

## ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ С ОБЛЕПИХОВЫМ МАСЛОМ И ТИОСУЛЬФАТОМ НАТРИЯ

Гирфанов И.Ф., Шикова Ю.В.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
кафедра фармацевтической технологии с курсом биотехнологии, г. Уфа

**Ключевые слова:** облепиховое масло, тиосульфат натрия, синусит, ринит.

**Резюме:** Представлены результаты разработки технологической схемы изготовления назально спрея с облепиховым маслом и тиосульфатом натрия, оптимальный состав, а так же методы стандартизации готовой лекарственной формы.

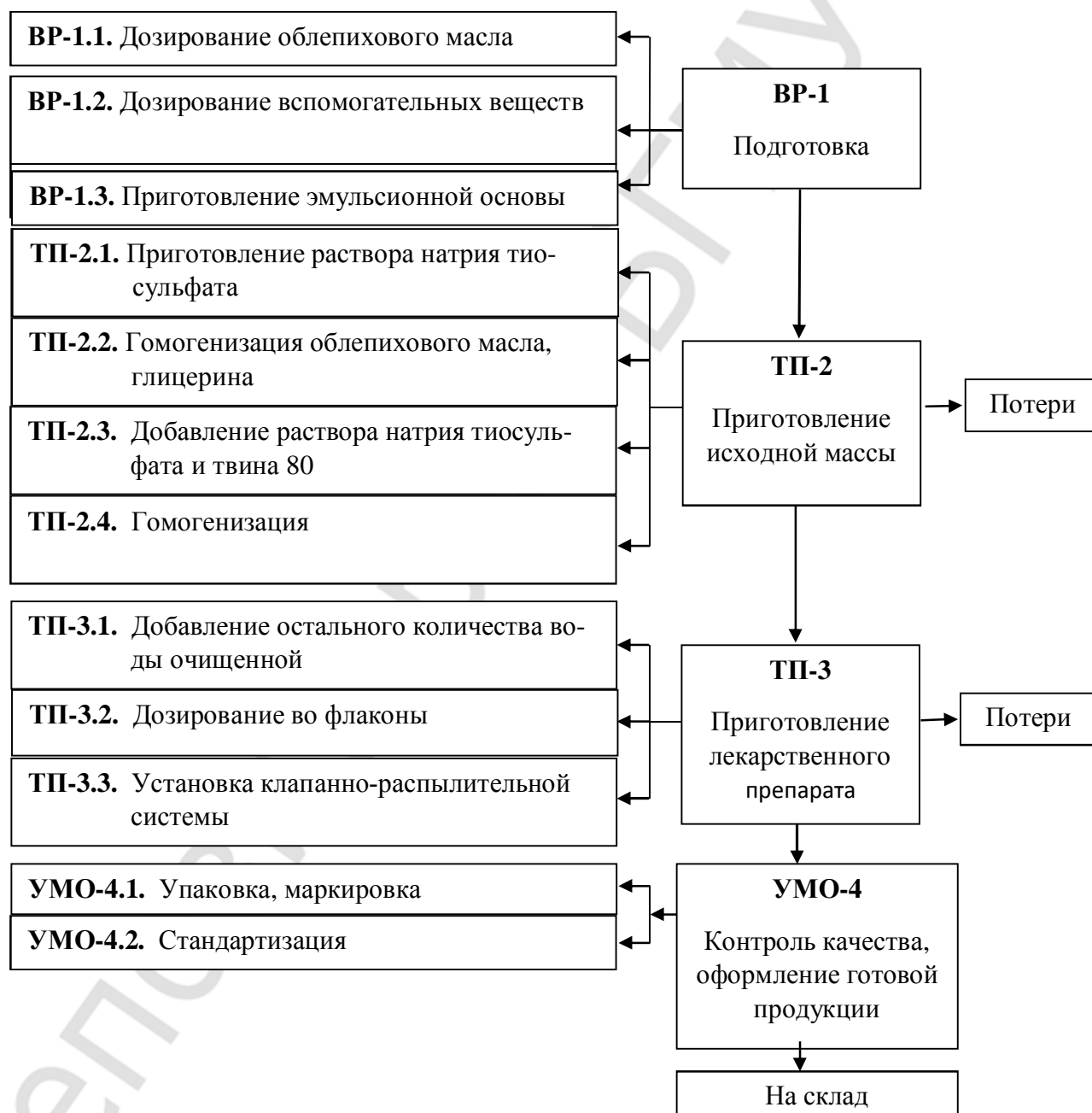
**Resume:** The results of the development of the technological scheme of manufacture of a nasal spray with sea buckthorn oil and sodium thiosulfate, the optimal composition, as well as the standardization of methods of the formulation.

**Актуальность:** Заболевания полостей носа, такие как ринит и синусит, входят в число наиболее распространенных патологий верхних дыхательных путей. Число пациентов с заболеваниями околоносовых пазух в нашей стране и за ее пределами остается достаточно велико, не смотря на разработку и внедрение новых методов диагностики и лечения данных этиологий. По самым скромным подсчетам, в России синуситы ежегодно переносят около 10 млн. человек. Однако реальное количество больных в несколько раз выше указанных цифр, так как многие из них не обращаются к врачу при легких формах течения заболевания [2]. По мнению ряда авторов, в структуре заболеваний лор-стационаров синусит составляет от 18 до 36% [1]. Цель настоящего исследования – разработка состава и стандартизации назального спрея с облепиховым маслом и тиосульфатом натрия.

**Материалы и методы.** В качестве основных действующих веществ были использованы: облепиховое масло и натрия тиосульфат 10%; вспомогательными веществами выступали: карбопол 974 PNF, глицерин, твин-80, вода очищенная. Растворителями в данном опыте служили: изопропиловый спирт (ТУ 2632-015-11291058-95), этиловый спирт (ГОСТ Р 51652-2000), вода очищенная (ФС 42-2619-97). При проведении экспериментальных исследований было установлено, что оптимальным является смесь вспомогательных веществ – карбопол 974PNF, глицерин, Твин-80, вода очищенная. Данное соотношение обеспечивало требования по стабильности нового лекарственного состава, регулируемое высвобождение действующих веществ во времени.

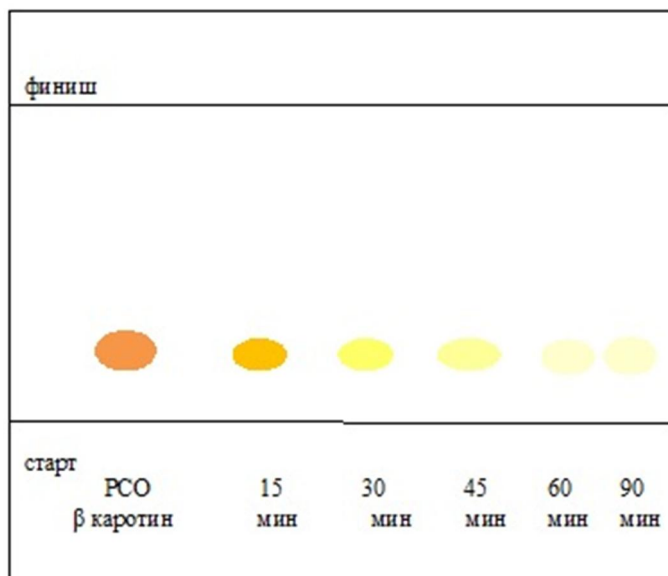
Получали данный спрей следующим образом: сначала готовили отдельно водную и масляную части. Карбопол 974 PNF смешивали частью воды очищенной и оставили набухать, тиосульфат натрия растворяли в другой части воды очищенной. Облепиховое масло смешивали с глицерином и твином-80. Затем постепенно добавляли масляную часть в основу с непрерывным перемешиванием с целью образования эмульсии.

Таблица 1. Технологическая схема получения назального спрея с облепиховым маслом



Исследования по проведению стандартизации, валидации методик, воспроизводимость проводились в лаборатории. Разработанный состав спрея изучали на предмет фармацевтической доступности действующих веществ по группе каротиноидов  $\beta$ -каротина с помощью метода хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ). Для хроматографирования входящего в состав спрея облепихового масла была использована следующая система растворителей: гексан - этилацетат (75:25). Эмульсионный состав назального спрея содержащий действующие вещества облепиховое масло и натрия тиосульфат при нанесении на слизистую носа удерживается на поверхности слизистой оболочки, нами проведены исследования по сравнительной оценке «смываемость» разработанного спрея. Лекарственная форма «Облепиха-спрей» с одинаковым количеством облепихового масла и натрия тиосульфата наносил на область слизистой носа. Отбирали пробы биоматериала через определенные

промежутки времени, через 15 минут, 30, 45, 60 и 90 минут. Пробы биоматериала наносили капилляром на хроматографические пластинки «Silufol» размером 10x10 см. В качестве раствора стандартного образца использовали облепиховое масло. Пластины с образцами помещали в камеру с системой растворителей гексан - этилацетат (75:25). Хроматографировали пластину восходящим способом в течение 10 минут. Вынимали пластины и высушивали на воздухе. Проявляли пластину путем помещения её в эксикатор, насыщенный парами йода, на 10 - 15 минут. Проводили определение значений Rf проявившихся пятен путем деления значения расстояния до появившегося пятна от линии старта на расстояние пробега хроматограмм. Хроматограмма проб биоматериала представлена на рисунке 1.



**Рис.1** -Схема хроматограммы проб биоматериала после нанесения спрея на слизистую носа

Особое значение при разработке лекарственных форм имеет изучение их стабильности в процессе хранения, а также определение сроков годности.

В процессе хранения спрея в условиях температуры 12-15 градусов, в склянках с навинчивающейся крышкой определяли основные показатели качества: внешний вид, однородность, подлинность, количественное содержание, рН.

Подлинность и количественное содержание активных компонентов проводили по разработанным методикам. Разработку норм качества полученного назального спрея проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII и ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Показатели и нормы качества назального спрея с облепиховым маслом.

Показатель качества	Требования	Вывод
Описание	Назальный спрей для местного применения	Удовлетворяет
Внешний вид	Светло-оранжевая жидкость, со специфическим запахом, густой	Удовлет

	консистенции.	воряет
рН спиртового извлечения	6,5 – 7,0	Удовлетворяет
Подлинность Натрия тиосульфата	<p><u>Реакция подлинности с кислотами.</u></p> <p>При добавлении к раствору препарата соляной кислоты наблюдается помутнение и выделение пузырьков <math>\text{SO}_2\uparrow</math></p> <p><u>Реакция взаимодействия с <math>\text{AgNO}_3</math>.</u></p> <p>Взаимодействие с <math>\text{AgNO}_3</math> (ГФХ) с образованием белого осадка (<math>\text{Ag}_2\text{S}_2\text{O}_3</math>), быстро переходящего в желтый (S), бурый (S + <math>\text{Ag}_2\text{S}</math>) и черный (<math>\text{Ag}_2\text{S}</math>)</p> <p><u>Реакция взаимодействия с раствором <math>\text{FeCl}_3</math>.</u></p> <p>Взаимодействие с раствором <math>\text{FeCl}_3</math> с образованием фиолетового тиосульфата железа (III), быстро восстанавливающегося до бесцветных солей железа (II)</p>	Удовлетворяет
Подлинность облепихового масла	<p><u>Определение <math>\beta</math>-каротина.</u></p> <p>Для определения количественного содержания действующих веществ в лекарственной форме примерно 0,5 г (точная навеска) препарата помещали в химический стакан емкостью 50 мл, добавляли 10 мл этанола 96%, перемешивая стеклянной палочкой в течение 5 минут. Экстрагировали аналогично второй, третьей порцией этанола в количестве по 10 мл.</p> <p>Вытяжки объединяли и фильтровали через сухую фильтровальную бумагу в мерную колбу емкостью 50 мл (раствор А). Из полученного раствора «А» брали 2 мл и переносили в другую мерную колбу емкостью 50 мл и довели до метки этанолом (раствор Б)</p> <p>На хроматографическую пластинку «SiluforUV 254» или хроматографическую пластинку с тонким слоем сорбента капилляром наносили на линию старта 0,5 мл раствора каротина, 0,5 мл облепихового масла и 0,5 мл раствора «Б». При хроматографировании <math>\beta</math>-каротина в системе растворителей гексан - этилацетат (75:25) посторонних пятен не обнаружено.</p>	Удовлетворяет
Количественное определение Натрия тиосульфата	<p>Прямая йодометрия :</p> <p>Титрант – раствор йода, индикатор – крахмал.</p>	Удовлетворяет
Количественное определение $\beta$ -каротина в облепиховом масле	ВЭЖХ	Удовлетворяет

Проведены валидационные оценки разработанной методики количественного определения облепихового масла и тиосульфата натрия в препарате. Для определения правильности методики применяли модельные смеси РСО в трех концентрациях в процентах относительно первоначального значения 80, 100, 120%. Полученный средний процент восстановления в трех концентрациях для трех повторностей составил 99,34 %, что укладывается в допустимые пределы приемлемости  $100 \pm 5\%$ . Достоверность методики определяли с помощью метода «введено-найдено» на четырех значениях концентраций. Относительная ошибка опытов с добавками находилась в пределах случайной ошибки предложенных методик, что свидетельствует об отсутствии ошибки систематической.

**Выводы:** В результате проведенных экспериментов разработана технологическая схема получения назального спрея с облепиховым маслом и тиосульфатом натрия, установлены вспомогательные вещества: карбопол 974PNF – 2 части, глицерин – 10 частей, Твин-80 – 1 часть, вода очищенная – 81 часть [3,4], которые обеспечивают равномерное распределение масла во всем объеме лекарственной формы предотвращают процессы реэмульгации. Проведена стандартизация назального спрея, валидация по параметрам правильность, прецизионность (сходимость и воспроизводимость) специфичность, линейность и диапазон. Полученные результаты свидетельствуют о воспроизводимости методики ( $RSD \leq 1\%$ ) и незначительной погрешности определения.

#### Литература

1. Брико Н. И. Распространенность и возможности профилактики пневмококковых инфекций в мире и в России // Вакцинация. 2009. № 2. С. 5–7.
2. Козлов Р. С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Смоленск: МакМАХ, 2010. 127 с.
3. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Цыглин А.А., Гирфанов И.Ф. «Композиция назального средства» заявка на изобретение №2015125252 от 25.06.2015, 12 стр.
4. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Кадырова З.Р., Бахтиярова С.Б. Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств // Фармация № 6 2011г. – С. 39-42.