

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА IN VITRO ИЗ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Голяк Н. С.

*Кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой
фармацевтической технологии Белорусского государственного медицинского
университета, г. Минск, Беларусь
goliakns@mail.ru*

Шантар Н. Н.

*Акушер-гинеколог РНПЦ «Мать и Дитя», г. Минск, Беларусь
nataliash711@gmail.com*

Аннотация. Целью исследования явилось изучение влияния вспомогательных веществ и технологии изготовления на высвобождение пропранолола из мягких лекарственных форм в опытах *in vitro*. Установлено, что мазь на гидрофобной основе (вазелине) и мазь на абсорбционной основе (вазелин: ланолин безводный 9:1) обеспечивают низкий процент высвобождения пропранолола гидрохлорида всего около 10 % за 6 часов. Для крема и геля этот показатель составляет 70% и 90 %. Таким образом, лучшим из четырех исследованных составов является гель на основе гидроксиэтилцеллюлозы в концентрации 1,5 % (м/м), содержащий 25 % пропиленгликоля.

Ключевые слова: пропранолол; равновесный диализ; гель; крем; мазь; высвобождение *in vitro*

IN VITRO PROPRANOLOL RELEASE FROM SOFT DOSAGE FORMS

Golyak N. S.

*Ph.D. in Pharmacy, Head of Pharmaceutical Technology Department of
Belarusian State Medical University, Minsk
goliakns@mail.ru*

Shantar N.M.

*obstetrician-gynecologist
Republican scientific and practical center "Mother and Child", Minsk
nataliash711@gmail.com*

Annotation. The research objective was to study home remedies and technologies for the production of propranolol from soft dosage forms in *in vitro* experiments. It was found that a hydrophobic ointment (Vaseline) and an absorption-based ointment (Vaseline: Lanolin Anhydrous 9:1) provide a low release rate of propranolol hydrochloride of only about 10% in 6 hours. For cream and gel this figure

is 70% and 90%. Thus, the best of the four formulations tested was a 1.5 % (w/w) hydroxyethylcellulose gel containing 25% propylene glycol.

Keywords: *propranolol; equilibrium dialysis; gel; cream; ointment; in vitro release*

Введение. Пропранолол используется для лечения инфантильных гемангиом (ИГ). Это сосудистое новообразование встречается в 5-10 % у детей первого года жизни и в 30 % у недоношенных детей [1]. На фармацевтическом рынке есть пероральные лекарственные формы пропранолола: таблетки и раствор для приема внутрь. Так как пропранолол является неселективным β -адреноблокатором, то пероральное применение сопровождается нежелательными реакциями, такими как брадикардия, гипотензия, гипогликемия, гиперкалиемия и бронхоспазм. Наружное использование пропранолола не вызывает подобных явлений [2,3,4]. Однако, одобренных к применению лекарственных форм пропранолола для местного применения не существует. Известно, что вспомогательные вещества и технология изготовления существенно влияют на высвобождение действующего вещества из лекарственной формы [5].

Цель работы - исследование влияния вспомогательных веществ и технологии изготовления на высвобождение пропранолола из мягких лекарственных форм в опытах *in vitro*.

Материалы и методы. Готовили мягкие лекарственные формы пропранолола с разным составом вспомогательных веществ. Составы представлены в концентрации по массе (м/м) и приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Составы мягких лекарственных форм пропранолола (м/м)

Компонент	Состав 1 (мазь на гидрофобной основе)	Состав 2 (мазь на абсорбционной основе)	Состав 3 (крем)	Состав 4 (гель)
Пропранолола гидрохлорид	3,00	3,00	3,00	3,00
Вазелин	97,00	87,30	-	-
Ланолин безводный	-	9,70	30,0	-
Подсолнечное масло	-	-	10,0	-

Пропиленгликоль	-	-	-	25,00
Гидроксиэтилцеллюлоза	-	-	-	1,50
Вода очищенная	-	-	57,0	70,50
Общее содержание	100,00	100,00	100,00	100,00

При изготовлении мазей, пропранолол гидрохлорид вводили в мазевую основу суспензионно. При изготовлении геля и крема, пропранолола гидрохлорид предварительно растворяли в воде очищенной.

Высвобождение пропранолола гидрохлорида *in vitro* оценивали методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану Visking dialysis tubing диаметром 49 мм. Использовали мембрану из регенерированной целлюлозы с диаметром пор 25 Å. Мембрану разрезали на прямоугольники размером 60x49 мм, предварительно замачивали в воде, очищенной на 10 минут. На мембрану помещали образец мягкой лекарственной формы в количестве 1,0 г и плотно закрепляли на диализную трубку диаметром 4 см. Трубку помещали в емкость с диализной средой на глубину 2-4 мм. Среда высвобождения — фосфатный буферный раствор с рН=7,4, температура — 32±0,5 °С. Температуру диализной среды поддерживали с помощью водяной бани. Объем среды высвобождения 100 мл. Диализ проводили в течение 6 ч. Частота отбора проб 1ч; 2ч; 3 ч, 6 ч. Объем отбора 5 мл. Отобранный объем восполняли таким же объемом фосфатного буферного раствора с рН=7,4. Полученные пробы при необходимости разбавляли. Количество пропранолола гидрохлорида, перешедшее в среду растворения, определяли спектрофотометрически. Измеряли оптическую плотность раствора при 290±2нм в кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм на спектрофотометре Varian Cary®50. Концентрацию пропранолола гидрохлорида, определяли по калибровочному графику. Каждый образец исследовали трижды.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программного пакета Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (Mean ± sd).

Результаты и их обсуждение.

Калибровочный график зависимости оптической плотности раствора от концентрации пропранолола гидрохлорида, представлен на рис. 1.

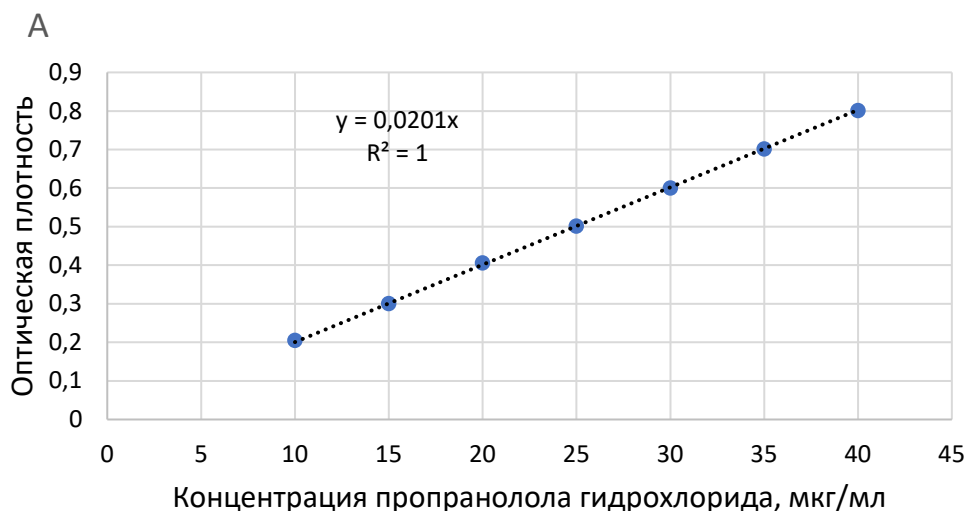


Рисунок 1 – Калибровочный график зависимости оптической плотности раствора от концентрации пропранолола гидрохлорида.

Коэффициент достоверности аппроксимации $R^2 = 0,9998$ подтверждает высокую степень соответствия оптической плотности раствора в диапазоне концентраций пропранолола гидрохлорида от 10 до 40 мкг/мл.

Степень высвобождения пропранолола из приготовленных мягких лекарственных форм представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Степень высвобождения пропранолола гидрохлорида из мягких лекарственных форм

Время высвобождения	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
	Количество пропранолола гидрохлорида, перешедшее в среду растворения, %			
1 час	1,8±1,4	1,9±1,2	14,7±1,9	25,1±1,8
2 часа	3,9±2,3	4,2±1,5	34,9±2,3	45,2±2,3
3 часа	5,8±1,6	6,3±2,1	46,2±2,1	61,2±2,5
4 часа	10,3±1,9	10,8±2,2	70,2±2,9	91,1±3,2

Как видно из таблицы 2, достоверных различий между составом 1 и 2 нет, то есть мазь на вазелине и мазь на абсорбционной основе обеспечивают одинаковый профиль высвобождения пропранолола гидрохлорида около 10 % за

6 часов. Такую низкую степень высвобождения можно объяснить не только природой основы, но и тем, что пропранолол не растворен в мазевой основе, а введен суспензионно. Процент высвобождения действующего вещества из крема и геля через 6 часов составляет 70% и 90 % соответственно. Такую высокую степень высвобождения можно объяснить тем, что пропранолол находится в этих лекарственных формах в растворенном состоянии, однако лучшее высвобождение обеспечивает гель на основе гидроксиэтилцеллюлозы в концентрации 1,5 (м/м), содержащий 25 % пропиленгликоля.

Заключение. По результатам исследования влияния вспомогательных веществ и технологии изготовления на высвобождение пропранолола из мягких лекарственных форм методом равновесного диализа *in vitro* установлено, что мазь на гидрофобной основе (вазелине) и мазь на абсорбционной основе (вазелин: ланолин безводный 9:1) обеспечивают низкий процент высвобождения пропранолола гидрохлорида всего около 10 % за 6 часов. Для крема и геля этот показатель составляет 70% и 90 %. Таким образом, лучшим из четырех исследованных составов является гель на основе гидроксиэтилцеллюлозы в концентрации 1,5 (м/м), содержащий 25 % пропиленгликоля.

Список литературы

1. Хачатрян, Л.А. Новые подходы к решению старой проблемы / Л.А. Хачатрян и соавт. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2022.- 21 (1). - С.122–135.
2. Price, A. Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review / A.Price [et al.] // Journal Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018 (32). – P. 2083-2089.
3. Kashiwagura, Y. Topical Formulations of Propranolol for Infantile Hemangiomas: Characteristics of Formulations and Three Cases of Infants Administered Topical Propranolol Cream / Y. Kashiwagura [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2022. – №70. – P. 277-282.
4. Nagata, E. Efficacy and safety of propranolol cream in infantile hemangioma: A prospective pilot study / E. Nagata [et al.] // Journal of Pharmacological Sciences. – 2022. – №149. – P. 60-65.
5. Padula, C. The influence of formulation and excipients on propranolol skin permeation and retention / C. Padula [et al.] // Biomed. Res. Int. 2018.