

А. А. Федоренко, А. В. Шкляр *

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ БУТАМИНОФЕНА С УПРУГО-ПЛАСТИЧНО-ВЯЗКОЙ ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДОЙ

Научный руководитель канд. фарм. наук, доц. Пархач М. Е.,

Кафедра фармацевтической технологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Кафедра радиационной химии и химико-фармацевтической технологии

**Белорусский государственный университет, г. Минск*

Резюме. Работа посвящена разработке состава вспомогательных веществ в лекарственных формах бутаминофена (БАФ) с упруго-пластично-вязкой дисперсионной средой, исследованию его высвобождения в модели *in vitro*. Изучение высвобождения БАФ проводилось методом «агаровых пластин», для идентификации зон диффузии использовался диазореактив Эрлиха.

Ключевые слова: Бутаминофен, мазь, противогерпетическое средство, герпес.

Resume. The work is devoted to the development of composition of adjuvant substances in the officinal forms of butaminophen (BAF) with an elasto-plastic-viscous dispersion medium, the study of its release in an «*in vitro*» model. The study of BAF release was carried out by the method of "agar plates", Erlich diazoactivity was used to identify the diffusion zones.

Keywords: Butaminophen, ointment, antiherpetic remedy, herpes.

Актуальность. Широкое применение основных противовирусных препаратов для лечения герпесвирусной инфекции, таких как ацикловир, валацикловир, фамцикловир, привело к возникновению ацикловир-резистентных штаммов вируса. В этой связи требуется применение противовирусных препаратов иных групп и механизмов действия [3]. Одним из таких средств является бутаминофен (БАФ), который способен регулировать вероятность и направленность протекания свободно радикальных процессов и ингибировать репродукцию вируса герпеса простого [2].

Цель: Разработка состава вспомогательных веществ для лекарственных форм БАФ с упруго-пластично-вязкой дисперсионной средой, исследование его высвобождения в модели *in vitro*, а также определение растворимости БАФ в различных растительных маслах и диметилсульфоксиде (ДМСО).

Материалы и методы. Использованы основообразующие, вспомогательные вещества и фармацевтическая субстанция БАФ, соответствующие требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ).

Определение высвобождения БАФ из мазевых основ проводили в модели *in vitro* методом "агаровых пластин". Для идентификации зон диффузии использовали способность БАФ образовывать окрашенные диазосоединения при взаимодействии с диазореактивом Эрлиха.

Определение растворимости проводили по стандартной фармакопейной методике (ГФ РБ т.3, с.52). Для проведения испытания используют не более 111 мг испытуемого образца и не более 30 мл растворителя. Были использованы коммерческие образцы жидких масел высшей степени очистки, соответствующие требованиям нормативной документации (ГФ РБ, ГОСТ, СТБ). Дополнительной очистке масла не подвергали.

Результаты и их обсуждение. Исследовано влияние на высвобождение БАФ из мазевых основ ряда веществ: аэросила, твердых и жидких жиров, поверхностно-активных веществ (ПАВ), воска и т.д. Составы исследуемых образцов и результаты представлены в таблице 1. В качестве контроля использовали мазевые основы соответствующего состава без добавления БАФ. В качестве референтного препарата – мазь бутаминофеновую 2 % (производитель РУП «Белмедпрепараты»). Время экспозиции для определения высвобождения БАФ из мазевых основ составляло 24 часа при температуре 37 °С.

Таблица 1. Высвобождение БАФ из мазевых основ различного состава в акцепторную среду при температуре 37 °С, время экспозиции 24 часа

Состав мази	Величина и интенсивность окраски зоны диффузии (Н), мм
<p>Состав №1:</p> <p>масло льняное 88%</p> <p>аэросил 10%</p> <p>натрия лаурилсульфат 2%</p> <p>БАФ 2% от общ.</p>	<p>Опыт: ярко выраженная зона диффузии интенсивной окраски, Н > 3 мм</p> <p>Контроль: зона диффузии отсутствует</p>
<p>Состав №2:</p> <p>Масло какао 44%</p> <p>Ланолин б/в 7%</p> <p>Натрия лаурилсульфат 2%</p> <p>Масло льняное 47%</p> <p>БАФ 2% от общ.</p>	<p>Опыт: зона диффузии отсутствует</p> <p>Контроль: зона диффузии отсутствует</p>
<p>Состав №3</p> <p>масло льняное 90,5%</p> <p>аэросил 7,5%</p> <p>натрия лаурилсульфат 2%</p> <p>БАФ 2% от общ.</p>	<p>Опыт: ярко выраженная зона диффузии интенсивной окраски, Н > 3 мм</p> <p>Контроль: зона диффузии отсутствует</p>
<p>Состав №4:</p> <p>масло льняное 92,5%</p> <p>аэросил 7,5%</p>	<p>Опыт, контроль: изменений нет</p>

БАФ 2% от общ.	
Состав №5: Вазелин 90% Ланолин б/в 10% БАФ 2% от общ.	Опыт: зона диффузии отсутствует Контроль: зона диффузии отсутствует
Референтный препарат - заводская мазь бутаминофена (основа - вазелиновое масло, вазелин белый)	Зона диффузии отсутствует

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

Состав мази	Величина и интенсивность окраски зоны диффузии (Н), мм
<p>Состав №1:</p> <p>масло льняное 88%</p> <p>аэросил 10%</p> <p>натрия лаурилсульфат 2%</p> <p>БАФ 2% от общ.</p>	<p>Опыт: ярко выраженная зона диффузии интенсивной окраски, $H > 3$ мм</p> <p>Контроль: зона диффузии отсутствует</p>
<p>Состав №2:</p> <p>Масло какао 44%</p> <p>Ланолин б/в 7%</p> <p>Натрия лаурилсульфат 2%</p> <p>Масло льняное 47%</p> <p>БАФ 2% от общ.</p>	<p>Опыт: зона диффузии отсутствует</p> <p>Контроль: зона диффузии отсутствует</p>
<p>Состав №3</p> <p>масло льняное 90,5%</p> <p>аэросил 7,5%</p> <p>натрия лаурилсульфат 2%</p> <p>БАФ 2% от общ.</p>	<p>Опыт: ярко выраженная зона диффузии интенсивной окраски, $H > 3$ мм</p> <p>Контроль: зона диффузии отсутствует</p>
<p>Состав №4:</p> <p>масло льняное 92,5%</p> <p>аэросил 7,5%</p> <p>БАФ 2% от общ.</p>	<p>Опыт, контроль: изменений нет</p>
<p>Состав №5:</p> <p>Вазелин 90%</p> <p>Ланолин б/в 10%</p> <p>БАФ 2% от общ.</p>	<p>Опыт: зона диффузии отсутствует</p> <p>Контроль: зона диффузии отсутствует</p>
<p>Референтный препарат - заводская мазь бутаминафена (основа - вазелиновое масло, вазелин белый)</p>	<p>Опыт: зона диффузии отсутствует</p> <p>Контроль: зона диффузии отсутствует</p>

Интенсивное высвобождение БАФ наблюдается из основы, содержащей льняное масло в сочетании с аэросилом и натрия додецилсульфатом (составы № 1 и 3). В

образцах, не содержащих ПАВ, высвобождение действующего вещества не наблюдалось.

Поскольку высвобождение БАФ из мазевых основ различного состава наблюдается лишь в присутствии ПАВ, представляет интерес исследовать влияние количественного и качественного содержания ПАВ в основах на этот показатель. Для дальнейших исследований были приготовлены образцы с содержанием натрия додецилсульфата в количестве 5 %, а также составы, содержащие в качестве ПАВ эмульсионный воск в концентрации 5 %. Результаты исследования высвобождения БАФ из этих основ в модели *in vitro* представлены в таблице 2.

Таблица 2. Высвобождение БАФ из мазевых основ различного состава в акцепторную среду при температуре 37°C, время экспозиции 24 часа

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

Из данных, представленных в таблице, видно, что интенсивное высвобождение БАФ наблюдается из мазей, содержащих в качестве ПАВ натрия додецилсульфат в концентрации 5 %: величина зоны диффузии превышает 3 мм и имеет яркую окраску, в то время как использование эмульсионного воска не способствует высвобождению БАФ из мазей.

Определена растворимость БАФ в различных растительных маслах и ДМСО по методике ГФ РБ [3]. Данное вещество является умеренно растворимым в ДМСО. Результаты растворимости БАФ в маслах представлены в таблице 3.

Таблица 3. Растворимость БАФ в растительных маслах, разрешенных для применения при изготовлении лекарственных средств

Растворитель	Растворимость бутаминафена		
	Концентрация насыщенного раствора при 25 °С, мг/мл	Количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г БАФ	Обозначение растворимости в соответствии с требованиями ГФ РБ
Масло льняное	от 1,25 до 1,44	от 695 до 800	Малорастворим (медленно)
Масло подсолнечное	10,28	97,3	Умеренно растворим
Масло кедровое	1,03	970,87	Малорастворим
Масло оливковое	0,99	1010,10	Малорастворим

Выводы: Оптимальными для БАФ являются дифильные основы абсорбционного типа. Мазевые основы без ПАВ не высвобождают БАФ в модели *in vitro*. БАФ является малорастворимым в льняном, кедровом и оливковом масле и умеренно растворимым в подсолнечном масле и ДМСО.

*Fedorenko A. A., Shklyar A. V.**

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF ADJUVANT SUBSTANCES IN OFFICINAL FORMS OF BUTAMINOFEN WITH ELASTIC-PLASTIC-VISCOUS DISPERSION MEDIUM

*Tutor: assistant professor M. E. Parkhach
Department of Pharmaceutical Technology
Belarusian State Medical University, Minsk
Belarusian State University, Minsk**

Литература

1. Государственная Фармакопея Республика Беларусь. В 3 т. Т. 3: Контроль качества фармацевтических субстанций / ЦЭиИЗ; под общ. ред. А.А. Шерякова. – Минск, 2009. – 728 с.

2. Шадыро, О.И. Разработка инновационных противовирусных средств и организация производства противогерпетического препарата Бутаминофен / О.И. Шадыро // Журн. Вестник БГУ. – 2010. – № 3. – С. 3–10.

3. Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase Mutations Associated with Resistance to Acyclovir: a Site-Directed Mutagenesis Study / E. Frobert [and others] // Antimicrobial agents and Chemotherapy. – 2005. – №3. – P. 1055-1059.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ