

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.Г. Калинюком

УДК 615.014.22 : 615.454.1 : 001.8

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ “ДЕРМАЛІК”

©Т.Г. Ярних, О.А. Гаркавцева, В.М. Чушенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** розроблено раціональну технологію комбінованої мазі під умовною назвою “Дермалік” з протизапальними, протиалергійними та антимікробними властивостями; встановлені критичні параметри виробництва та складено проект технологічної інструкції. Проведено комплекс фізико-хімічних і технологічних досліджень препарату.

**Ключові слова:** технологія, мазь, критичні параметри, фізико-хімічні та технологічні дослідження.

**Вступ.** Однією з найактуальніших проблем сучасної дерматології є атопічний дерматит (АД). Це зумовлено значною розповсюдженістю даного захворювання, чіткою тенденцією до його зростання, недосконалістю існуючих методів лікування і профілактики. У практиці дитячого дерматолога кожен третій пацієнт – хворий на АД. У загальній структурі дерматологічної захворюваності питома вага цієї патології складає від 10 до 20 % [4, 8].

АД – хронічне алергічне захворювання, яке розвивається в осіб з генетичною схильністю до атопії, має рецидивуючий стадійний перебіг, вікові особливості клінічних проявів та характеризується підвищеним рівнем загального і специфічного імуноглобуліну Е (Ig E) у сироватці крові.

Типовими клінічними проявами АД є екзема-тозні та ліхеноїдні висипання, що виникають внаслідок гіперчутливості до специфічних (алергени) та неспецифічних подразників [9, 10].

Зважаючи на сучасні дані щодо значення шкіри та асоційованої з нею лімфоїдної тканини в патогенезі АД, провідне місце в терапії цього захворювання відводиться зовнішньому лікуванню, метою якого є усунення ознак алергічного запалення, профілактика вторинної інфікованості уражених ділянок та усунення сухості шкіри [8, 10]. Існує чимало синтетичних ЛЗ для місцевої терапії вказаної патології, проте їх використання значно обмежене віком хворих, розміртам побічних ефектів та необхідністю тривалого застосування.

Мета роботи – розробка технології мазі під умовною назвою “Дермалік”, яка містить біологічно активні природні речовини, для лікування АД.

**Методи дослідження.** Ефективність місцевої терапії захворювань шкіри багато в чому залежить від правильного поєднання у лікарській формі діючих речовин та основи [2, 3]. Оскільки АД протікає із вираженою сухістю шкіри та потребує її зволоження, носієм даної мазі обрано

емульсійну систему о/в, яка забезпечує високу ефективність і стабільність введених біологічно активних речовин, поповнення втрати вологи шкірою, легко наноситься на її поверхню, швидко всмоктується, не залишаючи жирного блиску на шкірі [7].

До складу основи як гідрофільну фазу було введено 1,2-пропіленгліколь (ПГ) та воду очищену. Масляна фаза представлена олією кукурудзяною, яка чинить позитивний вплив на стан шкіри та має репаративну активність. Як емульгатор було обрано комплексний емульгатор № 1, для підвищення стабільності препарату та надання шкірі гладкого і ніжного вигляду додатково до складу основи введено віск прополісний. Кількість компонентів емульсійної системи підбирали експериментально згідно з даними реологічних досліджень.

Як діючі речовини мазі “Дермалік” були обрані: густий екстракт солодкового кореня та ефірні олії ромашки і чайного дерева. Згідно з даними проведених фармакологічних та мікробіологічних досліджень, саме ці активні компоненти забезпечують наявність протизапальних, протиалергічних та антимікробних властивостей даного препарату.

Мазь готували за наступною технологією: у емність № 1 відважували віск прополісний та емульгатор № 1 і сплавляли на водяній бані при температурі  $(70 \pm 5,0)^\circ\text{C}$  при перемішуванні. До одержаного сплаву додавали розраховану кількість олії кукурудзяної, у якій попередньо розчиняли ефірні олії ромашки та чайного дерева. В емність № 2 вміщували розраховану кількість ПГ та води очищеної, перемішували та нагрівали отриманий розчин до  $(70 \pm 5,0)^\circ\text{C}$ . У емності № 3 у воді очищеній розчиняли густий екстракт солодкового кореня у співвідношенні 1 : 5 при нагріванні на водяній бані до  $(70 \pm 5,0)^\circ\text{C}$ . Потім проводили емульгування компонентів до отримання мазеподібної консистенції та охолоджували отриману мазь.

**Результати й обговорення.** Після опрацювання технології мазі “Дермалік” проведено вивчення її стабільності та органолептичних властивостей. Отримана мазь має світло-коричневий колір, приємний запах, є однорідною та стабільною.

В останній час приділяється велика увага такому показнику якості м'яких лікарських форм, як контроль гомогенності емульсійних мазей [11]. Згідно з вимогами USP (стаття “Bases of compounding creams and lotions”), діаметр кра-

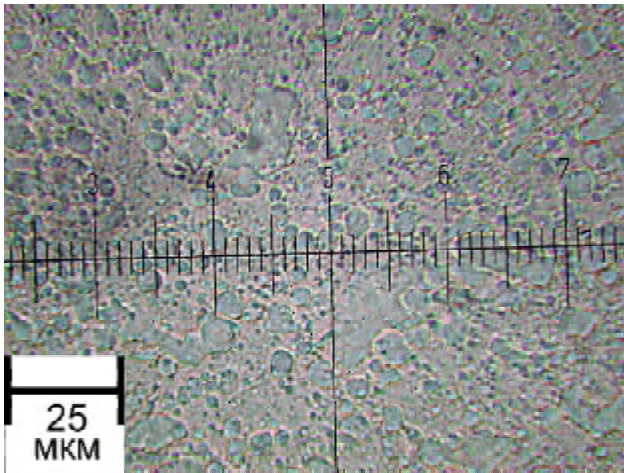


Рис. 1. Розмір крапель олії у мазі “Дермалік” при збільшенні у 150 разів.

Проведений експеримент довів, що оптимальним часом диспергування мазі “Дермалік” при завантаженні 100 г слід вважати 20 хв. За цей час утворюється достатньо дрібнодисперсна емульсія (близько 80 % усіх крапель олії мають діаметр 5,70 мкм), у якій рівномірно розподілені лікарські та допоміжні речовини. Отримані дані були використані нами при оформленні валідації операції гомогенізації мазі “Дермалік”.

Ще однією важливою медико-біологічною вимогою до м'яких лікарських засобів, призначених для місцевого лікування дерматозів, є слабка або помірна осмотична активність. У складі мазі “Дермалік” осмотично активним компонентом є ПГ. Як відомо, він має виражені пенетруючі, гідрофільні та поверхнево-активні властивості, що обумовлює його вибір як пенетратора у складі мазі. Оскільки ПГ швидко адсорбується через клітинну стінку, він може зумовити розвиток осмотичного шоку. Щоб запобігти цьому ПГ було використано у вигляді водного розчину. За даними літератури [5], водні розчини з концентрацією ПГ менше 50 %, не викликають розвитку осмотичного шоку. Окрім цього, до складу мазі була введена достатня кількість води очищеної, яка обумовлює зниження осмотичної активності та позитивно впливає на зменшення в'язкості.

пель дисперсної фази має знаходитись у межах від 0,1 мкм до 10 мкм, хоча деякі краплі можуть бути діаметром менше 0,01 мкм або більше 100 мкм. Доведено, що максимальна рівномірність розподілу діючих та допоміжних речовин досягається, коли сума крапель олії діаметром до 6 мкм складає не менше 80 % [1].

Контроль гомогенності мазі “Дермалік” визначали методом світлової мікроскопії за допомогою мікроскопа фірми “Krus” з цифровою камерою при збільшенні у 150 та 600 разів (рис.1, 2).

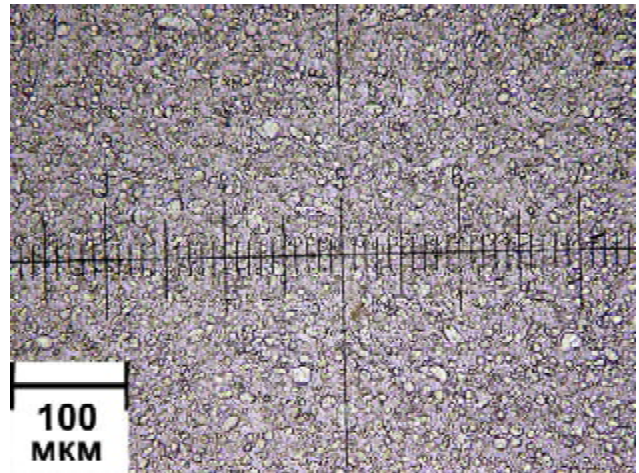


Рис. 2. Розмір крапель олії у мазі “Дермалік” при збільшенні у 600 разів.

Кінетику абсорбції води маззю визначали в дослідях *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану при температурі  $(37 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$  за зміною маси камери зі зразком [6]. Вимір маси внутрішньої ємності проводили через рівні проміжки часу (1 год) до встановлення постійної незмінної маси на п'яти паралельних визначеннях. За різницею отриманих результатів визначали кількість поглиненої води. Отримані дані наведені на рисунку 3 у вигляді кривої, що відображує кінетику абсорбції води досліджуваним препаратом.

Проведені дослідження дозволили встановити, що абсорбція рідини йде рівномірно і повільно протягом 24 год, кількість абсорбованої рідини становить близько 107,1 %. Отже, мазь має помірну осмотичну активність, що відповідає вимогам до мазей, призначених для місцевого лікування АД, та дозволяє уникнути пошкоджувального впливу на тканини шкіри.

Структурна стабільність розробленої мазі була підтверджена вивченням її реологічних властивостей при температурі 20 °С. Реометричні характеристики мазі досліджували на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами “Реотест-2” (Німеччина) за методикою Державної фармакопеї України (2.2.10). За результатами вимірювання будували реограми, за якими

Рис. 3. Кінетика абсорбції води маззю “Дермалік”.

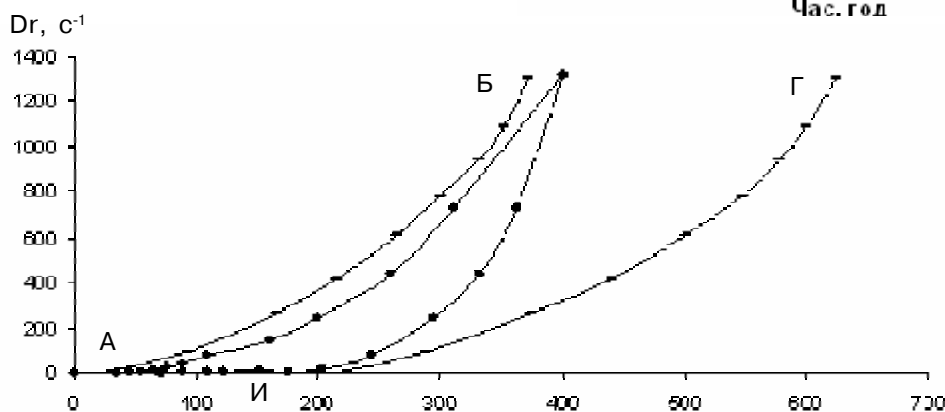
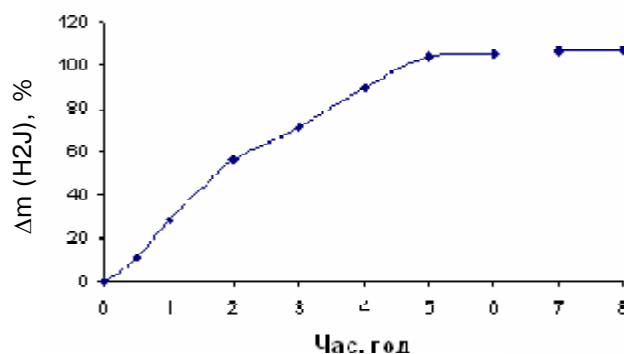


Рис. 4. Повна реограма плинності мазі “Дермалік” при температурі 20°C; АБ, ВГ – межі реологічного оптимуму.

визначали тип течії та наявність тиксотропних властивостей. Реограма плинності мазі при температурі 20 °C наведена на рисунку 4.

Як видно з рисунка 4, зразок мазі є тиксотропною в'язкопластичною структурованою системою, на що вказує утворення на реограмі “петлі гістерезису”. Реограма плинності знаходиться в зоні реологічного оптимуму, що підтверджує її задовільні консистентні властивості.

Таким чином, з урахуванням отриманих даних, нами розроблена технологія мазі в аптечних та промислових умовах і встановлені критичні параметри готової мазі, напівпродуктів, процесів виробництва. Технологічний процес складається із стадій допоміжних робіт, основного технологічного процесу та пакування готового препарату.

Критичними параметрами напівпродуктів та готового препарату “Дермалік” можуть бути усі показники якості, що наведені у розробленому нами проекті АНД. Необхідно, щоб всі вихідні речовини (діючі та допоміжні), первинні пакувальні матеріали, які контактують безпосередньо з продукцією, відповідали вимогам відповідних нормативних документів. Невідповідність цим вимогам може призвести до браку виготовленої мазі.

Критичними параметрами відважування є точність та правильність відважування окремих компонентів, перехресне хімічне забруднення, мікробна контамінація, ризик підміни матеріалів. Критичними параметрами приготування мазі є температура виготовлення емульсійної системи, час гомогенізації, швидкість обертів змішувача. Критичними параметрами при фасуванні є якість первинних матеріалів, можливе механічне забруднення від обладнання, правильність маркування, контроль герметичності пакувань.

На підставі отриманих даних нами складено проект технологічної інструкції на виробництво мазі “Дермалік”.

**Висновки.** 1. Проведено комплекс фізико-хімічних та технологічних досліджень мазі “Дермалік”: вивчені органолептичні властивості; стабільність препарату; гомогенність емульсійної системи; осмотична активність; реологічні показники.

2. Розроблено раціональну технологію комбінованої мазі “Дермалік” із протизапальними, протиалергічними та антимікробними властивостями; встановлені критичні параметри виробництва та складено проект технологічної інструкції.

### **Література**

1. Гузев К.С., Осипов А.С., Сапожников Д.В. Исследование процесса гомогенизации мази "Радевит" при ее изготовлении // Фармация. – 2003. – № 2. – С. 22-26.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1 вид. – Х.: РИРЕГ, Доповнення 2 – 2008. – 620 с.
3. К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств / Ляпунов Н.А., Хованская Н.П., Безуглая Е.П., Долейко Н.В. // Фармаком. – 1999. – № 2. – С. 36-41.
4. Калюжная Л.Д. Актуальная проблема дерматовенерологии – атопический дерматит // Український медичний часопис. – 2003. – № 2 (34). – С. 87-90.
5. Кухтенко Г.П., Ляпунова О.О. Дослідження осмотичної активності крему для лікування алергодерматозів із кортикостероїдом // Сучасні досягнення фармацевтичної технології. Матеріали I Науково-практичної конференції з міжнародною участю (20-21 листопада 2008 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 74.
6. Работы ГНЦЛС по созданию, внедрению и стандартизации мягких лекарственных средств и суппозиторий / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, Н.Г. Козлова и др. // Фармаком. – 1999. – № 3/4. – С. 61-64.
7. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / Под. ред. проф. И.М. Перцева. – Х.; Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
8. Rudikoff Donald // US Dermatology review. – 2006. – № 1 – P. 26-29.
9. Sandipan Dhar // Indian J. Dermatol. Venereal Leprol. – 2005. – Vol. 71, № 2. – P. 71-72.
10. Sharma A.D. // Indian J. Dermatol. Venereal Leprol. – 2005. – Vol. 71, № 2. – P. 96-98.
11. USP Pharmacists' Pharmacopeia. – II ed. – Rockville. The United State Pharmacopeial, Inc., 2008. – 1519 p.

### **РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МАЗИ "ДЕРМАЛИК"**

**Т.Г. Ярных, О.А. Гаркавцева, В.Н. Чушенко**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** разработана рациональная технология комбинированной мази под условным названием "Дермалик" с противовоспалительными, противоаллергическими и антимикробными свойствами; установлены критические параметры производства и составлено проект технологической инструкции. Проведено комплекс физико-химических и технологических исследований препарата.

**Ключевые слова:** технология, мазь, критические параметры, физико-химические и технологические исследования.

### **DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF OINTMENT "DERMALIK"**

**T.H. Yarnykh, O.A. Harkavtseva, V.M. Chushenko**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** rational technology of the combined ointment with the conditional name "Dermalik" with anti-inflammatory, anti-allergic and antimicrobial properties had been developed; the critical parameters of production had been set and a draft of technological instruction had been drawn up. The complex of physical, chemical and technological researches of preparation had been conducted.

**Key words:** technology, ointment, critical parameters, physical, chemical and technological researches.