

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

УДК 615.454.1:615.218]:615.014.2

О. М. Хишова

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ МАЗИ С ДИФЕНГИДРАМИНОМ И ПРОКАИНОМ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

В работе представлена технология получения противоаллергической мази с дифенгидраминам и прокаинам. В качестве компонентов эмульсионной основы м/в предложено использовать макрогол 4000, макрогол 400, эмульсионные воски, глицерин, вазелиновое масло, твин 80, воду очищенную. Полученную основу оценивали по следующим показателям качества: описание, высвобождающая способность, микробиологическая чистота, условия хранения, срок годности. Предложенная основа обладает высокой эмульгирующей способностью, что позволило ввести действующие вещества дифенгидрамин и прокаин в виде водных растворов в состав мази.

*Оценку высвобождения действующих веществ из разработанной мази определяли способностью основы к их высвобождению. Для этого применили испытания *in vitro* – диффузия в агаровый гель и через полупроницаемую мембрану.*

Показана высокая способность разработанной мазевой эмульсионной основы к высвобождению дифенгидрамина и прокаина.

Ключевые слова: мазь, дифенгидрамин, прокаин, эмульсионная основа, диффузия в агаровый гель, диффузия через полупроницаемую мембрану.

ВВЕДЕНИЕ

Противоаллергические, противозудные лекарственные средства (ЛС) нашли широкое распространение в связи с достаточно часто встречающимися у населения проявлениями аллергических реакций различного происхождения (экзема, зудящие дерматозы), а также в связи с корью, краснухой, ветряной оспой, солнечными ожогами, укусами насекомых. На сегодняшний день мягкие лекарственные средства для местного применения противоаллергического действия имеют гормональную и негормональную природу. Гормональные мягкие лекарственные средства являются эффективными при длительном лечении аллергических проявлений, однако не лишены ряда недостатков, а именно: могут вызывать появление акне, атрофию кожи, гипопигментацию, гипертрихоз, эритему, обладают выраженным синдромом отмены, но самое главное, что их противозудная активность при симптоматической терапии невысока [1].

К представителям группы антигиста-

минных ЛС первого поколения относится дифенгидрамин. Важной особенностью дифенгидрамина является его седативный эффект, а также центральное холинолитическое действие и противовоспалительные свойства. Дифенгидрамин выпускается в виде порошка, таблеток, 1 % раствора в ампулах по 1 мл. Он входит в перечень основных ЛС [1, 2].

В состав экстемпоральных мазей дифенгидрамин вводят в концентрации 3 % и 5 % действующего вещества. На сегодняшний день в Республике Беларусь не выпускаются мягкие лекарственные средства для местного применения на его основе.

В состав мази с дифенгидраминам нами также рекомендуется введение прокаина для снятия болевых ощущений, которые могут возникать при аллергических кожных реакциях.

Для расширения номенклатуры отечественных ЛС, содержащих блокатор Н1-гистаминовых рецепторов и дополнительно содержащих местноанестезирующее вещество (блокатор натриевых каналов), нами предлагается противоаллерги-

ческая мазь отечественного производства негормональной природы.

Целью работы является разработка состава и технологии получения мягкого противоаллергического, противозудного ЛС отечественного производства, содержащего блокаторы H₁ рецепторов (дифенгидрамин) и Na⁺-каналов (прокаин).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разрабатываемое мягкое лекарственное средство – мазь – содержит в своем составе блокатор гистаминовых рецепторов I поколения – дифенгидрамин (димедрол), и блокатор Na⁺-каналов – прокаин (новокаин). В качестве вспомогательных веществ мазевой основы использовали макроголы с молекулярной массой 4000 и 400, эмульсионные воски (эмульгатор), твин 80 (поверхностно активное вещество), глицерин, вазелиновое масло и воду очищенную. На основе перечисленных компонентов получили эмульсионную основу м/в.

Структурные характеристики компонентов разрабатываемого мягкого лекарственного средства:

– макрогол 400 – вязкая прозрачная жидкость без вкуса и запаха, рН – нейтральная, является продуктом полимеризации окиси этилена;

– макрогол 4000 – твердая крупнозернистая масса белого цвета без вкуса и запаха, рН – нейтральная, является продуктом полимеризации окиси этилена;

– эмульсионные воски – твердая крупнозернистая масса белого цвета, без вкуса и запаха, легко расплавляется при нагревании;

– твин 80 – вязкая прозрачная жидкость желтого цвета;

– вазелиновое масло – бесцветная маслянистая нефлуоресцирующая жидкость без запаха и вкуса;

– глицерин – вязкая прозрачная жидкость со сладким вкусом, без запаха;

– вода очищенная – бесцветная прозрачная жидкость без цвета и запаха;

– прокаин (новокаин, Procaini Hydrochloridum) – белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы, очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте;

– дифенгидрин (димедрол, Diphenhydramini Hydrochloridum) – белый или почти белый кристаллический порошок, очень легко растворим в воде, легко

растворим в 96 % спирте [3, 4].

Мазь получали следующим образом.

На стадии «Приготовление мази» выполняли следующие операции: приготовление основы мази, растворение дифенгидрамина и прокаина в воде очищенной и получение мази.

Для приготовления основы помещали макрогол-4000, макрогол-400 и эмульсионные воски в выпарительную чашу. Подогревали компоненты до 60 °С и тщательно перемешивали. Процесс вели до полного плавления макрогола-4000 и эмульсионных восков, сплав должен получиться однородным, прозрачным; не допускается наличие нерасплавленного макрогола-4000. К полученному сплаву добавляли вазелиновое масло, глицерин, твин-80 и перемешивали 10 мин.

Далее растворяли дифенгидрамин и прокаин в воде очищенной при комнатной температуре при постоянном перемешивании и поддержании температуры среды. Процесс проводили до полного растворения введенных компонентов. Степень растворения оценивали визуально. Полученный раствор должен быть прозрачным и бесцветным; не допускается наличие кристаллов дифенгидрамина и прокаина.

Для получения мази водный раствор дифенгидрамина и прокаина добавляли в расплавленную основу (температура 60 °С), тщательно перемешивали 15 мин. Далее проводили охлаждение мази до температуры 25 °С в течение 25 мин. После «загустевания» мази охлаждение и перемешивание прекращали. В последующем мазь остывает в стационарном состоянии – происходит так называемое «созревание» мази.

При разработке состава противоаллергической мази изучили влияние технологических факторов на высвобождение дифенгидрамина и прокаина. Оценку высвобождения действующих веществ (ДВ) из разработанной мази определяли способностью основы к их высвобождению. Для этого применили испытания *in vitro* – диффузию в агаровый гель и через полупроницаемую мембрану.

Диффузия может быть прямая или через полупроницаемую мембрану. При прямой диффузии средой, куда происходит высвобождение ДВ, является агаровый или желатиновый гель. При диффузии че-

рез полупроницаемую мембрану применяют пленки природного происхождения (животные или растительные) или синтетические, которые имитируют кожу (нелакированный целлофан).

Изучение высвобождения ДВ из мази прямой диффузией проводили в агаровый гель. После набухания агар нагревали до кипения, доводили до необходимой массы. Агаровый гель разливали в чашки Петри с горизонтальной поверхностью дна ($d = 98-100$ мм, $h = 20$ мм), которые необходимо выставить на ровной поверхности. Агар разливали в чашки двумя порциями по 10 и 15 мм. После застывания агара (первой порции) на его поверхность в каждую чашку поместили металлические цилиндры (наружный диаметр 4 мм и высотой до 10 мм) и заливали второй слой агара. После застывания агара цилиндры осторожно извлекали и в образовавшиеся углубления помещали образцы мазей, окрашенных индикатором.

Мазь в лунки переносили с помощью стеклянной палочки, обеспечивая хороший контакт с агаром. Чашки помещали в термостат с температурой 37°C на 3 часа. Определение диаметра окрашенных зон проводили каждые 30 минут.

Перед испытанием высвобождения ДВ из мази методом диффузии через полупроницаемую мембрану химический стакан с диализной средой (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты – 50 мл) помещали в термобаню с температурой 37°C на 15 минут. Поддерживали температуру на уровне $37 \pm 2^\circ\text{C}$, которую контролировали с помощью контактного термометра.

2,000 мази с помощью шпателя наносили равномерным слоем на целлофановую пленку в виде круга, площадь которого соответствует внутренней площади диализной трубки, и затем неподвижно укрепляли на конце трубки. Слой мази оказывается внутри трубки. Диализную трубку с чистой стороны целлофановой пленки помещали в химический стакан, погружали в диализную среду на глубину 2–3 мм. Отбор проб диализата по 5 мл проводили через 40, 60, 80, 100, 120 мин из одного и того же места после тщательного перемешивания диализной среды с восполнением такого же ее объема [5].

Для определения содержания действующих веществ в диализате 5 мл диализата

помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и диализной средой доводили до метки, перемешивали. Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны:

– дифенгидрамин в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты: $\lambda = 258$ нм; $\varepsilon = 13,3$.

– прокаин в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты: $\lambda = 280$ нм; $\varepsilon = 53$.

Количество высвободившегося вещества (X) в % вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A * P * V}{E * m * a} * 100\%$$

где P – разведение (5 мл),
V – общий объем диализата в мл (50 мл);
a – объем диализата, взятый для анализа в мл (5 мл);
m – масса ЛС в навески мази в г;
A – оптическая плотность;
E – удельный показатель поглощения.

Микробиологическую чистоту эмульсионной основы определяли в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Противоаллергическую мазь получили на эмульсионной основе м/в, состоящей из макроголов, эмульсионных восков, твина 80, вазелинового масла, глицерина и воды очищенной.

Варьируя различные сочетания вспомогательных веществ в составе мази, можно регулировать силу и продолжительность ее терапевтического действия, регулировать биодоступность ДВ, влиять на их накопление в тканях и на процесс высвобождения [3].

В ходе изучения высвобождения ДВ из полученной мази нами разработана одна из перспективных мазевых основ, содержащая в своем составе макроголы.

Ценными свойствами данной основы являются:

- высокая эмульгирующая способность;
- микробиологическая стабильность и длительный срок годности готовой продукции;
- отсутствие раздражающего и sensibilizing действия на кожу.

Основа данного состава не препятствует тепло- и газообмену кожи, придает коже эластичность и приятный внешний вид [4].

Полученную основу оценивали по следующим показателям качества: описание, высвобождающая способность, микробиологическая чистота, условия хранения, срок годности.

Показатели качества эмульсионной основы м/в представлены в таблице 1.

Диаметр окрашенных зон разработанной мази при высвобождении ДВ в агаровый гель представлен в таблице 2. По мере прямой диффузии ДВ из мази окрашенная зона геля увеличивается. По линейным размерам этой зоны оценивали степень диффузии ДВ из мази.

В таблицах 3, 4 представлены результаты скорости и степени диффузии дифенгидрамина и прокаина через полупроницаемую мембрану.

Таблица 1. – Показатели качества основы для мази

№ п/п	Наименование показателя	Требования НПА	Результат
1.	Описание	Аморфная масса белого цвета, без запаха	Соответствует
2.	Высвобождающая способность	Диффузия в агар. Через полупроницаемую мембрану	Соответствует
3.	Микробиологическая чистота: – общее количество аэробов в 1 г; – общее количество грибов в 1 г; – присутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г; – присутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г	<i>ГФ РБ II, 5.1.4</i> – не более 10 ² КОЕ/1 г – не более 10 ¹ КОЕ/1 г – отсутствие в 1 г – отсутствие в 1 г	<i>ГФ РБ II, 2.6.12, 2.6.123</i> Соответствует Соответствует Соответствует Соответствует
4.	Условия хранения	В сухом, прохладном, защищенном от света месте	Соответствует
5.	Срок годности	2 года	Соответствует

Таблица 2. – Зависимость диаметра окрашенной зоны от времени термостатирования

Наименование показателя	Время, ч			
	0,5	1	2	3
Диаметр окрашенной зоны, см	1,0	1,7	2,0	2,4

Таблица 3. – Скорость и степень диффузии дифенгидрамина через полупроницаемую мембрану

Наименование показателя	Время диффузии в минутах				
	40	60	80	100	120
Концентрация, С, %	31,77 ± 0,01	35,71 ± 0,02	39,66 ± 0,02	47,18 ± 0,01	47,93 ± 0,01

Таблица 4. – Скорость и степень диффузии прокаина через полупроницаемую мембрану

Наименование показателя	Время диффузии в минутах				
	40	60	80	100	120
Концентрация, С, %	9,24 ± 0,02	10,94 ± 0,03	11,18 ± 0,01	13,87 ± 0,02	14,00 ± 0,02

На основании полученных данных строили графики зависимости количества высвободившегося действующего вещества (дифенгидрамина и прокаина) из мази за определенные промежутки времени.

Проведено изучение высвобождения

ДВ из мази методами прямой диффузии и диффузии через полупроницаемую мембрану.

Показана высокая способность разработанной мазевой эмульсионной основы м/в к высвобождению дифенгидрамина и прокаина (рисунки 1, 2).

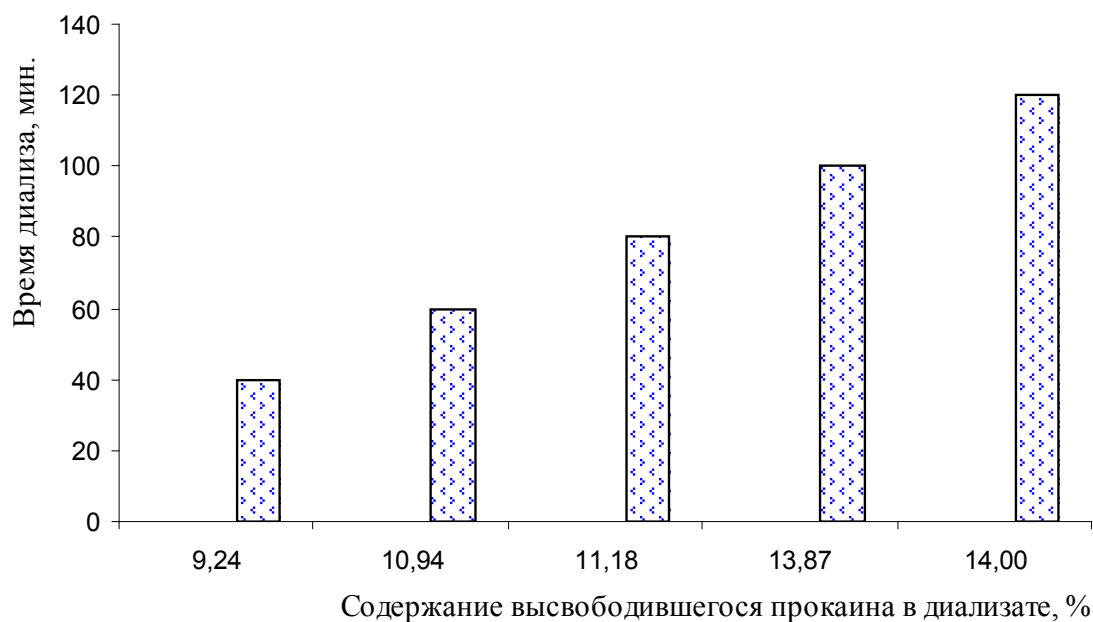


Рисунок 1. – Диффузия прокаина через полупроницаемую мембрану

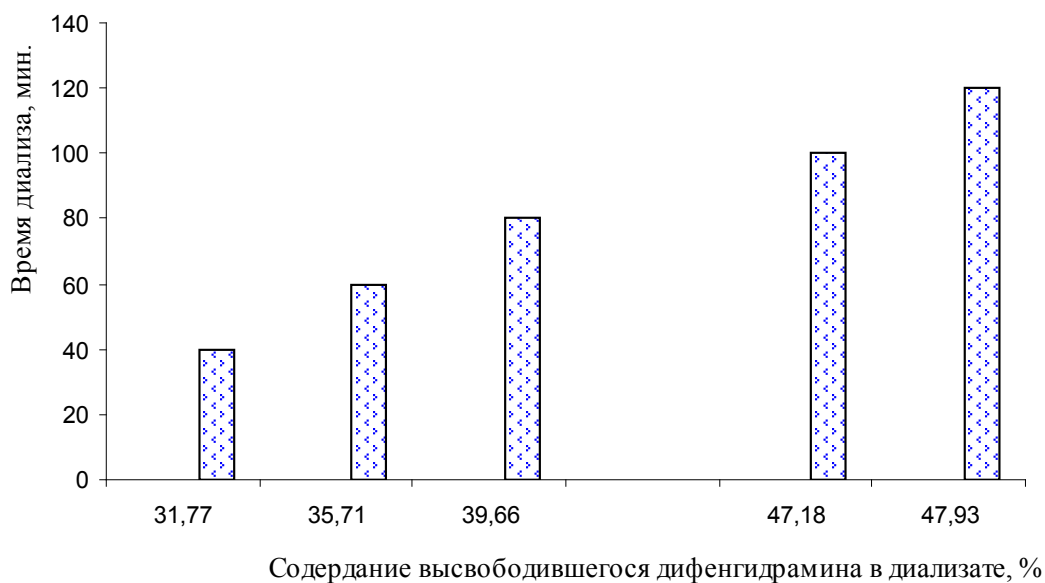


Рисунок 2. – Диффузия дифенгидрамина через полупроницаемую мембрану

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных исследований разработан состав эмульсионной основы м/в для противоаллергической мази с дифенгидраминами и прокаинами. В качестве компонентов мазевой основы предложено использовать макроголы 4000 и 400, эмульсионные воски, глицерин, твин 80, вазелиновое масло и воду очищенную. Предложенная основа обладает высокой эмульгирующей способностью, что позволило ввести действующие вещества

дифенгидрамин и прокаин в виде водных растворов в состав мази.

Разработана технология получения противоаллергической мази с дифенгидраминами и прокаинами.

Проведено изучение высвобождения дифенгидрамина и прокаина из мази методами прямой диффузии в агаровый гель и через полупроницаемую мембрану. Показана высокая способность разработанной мазевой эмульсионной основы м/в к высвобождению дифенгидрамина и прокаина.

SUMMARY

O. M. Khishova

FORMULATION OF ANTIALLERGIC OINTMENT WITH DIPHENHYDRAMINE AND PROCAINE

The article presents formulation for producing antiallergic ointment with diphenhydramine and procaine. It is proposed to use macrogol 4000, macrogol 400, emulsion waxes, glycerin, vaseline oil, tween 80 and purified water as components of o/w emulsion base. The obtained base was evaluated by the following quality indicators: description, releasing ability, microbiological purity, storage conditions, shelf life. The proposed base has high emulsifying ability which allowed to introduce active substances diphenhydramine and procaine in the form of water solutions in the composition of the ointment.

Assessment of the active substances release from the ointment developed was determined by the ability of the base to release them. For this, in vitro tests were applied - diffusion into agar gel and through the semipermeable membrane.

High ability of the developed ointment emulsion base to release procaine diphenhydramine is shown.

Keywords: ointment, diphenhydramine, procaine, emulsion base, agar gel diffusion, diffusion through the semipermeable membrane.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М: Новая волна, 2012. – 1216 с.

2. Перечень основных лекарственных средств: постановление Министерства

здравоохранения Республики Беларусь, 16 июля 2007 г., № 65: в ред. пост. Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 24 июня 2019 г., № 64 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. – Минск, 2019. – № 8/34321.

3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ. РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С.И. Марченко. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368 с.

4. Хишова, О. М. Вспомогательные вещества в производстве мазей / О. М. Хишова, Т. В. Бычковская, А. А. Яремчук // Вестник фармации. – 2009. – № 4 (46). – С. 97–105.

5. Бычковская, Т. В. Изучение высвобождения димедрола из мазей на основе из макроголов / Т. В. Бычковская, О. М. Хишова // Вестник фармации. – 2011. – № 4 (54). – С. 59–64.

6. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии
лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 64-81-36,
Хишова О.М.

Поступила 24.01.2020 г.