

ПРОБЛЕМАТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ В СОСТАВЕ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Миняева О.А., Хисматуллина А.Р., Джафарова Т.Р., Тупкало Н.А., Якушева В.А., Пуховская К.С.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, e-mail: oa-minyaeva@yandex.ru

При изготовлении суппозиторий и мазей с антибиотиками используют классические основы, которые считаются наиболее физиологичными, безопасными и доступными. Проблематика изготовления мягких лекарственных форм (МЛФ) с антибиотиками сводится к существованию эффекта химической несовместимости последних с водой или другими веществами, приводящей к полной инактивации. Наряду с этим практически полностью отсутствуют системные исследования по закономерностям влияния антибиотиков на температуры плавления/затвердевания МЛФ. С учетом информативности фазовых диаграмм состояния и значимости выявленных ранее эффектов влияния сочетания веществ на один из показателей, по которому оценивается качество МЛФ, исследования систем с антибиотиками являются логичными и актуальными. Методами фазового анализа проведена оценка влияния некоторых антибиотиков групп бензолсульфониламидов, пенициллинов и производных 5-нитрофурана на температуру плавления классических основ мягких лекарственных форм. Выявлена физическая несовместимость антибиотиков с компонентами суппозиторных и мазевых основ, которая проявляется в существенном снижении температуры конца затвердевания смесей. Обнаруженный эффект снижения температур конца затвердевания позволил сформулировать практические рекомендации при выборе сочетания компонентов основ МЛФ.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы, фазовые диаграммы состояния, интервал температур плавления/затвердевания, антибиотики.

PROBLEMATICS OF USE OF ANTIBIOTICS IN THE COMPOSITION OF SOFT MEDICINAL FORMS

Minyaeva O.A., Khismatullina A.R., Jafarova T.R., Tupkalo N.A., Yakusheva V.A., Pukhovskaya K.S.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: oa-minyaeva@yandex.ru

In the manufacture of suppositories and ointments with antibiotics used classical foundations, which are considered the most physiological, safe and available. Problems make soft medicinal forms (SMF) with antibiotics is reduced to the effect of chemical incompatibility of the antibiotics with water or other substances which leads to complete inactivation. System study on the effect of antibiotics on the regularities of the melting (solidification) temperature of the SMF are virtually absent. Research systems with antibiotics is a logical and relevant taking into account the informativeness c phase diagrams and the importance of previously identified effects of influence of a combination of substances on one of the indicators by which to assess the quality of SMF. Assessment of the impact of certain antibiotics (benzolsulfonilamids, penicillins, derivatives of 5-nitrofurane) on the melting temperature of classical foundations of soft medicinal forms performed by phase analysis methods. Physical incompatibility antibiotics with components suppository and ointment bases discovered and manifested in a significant temperature decrease of the composition solidification end. The observed effect of reducing temperature of solidification end allowed to formulate practical recommendations for choosing a combination of base components SMF.

Keywords: soft medicinal forms, phase diagrams, range of melting (solidification) temperature, antibiotics.

Благодаря возможности прямого нанесения на кожу и слизистые оболочки организма мягкие лекарственные формы (МЛФ) широко применяются в медицинской практике при лечении различных заболеваний. Эффективность применения МЛФ обусловлена комплексным воздействием компонентов основы и фармакологически активных веществ. В состав МЛФ – суппозиторий и мазей – из группы антибиотиков могут входить

представители пенициллинового и тетрациклинового ряда, сульфаниламиды, производные 5-нитрофурана (фурацилин), а также антибиотики из группы макролидов (эритромицин), левомецетин, нистатин и т.д. Так, стрептоцид и норсульфазол входят в состав мазей, предназначенных для лечения инфицированных ран, язв, ожогов, а также при инфекционных поражениях слизистых оболочек глаз.

Фурацилин является активным в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, благодаря чему широко используется для лечения наружных повреждений кожных покровов и слизистых оболочек (гнойные раны, ожоги, обморожения, царапины, трещины, заболевания глаз, уха, горла и носа). Мази с фурацилином находят широкое применение в офтальмологической и дерматологической практике [4].

Проблема введения антибиотиков в состав МЛФ заключается в их быстрой инактивации при контакте с водой или другими веществами. Так, бензилпенициллина натриевая соль в составе мазей несовместима с веществами кислотного и щелочного характера, окислителями, спиртом и солями переходных металлов (например, с сульфатом цинка), поскольку происходит разложение и инактивация препарата. Поэтому основным способом введения антибиотиков в состав МЛФ является их предварительное растирание со стерильной основой в асептических условиях, т.е. введение по типу суспензии. В качестве компонентов основы используют различные традиционные жировые и углеводородные основы и их комбинации: масло какао, стерильный безводный ланолин, вазелин, вазелиновое масло, растительное масло, воски, парафин [4; 9].

Наряду с химической несовместимостью компонентов может наблюдаться физическая несовместимость, сопровождающаяся снижением температуры плавления суппозиторной или мазевой смеси, синерезисом основы, несмешиваемостью основы с лекарственными веществами. Для устранения несмешиваемости и для лучшего распределения вводимого компонента по объему суппозиторной или мазевой массы в систему вводят эмульгатор. МЛФ в виде суппозитория, несмотря на различное назначение и место введения, имеют общую характерную особенность: при комнатной температуре суппозитории должны представлять собой твердые тела, а при использовании на месте - превращаться в жидкость. На указанных свойствах суппозитория основывается их медицинское назначение. Твердость дает возможность преодолеть рефлекторное сопротивление мышц и обеспечить нахождение суппозитория в требуемом месте организма, а жидкость, образующаяся при расплавлении суппозитория при более высокой температуре в теле человека, обеспечивает равномерное распределение по слизистым оболочкам компонентов основы и фармакологически активных веществ, действующих как местно, так и резорбтивно. Исходя из вышесказанного, химическая и физическая несовместимость компонентов, входящих в состав суппозитория,

должна быть исключена.

Проблема достижения оптимальной температуры плавления может быть успешно решена с использованием фазовых диаграмм состояния [1; 5-8]. Таким образом, **целью данного исследования** являлось изучение влияния добавок некоторых антибиотиков групп бензолсульфониламидов, пенициллинов и производных 5-нитрофурана – норсульфазола, стрептоцида, сульфадиметоксина, сульфацила натрия, натриевой соли бензилпенициллина и фурацилина – на интервалы температур плавления/затвердевания смесей, традиционно используемых в качестве основ МЛФ.

Материалы и методы исследования

При выполнении экспериментальных исследований были использованы следующие основоносители и вспомогательные вещества, соответствующие нормативной документации: масло какао, парафин, воск пчелиный, стеариновая кислота, вазелин, эмульгаторы Т-2 и ТВИН-80, субстанции антибиотиков (норсульфазола, стрептоцида, сульфадиметоксина, фурацилина, сульфацила натрия и натриевой соли бензилпенициллина). Компоненты основы и эмульгатор (1% от массы основы) размягчали при осторожном нагревании на водяной бане и перемешивали. Далее добавляли субстанцию антибиотика (из расчета 1 000 000 ЕД для бензилпенициллина натриевой соли и 5% для остальных субстанций), предварительно растертую в порошок, и снова тщательно перемешивали при осторожном нагревании до полного расплавления основы и распределения антибиотика по всему объему основы в виде тонкой суспензии. При остывании смесей фиксировали температуру начала и конца кристаллизации с точностью $\pm 0,5$ °С.

Результаты и их обсуждение

Как было показано ранее, для выявления физической несовместимости компонентов основ МЛФ целесообразно применять методы фазового анализа [1; 2; 5; 8]. Построение диаграмм состояния классических смесей компонентов, используемых для изготовления суппозиториев и мазей (масла какао, парафина, пчелиного воска, вазелина, ланолина, стеариновой кислоты), позволило сделать однозначный вывод о том, что указанные смеси представляют собой системы с неограниченной растворимостью компонентов друг в друге в твердом и жидком состоянии. На диаграммах состояния отсутствуют эвтектические точки и точки, отвечающие за образование новых химических соединений (рис. 1-3), поэтому названные компоненты основ МЛФ совместимы друг с другом в химическом и физическом отношении в любых сочетаниях и количественных отношениях. Незамкнутость линий ликвидус и солидус в классический эллипс (рис. 2, 3) обусловлена интервалом температур плавления индивидуальных компонентов.

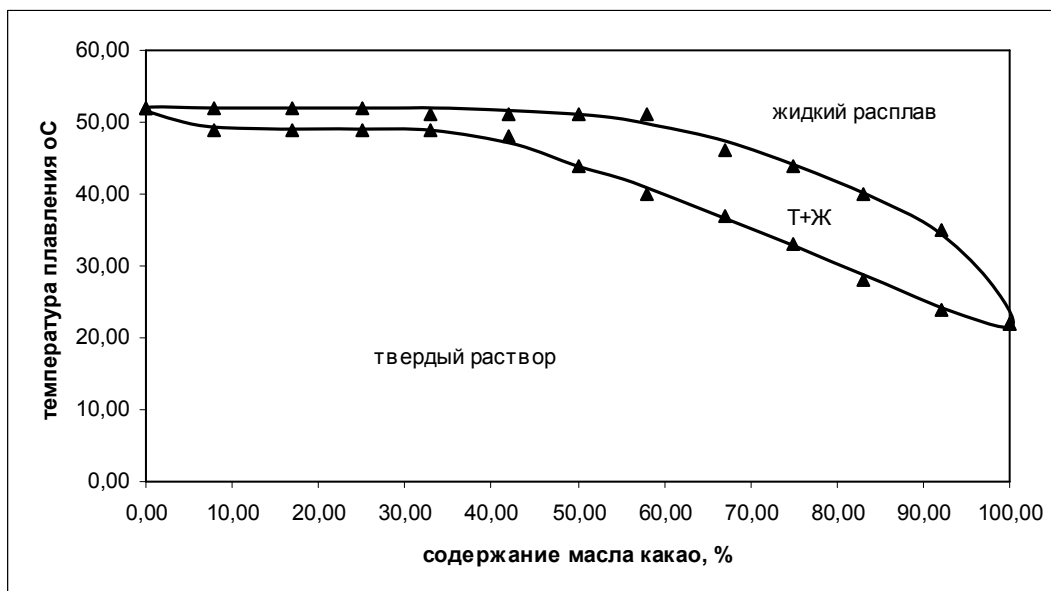


Рис. 1. Фазовая диаграмма состояния системы «масло какао – парафин»

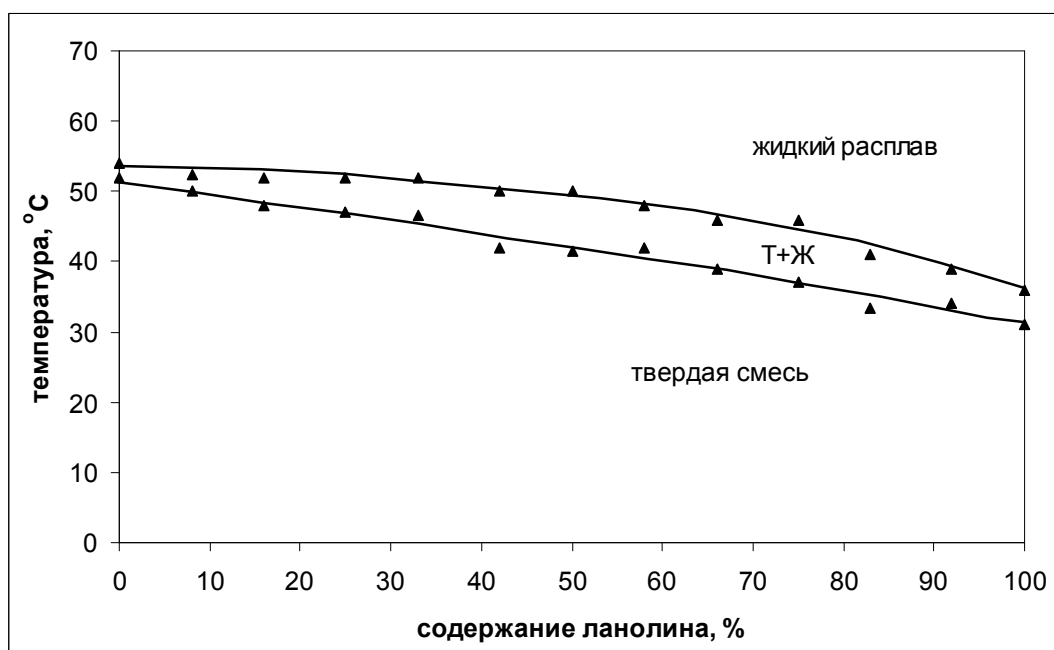


Рис. 2. Фазовая диаграмма состояния системы «ланолин – парафин»

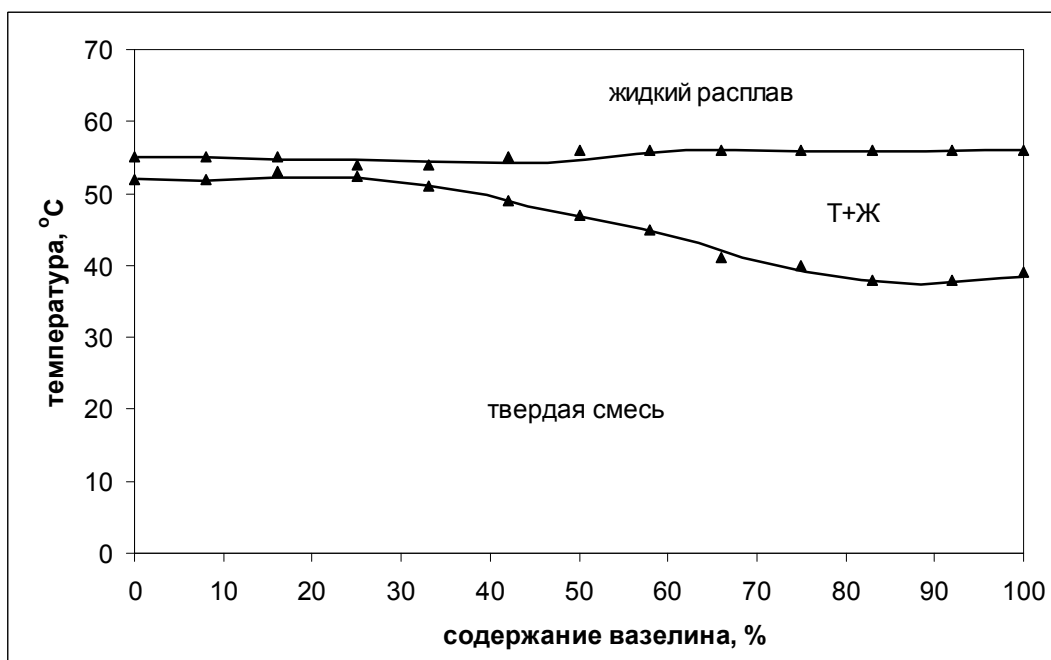


Рис. 3. Фазовая диаграмма состояния системы «вазелин – стеариновая кислота»

Введение эмульгаторов (Т-2 и ТВИН-80), консервантов (нипагина, сорбиновой кислоты) и витаминов (аскорбиновой кислоты, витамина Е в виде масляного раствора) также не сопровождается появлением эффектов физической и химической несовместимости компонентов [6; 7]. Однако выявлены эффекты изменения интервала температур плавления/затвердевания, существенные в случае введения витаминов в основы, включающие масло какао. Введение эмульгаторов при любых сочетаниях компонентов основы оказывает существенное влияние на интервал температур плавления/затвердевания, расширяя его на величину от 5 до 10 градусов, а в некоторых случаях – до 15-20 градусов [6].

Для оценки влияния антибиотиков на температуру плавления/затвердевания основ МЛФ на основании ранее проведенных исследований [1-3; 5-8] были выбраны следующие виды основ:

- 1) масло какао : пчелиный воск = 4:1 + эмульгатор Т-2 (1% от массы смеси);
- 2) масло какао : пчелиный воск = 4:1 + эмульгатор ТВИН 80 (1% от массы смеси);
- 3) масло какао : парафин = 7:3 + эмульгатор Т-2 (1% от массы смеси);
- 4) масло какао : парафин = 7:3 + эмульгатор ТВИН 80 (1% от массы смеси);
- 5) вазелин : стеариновая кислота = 4:1 + эмульгатор Т-2 (1% от массы смеси);
- 6) вазелин : стеариновая кислота = 4:1 + эмульгатор ТВИН-80 (1% от массы смеси);
- 7) вазелин : парафин = 4:1 + эмульгатор Т-2 (1% от массы смеси);
- 8) вазелин : парафин = 4:1 + эмульгатор ТВИН-80 (1% от массы смеси).

Все анализируемые смеси содержат компоненты основы, эмульгатор и антибиотик, т.е. представляют собой многокомпонентную систему. На примерах данных основ были

выявлены эффекты влияния эмульгаторов, консервантов и витаминов на интервалы температур плавления/затвердевания компонентов основы МЛФ, а также возможность использования методов фазового анализа для оценки совместимости компонентов основы и фармакологически активных веществ [1; 5]. В литературе практически полностью отсутствуют системные исследования по закономерностям влияния антибиотиков на температуры плавления/затвердевания МЛФ. С учетом информативности фазовых диаграмм состояния и значимости выявленных эффектов влияния сочетания веществ на один из показателей, по которому оценивается качество МЛФ, проведенные исследования систем с антибиотиками являются логичными и актуальными. Как следует из литературных данных [4; 9], при изготовлении суппозиторий и мазей с антибиотиками используют классические основы, которые считаются одними из наиболее физиологичных, безопасных и доступных.

Данные по закономерностям влияния антибиотиков на температуры плавления/затвердевания классических видов основ МЛФ представлены в таблице.

Интервал температур плавления/затвердевания основ МЛФ с антибиотиками группы бензолсульфониламидов, пенициллинов и производных 5-нитрофурана

Основа и температура плавления, °С	Норсульфазол	Стрептоцид	Сульфацил-натрий	Сульфадиметоксин	Бензилпенициллина натриевая соль	Фурацилин
Основа 1 52-35 °С	49-25	49-25	48-26	47-26	50-24	41-25
Основа 2 52-35 °С	50-30	48-25	46-25	49-28	50-29	46-19,5
Основа 3 46-36 °С	50-26	47-28,5	45-24	46-24	48-21	43-25
Основа 4 47-35 °С	49-28	45-27	45-25	45-26	48-25	46-25,5
Основа 5 56-38 °С	46-25	46-37	49-30	47-27	50-30,5	49-28
Основа 6 56-38 °С	48,5-26	48-32	53-30	54-30	48-27	40-31
Основа 7 55-40 °С	48-30	45-31	51-33	43-30	47-28	46-31,5
Основа 8 55-40 °С	48,5-32	48-28	50-30	50-30	46,5-27	44-31

Как следует из представленных экспериментальных данных, введение в основу для МЛФ некоторых антибиотиков групп бензолсульфониламидов, пенициллинов и производных 5-нитрофурана приводит к снижению температур начала затвердевания основы примерно на 2-3 градуса и вызывает существенное снижение температуры конца

затвердевания, которое составляет величину порядка 10 и более градусов. Столь существенное снижение температуры конца затвердевания с точки зрения физико-химии многокомпонентных систем свидетельствует о наличии физической несовместимости компонентов основы МЛФ с антибиотиками и требует дальнейших системных исследований. Обнаруженный эффект позволяет сформулировать некоторые рекомендации по выбору основ для МЛФ с антибиотиками: следует учитывать существенное снижение температуры конца затвердевания и выбирать сочетания компонентов основы с более высоким содержанием тугоплавких веществ (парафина, пчелиного воска, стеариновой кислоты).

Выводы:

1. Методами фазового анализа проведено исследование влияния антибиотиков групп бензолсульфониламидов, пенициллинов и производных 5-нитрофурана на температуру плавления классических суппозиторных и мазевых основ. Обнаружен эффект существенного снижения температуры конца затвердевания изученных основ в присутствии антибиотиков, свидетельствующий о физической несовместимости компонентов в смеси.

2. Ввиду выявленного снижения температуры конца затвердевания, которое составляет величину 10 градусов и более, при выборе компонентов суппозиторных и мазевых основ и их соотношения следует отдать предпочтение композициям с более высоким содержанием тугоплавких компонентов.

Список литературы

1. Григорьева У.А., Миняева О.А., Куприянова Н.П. Фазовое состояние смесей на основе масла какао, парафина и пчелиного воска для мягких лекарственных форм // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. - № 6. – С. 38-43.
2. Зайцева Е.В., Миняева О.А. Температура плавления традиционных мазевых основ как один из биофармацевтических и технологических показателей при производстве мазей // NovaInfo.Ru. - 2015. – Т. 1. – № 38. – С. 268-274.
3. Куприянова Н.П., Лиходед В.А., Миняева О.А., Шикова Ю.В., Нова З.Р. Выбор оптимальной основы для медицинских карандашей с йодопирином // Бутлеровские сообщения. - 2014. – Т. 37. - № 3. – С. 125-128.
4. Марченко Л.Г., Русак А.В., Смехова И.Е. Технология мягких лекарственных форм : учебное пособие. – СПб. : СпецЛит, 2004. – 174 с.
5. Миняева О.А., Ворожейкина А.Р., Куприянова Н.П., Яруллина Э.А., Трифонова О.В. Фазовый анализ бинарных смесей компонентов, составляющих основу мягких лекарственных форм // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8-1. – С. 119-123.

6. Миняева О.А., Куприянова Н.П., Григорьева У.А. Влияние добавок неионогенных ПАВ в качестве эмульгаторов на температуру плавления основы мягких лекарственных форм // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18159> (дата обращения: 22.06.2016).
7. Миняева О.А., Куприянова Н.П., Григорьева У.А., Сидорченко А.С., Зацепина М.Н. Влияние добавок консервантов и витаминов на температуру плавления основы мягких лекарственных форм // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19161> (дата обращения: 22.06.2016).
8. Миняева О.А., Яруллина Э.А., Трифонова О.В., Ворожейкина А.Р. Использование фазовых диаграмм состояния «жидкость – пар» для определения качества спиртовых настоек и экстрактов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=14859> (дата обращения: 22.06.2016).
9. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / под ред. Быковского С.Н. и др. – М. : Перо, 2015. – 472 с.