

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ КАРАНДАШЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ С ЭВКАЛИМИНОМ

К.Ю. Алешникова

аспирант, Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)

E-mail: k.alesnikova@yandex.ru

М.А. Джавахян

к.фарм.н., доцент, зав. отделом фармацевтической технологии,

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва);

факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова

E-mail: akorovamarina13@mail.ru

Представлены результаты экспериментальных исследований по обоснованию выбора вспомогательных веществ и разработки состава и технологии карандашей лекарственных с субстанцией растительного происхождения. Изучено влияния вспомогательных веществ на показатели качества лекарственной формы, таких как совместимость жидких и плавких компонентов, кроющая способность, твердость основ, нанесение на поверхность кожи.

Ключевые слова: карандаши лекарственные, эвкалимин, антимикробная активность, вспомогательные вещества.

Для цитирования: Алешникова К.Ю., Джавахян М.А. Технологические аспекты разработки карандашей лекарственных с эвкалимином. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(3):37–41.
<https://doi.org/10.29296/25877313-2019-03-06>

Лечение инфекционных поражений кожи является одной из самых острых проблем современной медицины. Это обусловлено антимикробной резистентностью микроорганизмов, основные причины которой связаны с нерациональными схемами лечения, бесконтрольным применением противомикробных препаратов, длительным их приемом и т.д. Предупреждение распространения устойчивости микроорганизмов определяется использованием комплекса мероприятий в области создания противомикробных препаратов на основе природных субстанций и альтернативных методов лечения. В связи с этим одним из приоритетных направлений, связанных с предупреждением и ограничением резистентности микроорганизмов, является разработка лекарственных препаратов с использованием биологически активных веществ, выделенных из растений. Например, эвкалимин – перспективный источник получения антимикробных препаратов растительного происхождения, он обладает широким спектром антимикробной активности и оказывает высокое бактериостатическое действие в отношении ряда лабораторных штаммов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [1–3].

Как известно, активность лекарственных препаратов может изменяться в зависимости от фармацевтических факторов, одним из которых является вид лекарственной формы, обеспечивающей высвобождение действующего вещества и фармакологическую активность. Среди лекарственных форм для лечения дерматопатологий широкое применение в медицине нашли гели, мази, кремы. Несмотря на их преимущества для лечения данной группы заболеваний, особое внимание заслуживают карандаши лекарственные, достоинствами которых являются компактность, гигиеничность, экономичность и удобство в применении.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о целесообразности проведения исследований, направленных на создание лекарственных препаратов в виде карандашей лекарственных для лечения инфекционных заболеваний кожи с использованием субстанций растительного происхождения в рамках Стратегии предупреждения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. (Распоряжение от 25 сентября 2017 г. № 2045-р)

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – разработка состава и технологии карандашей лекарственных

для профилактики и лечения инфекционных и воспалительных заболеваний кожи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования: эвкалимин (ФС 42-3605-98).

Вспомогательные вещества (ВВ): цетиловый спирт Lanett SX EP (гексадеканол-1, цетеарет-25), ТУ 6-09-3813-86; стеариловый спирт (стеарат НБ 5), ТУ 6-09—3940- 75 Ph. Eur; воск эмульсионный, ТУ 9154-003-0033813-99; парафин, ГОСТ 23683-89; вазелин медицинский. ФС 2.2.0003.15; масло касторовое медицинское, ГОСТ 18102-95; масло персиковое, ГФ Х.

Совместимость жидких и плавких компонентов (твердых при комнатной температуре и расплавляющихся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела) определяли путем смешивания компонентов в соотношениях 1:10; 1:1; 10:1 после предварительного расплавления на водяной бане плавких компонентов, при температуре на 2–3 °С выше температуры плавления тугоплавкого компонента. Вспомогательные компоненты, входящие в состав основы карандашей, при комнатной температуре находящиеся в твердом состоянии, имеют следующие температуры плавления: цетиловый спирт – 54,6 °С, стеариновый спирт – 57,9 °С, воск эмульсионный – 40–45 °С, парафин – 45–65 °С.

Определение кроющей способности (ГОСТ 31649-2012) экспериментальных образцов проведено с использованием модифицированной методики: модельный карандаш наносили на предварительно взвешенную подложку (фильтровальную бумагу площадью 2 см²) трижды на одно и то же место. Покрытие (нанесенный слой) просматривали под микроскопом (ОФС.1.2.1.0009.15) на однородность, отсутствие крошек и неровностей, взвешивали на аналитических весах. Стирание имитировали путем накладывания на подложку фильтровальной бумаги и прокатывания по ней груза массой 500 г. [4].

Потенциометрическое определение водородного показателя рН выполняли методом ионометрии (ОФС.1.2.1.0004.15).

Для установления твердости пластических масс основ карандашей лекарственных использован динамический метод определения, в котором индентор действует на образец с определенной кинетической энергией, утрачиваемой на упругую отдачу и формирование отпечатка, характеризующего

отношение площади отпечатка исследуемой массы к значению диаметра отпечатка парафина [4].

Намазываемость основы карандаша определяли нанесением на поверхность кожи; при этом рассчитывали диаметр основ после действия груза: чем больше увеличился диаметр после воздействия, тем лучшей намазываемостью обладает основа карандаша [4–5].

Разработаны 20 экспериментальных составов карандашей лекарственных с эвкалимином на различных основах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эвкалимин растворим в спирте этиловом 95%-ном при температуре 50 °С. Растворимость эвкалимина достигается в системах растворителей спирт этиловый 95%-ный: ПЭГ-400 (1:1 и 1:2) [6]. Однако, согласно ГОСТ Р 51999-2002, спирт этиловый относится к классу 3, подклассу 3.2 токсических веществ (знак опасности – по чертежу 3, классификационный шифр 3212), номер ООН 1170 и обладает дегидратационными свойствами, что ограничивает возможность его использования.

Обоснование выбора вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимые показатели качества карандашей лекарственных с учетом физико-химических свойств субстанции, нозологической формы и локализации очага поражения является необходимым этапом разработки оптимального состава. Одним из показателей качества карандашей лекарственных является их стабильность.

Экспериментальные образцы подвергнуты визуальному наблюдению в течение одного месяца при температуре 20 °С при относительной влажности не более 60±5% в пробирке с толщиной слоя 50 мм согласно ОФС «Хранение лекарственных средств». В результате установлено, что выбранные основы в процессе хранения представляют собой гомогенные, однородные эмульсионные системы. На основании полученных данных разработаны экспериментальные составы основ для карандашей лекарственных.

Результаты органолептического контроля в течении 30 дней показали, что исследуемые образцы №№ 5, 6, 8, 9, 12, 13, 17 обладают неудовлетворительными показателями ввиду нарушения целостности карандашей вследствие отсутствия возможности формования, образования липких масс, трещин и воздушных полостей.

На следующем этапе исследований определяли кроющую способность отобранных в резуль-

тате органолептического анализа основ карандашей (табл. 1).

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что модельные составы основ №№ 1–3, 14, 18–20 имеют значения кроющей способности в диапазоне от 3,23 до 17,65% и обладают неудовлетворительными показателями. Наиболее высокие значения кроющей способности установлены для исследуемых образцов №№ 7, 10, 11, 15 и 16, которые подвергнуты дальнейшим испытаниям.

Критерием качества, определяющим безопасность нанесения на кожные покровы, является водородный показатель, который находится в области значений от 3,1 до 9,3. Результаты определения относительного числа твердости образцов основ карандашей лекарственных представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, основы экспериментальных образцов лекарственных каранда-

шей имеют индивидуальные значения твердости. Образец № 16 имеет значение твердости 101,025, что свидетельствует об излишней мягкости и нецелесообразности дальнейшего исследования. В качестве стандарта для сравнительной оценки твердости карандашей лекарственных используют парафин, значение твердости которого соответствует $НВ=1,2$ [5].

На основании проведенных экспериментальных исследований по определению твердости основ карандашей лекарственных установлено, что основным фактором, влияющим на физико-химические свойства вспомогательных веществ, является вид основы и ее концентрация, обеспечивающие стабильные показатели качества. Таким образом, для дальнейшего исследования выбраны составы экспериментальных образцов карандашей лекарственных № 7, 10, 11, 15.

Таблица 1. Показатели кроющей способности модельных составов основ карандашей

№ экспериментального состава основ	Масса подложки, г			X, %
	без нанесения	после нанесения	после нанесения и прокатывании груза	
1	0,3624	0,3641	0,3638	17,65
2	0,3529	0,3554	0,3550	16,00
3	0,2960	0,2971	0,2970	9,09
7	0,2885	0,2890	0,2888	40,00
10	0,2890	0,2892	0,2891	50,00
11	0,2802	0,2811	0,2807	44,44
14	0,3523	0,3548	0,3544	16,00
15	0,3638	0,3677	0,3659	46,15
16	0,3595	0,3630	0,3620	28,57
18	0,3555	0,3563	0,3562	12,50
19	0,3543	0,3555	0,3553	16,67
20	0,3546	0,3577	0,3576	3,23

Таблица 2. Показатели твердости основ карандашей лекарственных

Наименование показателя	№ экспериментального состава основ				
	7	10	11	15	16
Средний диаметр отпечатка, мм	9,00±0,2	6,83±0,3	7,67±0,2	10,67±0,2	11,00±0,1
Площадь поверхности отпечатков (S), мм ²	93,41	60,84	87,75	112,36	121,23
Относительное число твердости $НВ=S/const$ (парафин)	77,812	50,725	73,125	93,633	101,025

Таблица 3. Показатели диаметра основ карандашей до и после воздействия груза

№ экспериментального состава основ	Диаметр основы карандаша, мм	
	до воздействия	после воздействия
7	25,0±0,2	28,0±0,2
10	25,0±0,1	27,0±0,2
11	25,0±0,2	29,5±0,3
15	25,0±0,1	30,0±0,2

Учитывая назначение разработанной лекарственной формы в виде карандаша лекарственного, очевидным является необходимость определения критерия намазываемости, характеризующего атравматичное нанесение на кожные покровы (табл. 3) [9].

Данные, представленные в табл. 3 свидетельствуют, что наибольший диаметр под действием груза имеют образцы основ карандашей составов №№ 11 и 15, что обеспечивает высокую намазывающую способность указанных образцов. На основании полученных данных выбрана основа № 11, обладающая оптимальными показателями по результатам органолептического анализа (образцы однородные), определении кроющей способности ($X = 44,44\%$), водородного показателя ($pH = 8,9$), относительного числа твердости ($НВ = 73,125$) и намазываемости (диаметр основы после действия груза – $29,5\pm 0,3$), в рецептуру которой введен эвкалимин 0,5%-ный по типу суспензии.

Результаты количественного определения эвкалимина методом спектрофотометрии подтверждают правильность выбора ВВ в составе карандашей лекарственных с эвкалимином, с содержанием 0,50%, (0,48–0,52%), что соответствует требованиям, указанным в нормативной документации.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные по обоснованию выбора вспомогательных веществ в карандашах лекарственных свидетельствуют о том, что основным фактором, обеспечивающим показатели качества лекарственной формы, являются индивидуальные показатели твердости основ, характеризующие нанесение на кожные покровы и их стабильность.

2. Определение кроющей способности карандашей обеспечивает процент нанесения исследуемой основы, значение которой для экспериментального образца № 11 составляет 44,44%.
3. С учетом физико-химических свойств эвкалимина обоснован выбор способа введения субстанции в лекарственную форму в виде суспензии, разработан состав карандаша лекарственного и установлены показатели качества в соответствии с требованиями нормативной документации.

Данная работа выполнена в рамках НИР 0576-2019-0010 рег. № НИОКТР АААА-А17-117080910129-7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крутикова Н.М., Вичканова С.А. Изучение антибактериальных свойств эвкалимина в свете современного подхода к препаратам антимикробного действия // Сб. науч. трудов: «Химия, технология, медицина» (2001 г., ВИЛАР). 2001. С. 338–346.
2. Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Крутикова Н.М., Фатева Т.В. Доклиническое изучение эвкалимина – лекарственного средства антимикробного действия // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018. Т. 21. № 4. С. 35–45.
3. Fateeva T., Krutikova N., Krepkova L., Job K., Bortnikova V., Sherwin C.M., Enioutina E. Combating microbial resistance with phytodrugs // Symposia Conference. T4: Antimicrobials and Resistance: Opportunities and Challenges. October 29 – November 1, 2017. Location: Eldorado Hotel & Spa, Santa Fe, New Mexico, USA.
4. ГОСТ 31649-2012. Продукция декоративной косметики на жировосковой основе. Общие технические условия
5. Патент № 2315279 (РФ). Способ определения мягких лекарственных форм Мингазова А.Н. [и др.]; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА).
6. Jonescus S. Technica Farmaceutica Editia a Iia revizuita // Bucusti. 1974. V. 24. P. 490–495.
7. Кузнецова Л.С., Лихота Т.Т. Разработка состава, технологии и анализ карандашей медицинских с камфорой // Фундаментальные исследования. 2011. № 11 (3). С. 522–525.
8. Семкина О.А., Сокольская Т.А., Краснюк И.И., Охотникова В.Ф., Крутикова Н.М., Вичканова С.А. Фитопрепарат антимикробного и противовоспалительного действия – эвкалимин // Химико-фармацевтический журнал. 2006. Т. 40. № 8. С. 52–56.
9. Enioutina E.Yu., Teng L., Fateeva T.V., Brown J.C., Job K.M., Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Gubarev M.I., Sherwin C.M.T. Phytotherapy as an alternative to conventional antimicrobials: Combating microbial resistance // Expert Rev Clin Pharmacol. 2017. Т. 10. № 11. С. 1203–1214.

Поступила 20 февраля 2019 г.

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF PENCILS MEDICINAL WITH EVKALIMINY

© K.Yu. Aleshnikova, M.A. Dzhavakhyan, 2019

K.Yu. Aleshnikova

Post-graduate Student, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

E-mail: k.aleshnikova@yandex.ru

M.A. Dzhavakhyan

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology,

All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow);

Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

E-mail: akopovamarina13@mail.ru

Research objective. Development of structure and technology of pencils medicinal for prevention and treatment of infectious and inflammatory diseases of skin.

Material and methods. Research object. Evkalimin (FS 42-3605-98).

Excipients (E): Lanett SX cetyl alcohol of ER (hexadecanol-1, tsetearet-25) TU 6-09-3813-86, stearyl alcohol (NB 5 stearate) of TU 6-09 – 3940 - 75 Ph. Eur, wax emulsion TU 9154-003-0033813-99, paraffin (GOST 23683-89), vaseline medical (FS 2.2.0003.15), medical castor oil (GOST 18102-95), oil peach (GF H).

The compatibility of liquid and fusible components (firm at the room temperature and melting (dissolved, breaking up) at body temperature) was defined by mixing of components in ratios 1:10; 1:1; 10:1 after preliminary fusion on the water bath of fusible components, at a temperature at 2-3°C temperatures of melting of a refractory component are higher. The auxiliary components which are a part of a basis of pencils, at the room temperature being in a firm state have the following temperatures of melting: cetyl alcohol (54.6°C), stearin alcohol (57.9°C), wax emulsion (40-45°C), paraffin (45-65°C).

Conclusions. The obtained data on justification of the choice of excipients in pencils medicinal demonstrate that the major factor providing indicators of quality of a dosage form are the individual indicators of hardness of bases characterizing drawing on integuments and their stability.

Determination of the covering ability of pencils provides percent of drawing the studied basis which value for experimental sample No. 11 is 44.44%.

Taking into account physical and chemical properties of an evkalimin the choice of a way of introduction of substance to a dosage form in the form of suspension is reasonable, the structure of a pencil medicinal is developed and quality indicators according to requirements of standard documentation are established.

Key words: pencils are medicinal, эвкалимин, antimicrobial activity, excipients.

For citation: Aleshnikova K.Yu., Dzhavakhyan M.A. Technological aspects of development of pencils medicinal with evkaliminy. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(3):37–41. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-03-06>

REFERENCES

1. Krutikova N.M., Vichkanova S.A. Izuchenie antibakterial'nyh svoystv ehvkalimina v svete sovremennogo podhoda k preparatam antimikrobnogo dejstviya // Sb. nauch. trudov: «Himiya, tekhnologiya, medicina» (2001 g., VILAR). 2001. S. 338–346.
2. Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Krutikova N.M., Fateeva T.V. Doklinocheskoe izuchenie ehvkalimina – lekarstvennogo sredstva antimikrobnogo dejstviya // Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2018. T. 21. № 4. S. 35–45.
3. Fateeva T., Krutikova N., Krepkova L., Job K., Bortnikova V., Sherwin C.M., Enioutina E. Combating microbial resistance with phytodrugs // Symposia Conference. T4: Antimicrobials and Resistance: Opportunities and Challenges. October 29 – November 1, 2017. Location: Eldorado Hotel & Spa, Santa Fe, New Mexico, USA.
4. GOST 31649-2012. Produkcija dekorativnoj kosmetiki na zhirovoskovoj osnove. Obschie tekhnicheskie usloviya.
5. Patent № 2315279 (RF). Sposob opredeleniya myagkih lekarstvennyh form Mingazova A.N. [i dr.]; zayavitel' i patentoobladatel' Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovaniya «Bashkirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet federal'nogo agentstva po zdrazvoohraneniyu i social'nomu razvitiyu» (GOU VPO BGMU ROSZDRAVA).
6. Jonescu S. Technica Farmaceutica Editia a Iia revizuita // Bucusti. 1974. V. 24. P. 490–495.
7. Kuznecova L.S., Lihota T.T. Razrabotka sostava, tekhnologii i analiz karandashej medicinskih s kamforoj // Fundamental'nye issledovaniya. 2011. № 11 (3). S. 522–525.
8. Semkina O.A., Sokol'skaya T.A., Krasnyuk I.I., Ohotnikova V.F., Krutikova N.M., Vichkanova S.A. Fitopreparat antimikrobnogo i protivovospalitel'nogo dejstviya – ehvkalimin // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2006. T. 40. № 8. S. 52–56.
9. Enioutina E.Yu., Teng L., Fateeva T.V., Brown J.C., Job K.M., Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Gubarev M.I., Sherwin C.M.T. Phytotherapy as an alternative to conventional antimicrobials: Combating microbial resistance // Expert Rev Clin Pharmacol. 2017. T. 10. № 11. C. 1203–1214.