

Рекомендована д.ф.н., професором В.А.Георгіяну

УДК 615.014.4:615.072:615.454.1

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ МАЗІ «ЛІПОВІТ»

О.М.Котенко, В.А.Ханін, О.І.Тихонов, Н.В.Живора, Ю.М.Азаренко

Національний фармацевтичний університет

Розроблені методики контролю якості мазі «Ліповіт» за показниками: опис; ідентифікація суми каротиноїдів, бронітролу, етанолу; рН водної дисперсії; мікробіологічна чистота; кількісне визначення суми каротиноїдів спектрофотометричним методом, бронітролу та етанолу – методом парофазної газової хроматографії. Доведено, що мазь «Ліповіт», приготувана з використанням отриманого за вдосконаленою технологією ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного, стабільна протягом двох років зберігання в сухому, захищеному від світла, прохолодному місці.

Лікування гнійно-запальних процесів шкіри залишається актуальним завданням практичної медицини, найбільш раціональним при цьому є використання лікарських препаратів місцевої дії [10, 11, 14]. Виникнення нових штамів мікроорганізмів, зростання кількості алергічних захворювань та вад імунної системи організму людини зумовлюють необхідність оновлення та удосконалення препаратів для лікування ранового процесу [9, 12, 13].

У Національному фармацевтичному університеті розроблена мазь «Ліповіт» для лікування гнійних ран у другій фазі ранового процесу, яка успішно пройшла першу фазу клінічних випробувань [4]. Як основа мазі обрана емульсійна система першого роду, яка має помірну осмотичну активність, адсорбує серозні виділення, не порушує ріст грануляцій та епітелізацію. У ролі олійної фази використане масло вазелінове. Одержання високодисперсної стабільної емульсії потрібної консистенції забезпечено введенням емульгатора №1. В якості антифризної добавки і пластифікатора до складу дисперсійного середовища мазі введено поліетиленоксид-400; як бактерицидна добавка, а також пенетрант використано спирт етиловий; мікробну чистоту препарату забезпечено введенням бронітролу.

Протизапальну та репаративну дію мазі «Ліповіт» забезпечує введення нової фармацевтичної субстанції – ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного. Субстанція являє собою стандартизований комплекс біологічно активних речовин обніжжя бджолиного, основним діючим компонентом якого є сума каротиноїдів [8]. З метою запобігання окисненню каротиноїдів субстанції до складу препарату введено бутилгідроксіанізол. У процесі розробки препарату технологія субстанції була вдосконалена [5],

що викликало необхідність проведення додаткових досліджень по стандартизації та встановленню терміну придатності мазі «Ліповіт».

Мета роботи полягала в стандартизації мазі «Ліповіт», приготованої з використанням отриманої за новою технологією субстанції, відповідно до сучасних вимог ДФ України та у встановленні терміну її придатності.

Матеріали та методи

Визначення терміну придатності проводили на зразках мазі «Ліповіт», приготованих у лабораторних умовах з використанням ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного, отриманого за новою технологією. Зразки препарату зберігали в захищеному від світла прохолодному місці при температурі від 8°C до 15°C у банках та в тубах.

Згідно з вимогами ДФУ м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування обов'язково контролюють за такими показниками: опис, ідентифікація, мікробіологічна чистота, кількісне визначення [3]. Враховуючи нанесення мазі безпосередньо на ушкоджені ділянки шкіри, додатково контролювали рН водної дисперсії. Розмір часток дисперсної фази ретельно вивчався при розробці лікарського препарату, цей показник стабільний для усіх серій препарату, тому для контролю якості мазі «Ліповіт» достатнім є органолептичне встановлення однорідності згідно з розділом «Опис».

Справжність мазі «Ліповіт» встановлювали, перш за все, ідентифікацією суми каротиноїдів загальновідомою якісною реакцією на каротиноїди з хлороформним розчином сурми хлориду та за максимумами поглинання на спектрі розчину препарату при характерних довжинах хвиль (420 ± 2) нм, (442 ± 2) нм та (468 ± 2) нм. Для проведення якісної реакції на каротиноїди використовували хлороформний розчин олійної фази препарату, який відокремлювали від водного шару; для спектрофотометричних досліджень використовували розчин препарату, приготований для кількісного визначення суми каротиноїдів.

Ідентифікацію бронітролу та етанолу в мазі «Ліповіт» проводили під час проведення їх кількісного визначення парофазним методом за відповідністю часу утримування бронітролу та етанолу на хроматограмах випробовуваних розчинів з часом утримування СЗ цих же компонентів на хроматограмах розчинів порівняння. Проводити окрему ідентифікацію інших допоміжних речовин, які входять до

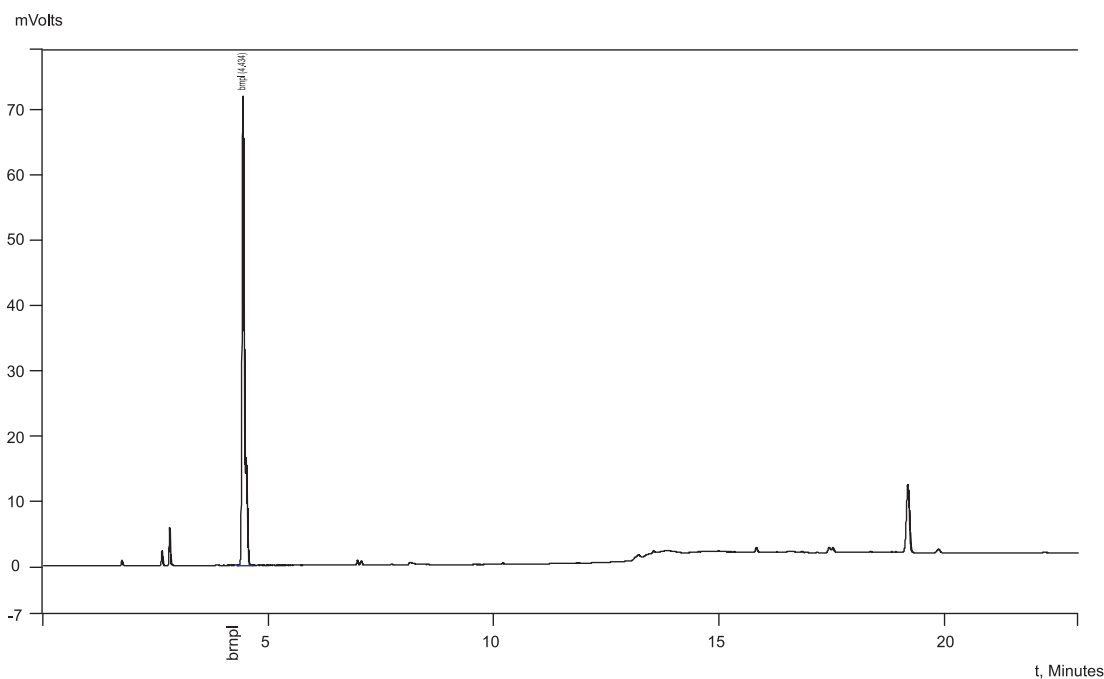


Рис. 1. Типова хроматограма розчину ФСЗ ДФУ бронітролу. значення діючих речовин, консервантів та допоміжних речовин, які впливають на фармакотерапевтичні властивості мазі. Основним діючим компонентом мазі «Ліповіт» є сума каротиноїдів ліпофільного екстракту обніжжя бджололиного. Кількісне визначення суми каротиноїдів проводили загальновідомим спектрофотометричним методом за власним поглинанням з використанням зовнішнього стандарту – калію біхромату. Для розчинення препарату використовували суміш 96% спирт Р – хлороформ Р (1 : 1).

складу мазі «Ліповіт», немає необхідності. Вазелінове масло, поліетиленоксид-400, вода очищена та емульгатор №1 складають емульсійну основу мазі і не потребують визначення. Бутилгідроксіанізол забезпечує захист каротиноїдів від окиснення [7], тому достатнім є кількісне визначення вмісту суми каротиноїдів у мазі «Ліповіт», що дає підтвердження наявності та ефективності антиоксиданта.

Показник рН 5% водної дисперсії препарату визначали потенціометрично [2] після розведення препарату водою.

Мікробіологічну чистоту мазі «Ліповіт» визначали згідно з вимогами ДФУ [1]. Мазь «Ліповіт» в умовах випробування виявляє антимікробну дію [6].

За вимогами ДФУ в м'яких лікарських засобах для місцевого застосування проводять кількісне ви-

Етанол, введений до складу мазі «Ліповіт» як пенетрант та антифриз, впливає на біологічну дію препарату, тому його кількісне визначення необхідне. Бронітрол (2-бром 2-нітро пропандіол 1,3) – консервант, введення якого забезпечує мікробіологічну чистоту мазі «Ліповіт», тому також необхідне його

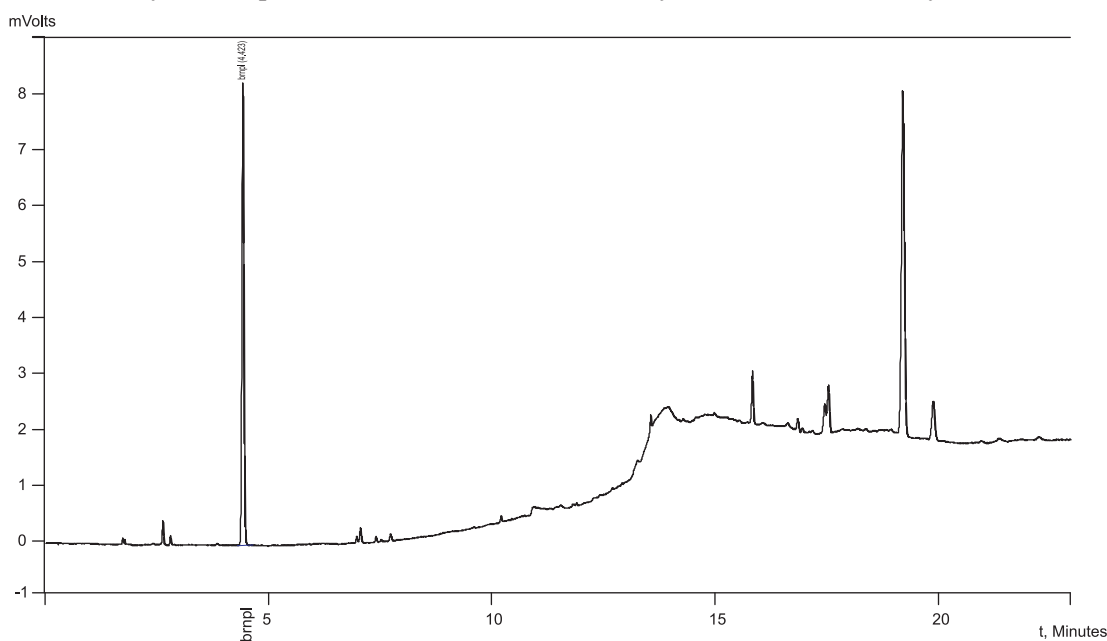


Рис. 2. Типова хроматограма випробовуваного розчину мазі «Ліповіт» (кількісне визначення бронітролу).

Таблиця

Показники якості мазі «Ліповіт» у процесі зберігання

Номер серії	рН	Кількісне визначення			Термін зберігання, міс.
		суми каротиноїдів	етанолу (96 %)	бронітролу	
Вимоги проекту МКЯ	Від 5,5 до 6,5	Не менше 5,4 мг%	Від 4,25% до 5,75%	Від 0,085% до 0,115%	24
010605	5,88 ± 0,09	5,98 ± 0,11	5,05	0,105	Почат.
	5,85 ± 0,08	5,97 ± 0,17	5,03	0,103	6
	5,87 ± 0,11	5,92 ± 0,19	5,00	0,101	12
	5,88 ± 0,12	5,82 ± 0,15	4,97	0,099	18
	5,90 ± 0,14	5,74 ± 0,10	4,95	0,097	24
	5,93 ± 0,09	5,72 ± 0,19	4,91	0,096	27
060605	5,88 ± 0,07	5,98 ± 0,11	5,05	0,105	Почат.
	5,86 ± 0,09	5,95 ± 0,19	5,04	0,105	6
	5,83 ± 0,05	5,89 ± 0,17	5,01	0,103	12
	5,82 ± 0,03	5,81 ± 0,18	4,97	0,102	18
	5,84 ± 0,11	5,76 ± 0,11	4,93	0,099	24
	5,86 ± 0,08	5,73 ± 0,12	4,92	0,098	27

Примітки: n = 5 (для ГХ n = 3), P = 0,95; упаковка: банки (серія 010605) та туби (серія 060605) по 30 г мазі

кількісне визначення. Враховуючи достатню леткість бронітролу та етанолу, їх кількісне визначення в мазі «Ліповіт» проводили методом парофазної газової хроматографії, а модифіковані у відповідності до складу препарату методики визначення забезпечили відокремлення зазначених сполук від інших компонентів. Типовий вид хроматограм розчину *СЗ бронітролу* та випробовуваного розчину мазі «Ліповіт» наведено на рис. 1 та рис. 2 відповідно.

Результати та їх обговорення

Мазь «Ліповіт» являє собою однорідну густу масу блідо-жовтого кольору зі слабким специфічним приємним запахом; забарвлення препарату та наявність слабого специфічного запаху зумовлено наявністю ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного. Протягом 27 місяців зберігання органолептичні показники мазі «Ліповіт» як у тубах, так і в банках не змінилися.

При визначенні мікробіологічної чистоти препарату загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) в 1 г мазі «Ліповіт» не перевищувало 100; наявність *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій в 1 г мазі не встановлена. Таким чином, мікробіологічна чистота мазі «Ліповіт» впродовж усього терміну зберігання відповідає вимогам до готових лікарських засобів для місцевого застосування згідно з ДФУ, категорія 2N.

Як видно з даних, наведених у таблиці, показник рН 5% водної дисперсії мазі «Ліповіт» стабільний і знаходиться в межах від 5,5 до 6,5, що відповідає вимогам проекту методик контролю якості.

При зберіганні мазі «Ліповіт» у сухому, захищеному від світла, прохолодному місці вміст суми каротиноїдів у препараті протягом 27 місяців зберігання зменшується несуттєво з 5,98 до 5,72 мг% і відповідає вимогам (не менше 5,4 мг%). Вміст бронітролу та етанолу протягом усього терміну зберігання відповідає їх теоретично розрахованій кількості і знаходиться в межах вимог проекту методик контролю якості: від 0,085% до 0,115% та від 4,25% до 5,75% відповідно.

Таким чином, термін придатності мазі «Ліповіт» при зберіганні в тубах або банках у сухому, захищеному від світла, прохолодному місці складає два роки.

ВИСНОВКИ

1. У відповідності до сучасних вимог ДФУ розроблені методики контролю якості мазі «Ліповіт» за показниками: опис, ідентифікація, рН водної дисперсії, мікробіологічна чистота, кількісне визначення суми каротиноїдів, бронітролу, етанолу.

2. Встановлено, що мазь «Ліповіт», приготована з використанням отриманого за новою технологією ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного, стабільна протягом двох років зберігання в сухому, захищеному від світла, прохолодному місці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України. Доп. 1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2004. – 520 с.
2. Державна фармакопея України. Доп. 2 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2007. – 520 с.
3. Державна фармакопея України. Доп. 3 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2007. – 520 с.

4. Корж М.О., Горидова Л.Д., Тихонов О.І. та ін. // *Клінічна фармація*. – 2001. – Т. 5, №1. – С. 48-51.
5. Котенко О.М. // *Вісник фармації*. – 2008. – №1. – С. 38-40.
6. Котенко О.М., Дикий І.Л., Сілаєва Л.Ф. // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. пр. – Запоріжжя, 2003. – Вип. X. – С. 177-181.*
7. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Котенко О.М. та ін. // *Вісник фармації*. – 1997. – №1. – С. 44-47.
8. Яковлева Л.В., Ткачова О.В., Котенко О.М. // *Вісник фармації*. – 1998. – №1. – С. 86-88.
9. Afrodite K. Tsirogianni, Niki Maria Moutsopoulos, Haralampos M. Moutsopoulos // *Injury*. – 2006. – Vol. 37, Issue 1. – P. S5-S12.
10. Eric A. Gantwerker, David B. Hom // *Clinics in Plastic Surgery*. – 2012. – Vol. 39, Issue 1. – P. 85-97.
11. Laura Bolton, Ann-Jeanette Fattu // *Clinics in Dermatol.* – 1994. – Vol. 12, Issue 1. – P. 95-120.
12. Martin C. Robson // *Surgical Clinics of North America*. – 1997. – Vol. 77, Issue 3. – P. 637-650.
13. Odimegwu D.C., Ibezim E.C., Esimone C.O. et al. // *J. of Med. Plants Res.* – 2008. – Vol. 2, Issue 1. – P. 011-016.
14. Samiyah Tasleem, Syed Baqir Shyum Naqvi, Saadat Ali Khan, Khursheed Hashimi // *J. of Ayub Medical College (JAMC)*. – 2011. – Vol. 23, Issue 2. – P. 26-31.

УДК 615.014.4:615.072:615.454.1

СТАНДАРТИЗАЦІЯ І ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ МАЗИ «ЛИПОВИТ»

А.М.Котенко, В.А.Ханин, А.И.Тихонов, Н.В.Живора, Ю.Н.Азаренко
Разработаны методики контроля качества мази «Липовит» по показателям: описание; идентификация суммы каротиноидов, бронитрола, этанола; pH водной дисперсии; микробиологическая чистота; количественное определение суммы каротиноидов спектрофотометрическим методом, бронитрола и этанола – методом парофазной газовой хроматографии. Доказано, что мазь «Липовит», приготовленная с использованием полученного по усовершенствованной технологии липофильного экстракта обножки пчелиной, стабильна в течение двух лет хранения в сухом, защищенном от света, прохладном месте.

UDC 615.014.4:615.072:615.454.1

STANDARDIZATION AND STUDY OF STABILITY OF «LIPOVITE» OINTMENT

O.M.Kotenko, V.A.Khanin, O.I.Tikhonov, N.V.Zhivora, Yu.M.Azarenko
The methods for quality control of «Lipovite» ointment have been developed by such indicators as description, identification of the amount of carotenoids, bronitrol, ethanol, pH of the aqueous dispersion, microbiological purity; quantification of the amount of carotenoids by spectrophotometry, as well as bronitrol and ethanol by vapour phase gas chromatography. It has been proven that «Lipovite» ointment prepared using the lipophilic extract of bee pollen and obtained by the improved technology is stable for two years of storage in a dry, dark and cool place.