

ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

УДК 615.1/.3

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

*Арам Дуллах, И.О.Власенко, Л.Л.Давтян,
Г.В.Загорій*

ТЕХНОЛОГИЯ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Введение. При разработке нового лекарственного препарата основная роль уделяется биофармацевтическим аспектам, на основании исследований которых и разрабатывается рациональная технология производства лекарств.

Цель. Разработка рациональной технологии крема, с поэтапным обоснованием каждой технологической стадии.

Материалы и методы. Материалами исследования стали образцы крема с клотримазолом, метронидазолом, бетаметазоном и мочевиной, приготовленные разными способами. Использовали фармако-технологические и биофармацевтические методы исследования (согласно ДФУ).

Результаты. В результате проведенных биофармацевтических и технологических исследований разработана технология крема для терапии грибковых повреждений кожи, осложненных гиперкератозом. Предложена поэтапная технология изготовления крема, включающая стадии: подготовка сырья; приготовление раствора мочевины и Na-KMЦ; приготовления масляной фазы; приготовление суспензии метронидазола; введение суспензии метронидазола в масляную фазу; приготовление раствора клотримазола и бетаметазона дипропионата в ПЭО-400; получение эмульсии и добавление ГНР; гомогенизация; выгрузка; фасовка; упаковка туб в пачки; упаковка пачек в коробки.

Выводы. На основании комплекса фармако-технологических и биофармацевтических исследований разработана рациональная технология нового комбинированного лекарственного препарата для лечения грибковых поражений кожи, осложненных гиперкератозом. Составлена блок-схема технологического процесса производства крема, с определением критических контрольных точек на всех его стадиях.

Ключевые слова: крем, фармацевтическая технология, противогрибковое лекарственное средство

ВСТУПЛЕНИЕ

На качество лекарственного препарата, его терапевтическую активность и потребительские характеристики огромное влияние оказывает технология. Особенно важными в этом отношении являются стадии растворения, плавления, смешивания, фильтрования, при которых происходит изменение агрегатного состояния лекарственного и вспомогательного веществ, интенсификация и рост числа контактов между ними [1, 2].

Учитывая, что мягкие лекарственные формы представляют собой эмульсионные системы, то технология их приготовления является важнейшим фактором, влияющим на их качество и стабильность. Процесс получения эмульсии включает разные технологические стадии: нагревание, сплавление, смешивание, гомогенизация, скорость охлаждения и др. [3, 4].

С помощью комплексных исследований был разработан оптимальный состав нового комбинированного лекарственного препарата местного действия – эмульсионно-суспензионного крема 1-го рода на основе клотримазола, метронидазола, бетаметазона и мочевины для лечения грибковых поражений кожи, осложненных гиперкератозом.

Цель работы: разработка рациональной технологии создания крема с постадийным обоснованием каждой технологической стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования для разработки технологии были образцы крема, приготовленные разными способами. Использовали фармако-технологические и биофармацевтические методы. Для контроля качества разработанного препарата использовали методики и рекомендации раздела «Мягкие лекарственные средства для местного использования» (Государственной Фармакопеи Украины I издание, с. 507-511), и ДСТУ 4765:2007 «Кремы косметические. Общие технические требования» [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что технологические факторы оказывают непосредственное влияние на биодоступность лекарственного препарата, провели биофармацевтическое обоснование введения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в основу крема.

На основании результатов антимикробной активности определили оптимальный метод введения клотримазола и бетаметазона дипропионата в основу - в виде раствора в ПЭО-400.

На следующем этапе определяли рациональный метод введения метронидазола в основу. Учитывая, что метронидазол труднорастворим в воде и других растворителях его вводили в суспензии в разных видах полимеров и масел. На основании микробиологической активности образцов обосновали введение метронидазола в виде суспензии с кукурузным маслом. Доказали методом *in vitro* использование АФИ метронидазола без предварительного измельчения.

Учитывая физико-химические свойства мочевины, в состав основы крема ее вводили в виде водного раствора.

На следующем этапе готовили эмульсии методом инверсии фаз. Эмульгаторы сплавляли с маслом при температуре 75 ± 5 °С. Отдельно готовили раствор мочевины, в котором растворяли Na-КМЦ при температуре 35–40 °С. Клотримазол и бетаметазона дипропионат растворяли в ПЭО-400 при температуру 35–40 °С, после чего их вводили в масляную фазу, которую предварительно охлаждали до 35–40 °С. Эмульгировали при помощи лопастной мешалки, затем при постоянном перемешивании добавляли в раствор с мочевиной и Na-КМЦ. Перемешивание продолжали до получения гомогенной массы при постепенном охлаждении до комнатной температуры. Получили эмульсию типа в/м.

В результате проведенных биофармацевтических, технологических исследований разработали состав и технологию крема для терапии грибковых повреждений кожи, осложненных гиперкератозом, также составили технологическую схему производства (рис. 1).

Технологический процесс производства крема проводится в соответствии с требованиями GMP. С целью предупреждения микробной контаминации проводятся технологические и санитарные работы по подготовке производственных помещений, технологического оборудования, технологической одежды и персонала.

Предложена поэтапная технология приготовления крема, которая включающая следующие стадии:

Стадия 1. Подготовка сырья.

Стадия 2. Приготовление раствора мочевины и Na-КМЦ.

Стадия 3. Приготовления масляной фазы.

Стадия 4. Приготовление суспензии метронидазола.

Стадия 5. Введение суспензии метронидазола в масляную фазу.

Стадия 6. Приготовление раствора клотримазола и бетаметазона дипропионата в ПЭО-400.

Стадия 7. Получение эмульсии и добавление ГНР

Стадия 8. Гомогенизация.

Стадия 9. Выгрузка.

Упаковка крема.

Стадия 10. Фасовка крема в тубы.

Стадия 11. Упаковка туб в пачки.

Стадия 12. Упаковка пачек в коробки.

На стадии 8 после окончания гомогенизации крема мешалку выключают и отбирают пробу для анализа на соответствие его требованиям МКЯ.

Серия готовой продукции формируется из расчета одной загрузки реактора-гомогенизатора.

Блок-схема технологического процесса производства крема представлена на рис. 1.

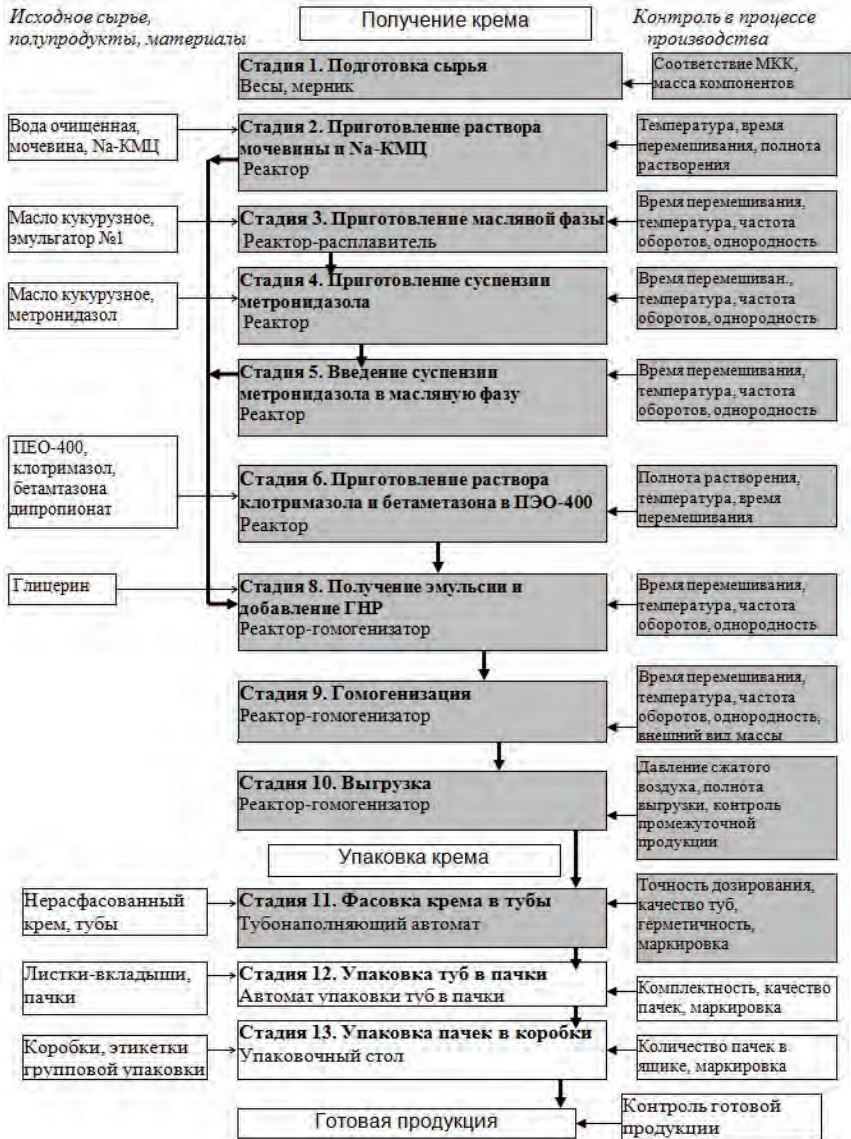


Рис.1. Технологическая блок-схема производства крема

ВИВОДИ

На основани комплекс фармако-технологических и биофармацевтических исследований разработана оптимальная технология для нового лекарственного препарата для лечения грибковых поражений кожи осложненных гиперкератозом. Составлена блок-схема технологического процесса производства крема, с определением критических контрольных точек на всех его стадиях.

Перспективой работы является проведение доклинических исследований разработанного крема.

Литература

1. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / Перцев І.М., Дмитрієвський Д.І., Рибачук В.Д. [та інш.]. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

2. Баранова И.И. Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения / Баранова И.И., Запорожская С.Н. // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 81-84.

3. Hung C. F. The effect of oil components on the physicochemical properties and drug delivery of emulsions: tocol emulsion versus lipid emulsion / C. F. Hung // Int. J. Pharm. - 2007. - Vol. 35, №1-2. – P. 193-202.

4. Кузнецова И.Г. Использование сополимера молочной и гликоевой кислот для получения наноразмерных лекарственных форм / Кузнецова И.Г. Северин С.Е. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – №4. – С. 30-37.

5. Державна Фармакопея України. - Держ. п-во «Науково-експертний центр». – 1 вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

6. Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4765:2007 [Чинний від 2009-01-01]. – К.: Держспоживстандарт України, 2008. – 7 с. – (Національний стандарт України).

Арам Дуллах, І.О.Власенко, Л.Л.Давтян, Г.В.Загорій

Технологія нового лікарського засобу для місцевого лікування грибкових уражень шкіри

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Вступ. При розробці нового лікарського препарату основна роль приділяється біофармацевтичним аспектам, на дослідженнях яких і розробляється раціональна технологія виробництва ліків.

Мета. Розробка раціональної технології крему з постадійним обґрунтуванням кожної технологічної стадії.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження для розробки технології стали зразки крему з клотримазолом, метронідазолом, бетаметазоном і сечовиною, що виготовлені різними способами. Використовували фармако-технологічні та біофармацевтичні методи досліджень (згідно ДФУ).

Результати. В результаті проведених біофармацевтичних, технологічних досліджень розроблено технологію крему для терапії грибкових ушкоджень шкіри, що ускладнені гіперкератозом. Запропонована технологія виготовлення крему, що включає стадії: підготовка сировини; приготування розчину сечовини і Na-КМЦ; приготування олійної фази; приготування суспензії метронідазолу; введення суспензії метронідазолу в масляну фазу; приготування розчину клотримазолу та бетаметазону дипропіонату в ПЕО-400; отримання емульсії і додавання ГНР; гомогенізація; вивантаження; фасовка; упаковка туб в пачки; упаковка пачок в коробки.

Висновок. На підставі комплексу фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень розроблена раціональна технологія нового лікарського препарату для лікування грибкових уражень шкіри, що ускладнені гіперкератозом. Складено блок-схему технологічного процесу виробництва крему, з визначенням критичних контрольних моментів на всіх его стадіях.

Ключові слова: крем, фармацевтична технологія, протигрибковий лікарський засіб.

Aram Dullah, I.O.Vlasenko, L.L. Davtyan, G.A.Zagoriy
Technology new drug for topical treatment of fungal skin
Shupik National medical academy of postgraduate education

Introduction. When developing a new drug is given to the primary role of biopharmaceutical aspects, on the basis of research which developed efficient technology and production of medicines.

Goal. Developing a rational technology cream with stepwise justification each process step.

Materials and methods. Research materials steel samples cream with clotrimazole, metronidazole, betamethasone and urea, cooked in different ways. Used pharmaco-technological and biopharmaceutical methods (according to SPU) study.

Results. As a result of biopharmaceutical, technological research has developed a technology for the treatment of fungal cream skin lesions hyperkeratosis. Proposed a stepwise cream manufacturing technology, including stages: preparation of raw materials; preparing a solution of urea and Na-CMC; preparing an oil phase; preparing a suspension of metronidazole; introducing the slurry into the oil phase of metronidazole; preparing a solution of betamethasone dipropionate and clotrimazole in PEO- 400; an emulsion and adding PLR; homogenization; unloading; packing; packing tubes in bundles; packing packs in the box.

Conclusion. On the basis of the complex pharmaco-technological and biopharmaceutical research developed efficient technology combining new drug for the treatment of fungal infections of the skin, hyperkeratosis. Drawn flowchart cream production process, with the identification of critical control points at all stages.

Keywords: cream, pharmaceutical technology, antifungal drug.

Відомості про авторів:

Арам Дулах – аспірант кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л.Шулика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-56.

Власенко Ірина Олексіївна – доцент кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л.Шулика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-56.

Давтян Лена Левонівна – професор, зав. кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л.Шулика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-56.

Загорій Гліб Володимирович – доцент кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л.Шулика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-65.