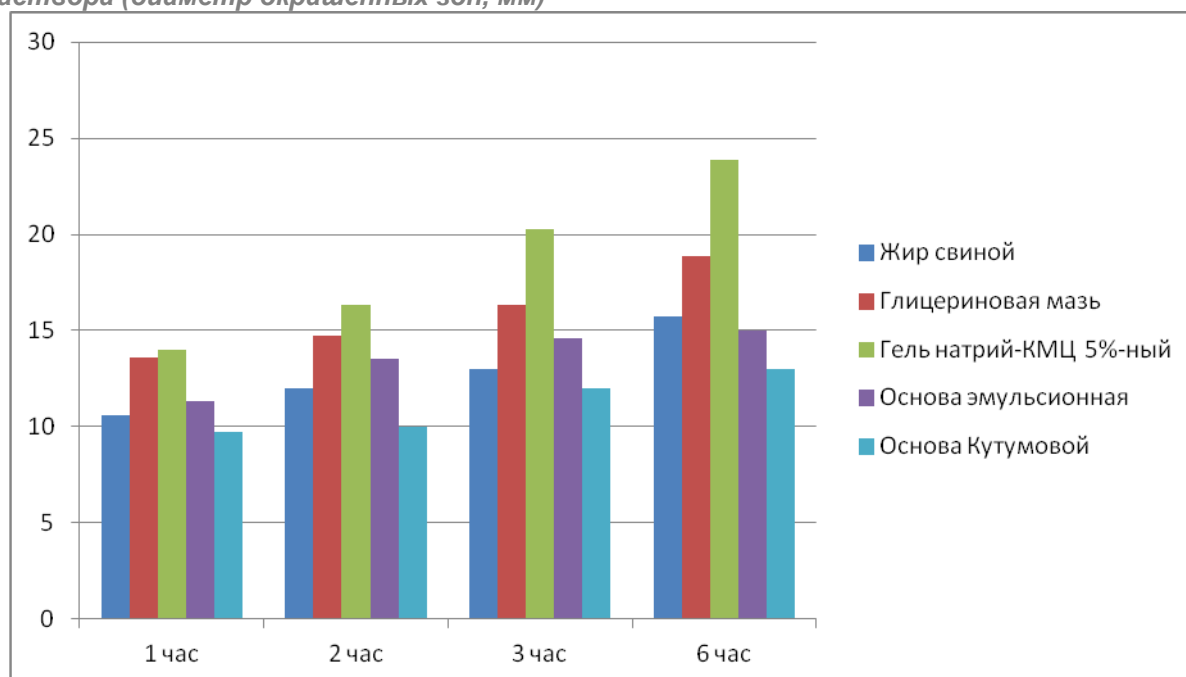
Установлено, что наиболее быстро при введении в виде мельчайшего порошка резорцин высвобождался из 5% геля натрий-КМЦ (100%), немного медленнее из глицериновой мази (74,6%), эмульсионной основы (62,4%) и еще медленнее из жира свиного (54,6%) и основы Кутумовой при диспергировании как с вазелиновым (42,1%), так и с подсолнечным (48,7%) маслом.

При этом измельчение с подсолнечным маслом обеспечивало более полное высвобождение резорцина из основы Кутумовой, но не влияло на диффузию лекарственного средства из вазелина и основы для глазных мазей, из которых не наблюдалось высвобождения резорцина. Окрашенные зоны отсутствовали.

При введении по типу эмульсии резорцин растворяли в воде и смешивали с соответствующей основой. Мази с резорцином на основе 5% геля натрий-КМЦ и крахмально-глицериновой основе прозрачные, бесцветные; на свином жире белые, на эмульсионной основе и на основе Кутумовой белого цвета с кремовым оттенком, мягкой консистенции. Мази на вазелине НПО «Ликом» и основе для глазных мазей светло-бежевого цвета более плотной консистенции. Результаты наблюдений представлены на рис. 3.

Анализ динамики высвобождения резорцина из мазей при введении в виде водного раствора показал, что скорость и полнота высвобождения резорцина были немного выше, чем при введении по типу суспензии. Более значительной эта разница была для основы Кутумовой (54,4% по сравнению с 48,7%-42,1%). Близкие результаты, полученные при введении резорцина в глицериновую мазь (77,4%), 5% гель натрий-КМЦ и эмульсионную основу (64,8%) в виде мельчайшего порошка и в виде водного раствора, можно объяснить тем, что резорцин растворяется в основах.

Рис. 3. Динамика высвобождения резорцина из мазей при введении в виде водного раствора (диаметр окрашенных зон, мм)



И, также как при введении по типу суспензии, введенный в виде водного раствора резорцин не высвобождался из вазелина и основы для глазных мазей при использовании нами вазелина трех разных производителей. Добавление в лунки на желатиновом геле перед внесением мазей воды очищенной, глицерина, спирта этилового 96% и масла подсолнечного не изменили результаты эксперимента. Во всех случаях не наблюдалось высвобождение резорцина с образованием окрашенных зон из вазелина и основы для глазных мазей.

Анализ однородности суспензионных мазей кислоты салициловой и резорцина по методике ГФ СССР X издания показал отсутствие во всех пробах видимых частиц, что свидетельствует о соответствии изготовленных мазей требованию однородности.

Заключение

Таким образом, в результате эксперимента установлено, что наиболее полное и быстрое высвобождение кислоты салициловой и резорцина происходило из 5% геля натрий-КМЦ. В меньшей степени лекарственные средства высвобождались из глицериновой мази, эмульсионной основы состава: масло подсолнечное, ланолин безводный, вода очищенная поровну и жир свиной. С наименьшей скоростью кислота салициловая высвобождалась из основы для глазных мазей и вазелина. Из вазелина и основы для глазных мазей, приготовленных с использованием вазелина трех производителей, не наблюдалось высвобождения резорцина при введении как в виде мельчайшего порошка, так и в виде водного раствора. Диспергирование резорцина с подсолнечным маслом увеличивало высвобождение резорцина из основы Кутумовой, но не влияло на диффузию из вазелина и основы для глазных мазей. Следовательно, основными факторами, влияющими на высвобождение лекарственных средств из мазей, являются природа, состав основы и технология, способ введения.

Список литературы

1. Анурова М.Н., Демина Н.Б. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация. *Фармация* 2014; (8): 44-48.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. Том II. ОФС.1.4.1.0008.18. 2018. URL: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 13.12.2018).
3. Государственная Фармакопея СССР X издания. ФС 577, ФС 709. М.: Медицина, 1968. С. 587-588, 719-721.
4. Гладышев В.В. и др. Изучение интенсивности высвобождения миноксидила из мазевых основ. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация* 2014; (24): 242-245.
5. Камаева С.С., Меркурьева Г.Ю., Тарасова Н.В. Влияние основы на высвобождение резорцина из мазей. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения* 2012; 7 (2): 844-845.

6. Никитина Н.В., Степанюк С.Н. Разработка дерматологической мази с экстрактом почек *Populus nigra*. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация* 2010; (16): 120-127.
7. Панкрушева Т.А. и др. Разработка лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта. *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация* 2003; (2): 214-219.
8. Тенцова А.И., Грецкий В.М. Современные аспекты исследования и производства мазей. М.: Медицина, 1980. С. 145-147, 153-154.

Study of Factors Affecting the Release of Drugs From Ointments

Erofeeva L. N.

Doctor of Pharmacy, Professor, Chair for Pharmaceutical Technologies

Suchkina D. A.

Student

Kursk State Medicine University, Kursk, Russia

Corresponding Author: *Erofeeva Lija; e-mail: lnerofeeva@rambler.ru*

Conflict of interest. *None declared.*

Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

The results of experimental studies of pharmaceutical factors affecting the release of drugs from ointments using seven ointment bases and model drugs: salicylic acid, insoluble in bases and water, and resorcinol, soluble in water, glycerol and fatty oils are presented. The method of diffusion in gelatin gel showed that the main factors affecting the release of drugs from ointments are the basis and technology. The most rapid and complete release of the active substances occurred from 5% gel sodium carboxymethylcellulose.

Keywords: ointments, bases for ointments, technology, salicylic acid, resorcinol

References

1. Anurova M.N., Demina N.B. Myagkiye lekarstvennyye formy: tipy, kharakteristiki, reglamentatsiya. [Soft dosage forms: types, characteristics, regulation] *Farmatsiya [Pharmacy]* 2014; (8): 44-48. (In Russ.)
2. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii XIV izdaniya. Tom II. [Elektronnyy resurs]. Russian State Pharmacopoeia XIV edition. Vol. II. 2018. Available at: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>. (In Russ.)
3. Gosudarstvennaya Farmakopeya SSSR X izdaniya. [State Pharmacopoeia of the USSR X edition]. Moscow: Medicine, 1968. 1079 p. (In Russ.)
4. Gladyshev V.V. et al. Izucheniye intensivnosti vysvobozhdeniya minoksidila iz mazevykh osnov [Study of the intensity of minoxidil release from ointment bases] *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya Meditsina. Farmatsiya [Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine, Pharmacy]* 2014; (24): 242-245. (In Russ.)

5. Kamayeva S.S., Merkur'yeva G.Yu., Tarasova N.V. Vliyaniye osnovy na vysvobozhdeniye rezortsina iz mazey [The influence of the base on the release of resorcinol from ointments] *Zdorov'ye – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti resheniya [Health is the basis of human potential: problems and solutions]* 2012; 7 (2): 844-845. (In Russ.)
6. Nikitina N.V., Stepanyuk S.N. Razrabotka dermatologicheskoy mazi s ekstraktom pochek Populus nigra [Development of a dermatological ointment with an extract of the kidneys Populus nigra] *Nauchnyye vedomosti BelGU. Seriya Meditsina. Farmatsiya [Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine, Pharmacy]* 16 (2010): 120-127. (In Russ.)
7. Pankrusheva T.A. et al. Razrabotka lekarstvennykh preparatov dlya lecheniya vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta [Drug development for the treatment of inflammatory periodontal diseases] *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya [Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy]* 2 (2003): 214-219. (In Russ.)
8. Tentsova A.I., Gretskiy V.M. Sovremennyye aspekty issledovaniya i proizvodstva mazey. [Modern aspects of research and production of ointments]. Moscow: Medicine, 1980. (In Russ.)