

УДК 615. 45.074

РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ КАРАНДАШЕЙ МЕДИЦИНСКИХ С КАМФОРой

Кузнецова Л.С., Лихота Т.Т.

ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА» Минздрава России, Пятигорск, e-mail: lyusk@list.ru

В медицинской практике карандаши применяются крайне редко и их ассортимент весьма ограничен. Известно, что камфора используется в медицинской практике как отвлекающее, антимикробное и противовоспалительное средство. Разработан оптимальный состав, предложены технология и оценка качества медицинского карандаша с камфорой 20% двух составов: основа – парафин и основа – ПЭГ 4000 и ПЭГ 400. Проведена оценка качества карандашей, определена их намазывающая способность и прилипаемость. В карандашах на основе парафина проведено количественное фотоколориметрическое определение камфоры по реакции 2,4-динитрофенилгидразином (относительная погрешность $\pm 3,1\%$). В карандашах на основе ПЭГ 4000 и ПЭГ 400 камфора идентифицирована по времени удерживания и количественно определена методом ВЭЖХ (относительная погрешность $\pm 2,9\%$).

Ключевые слова: медицинский карандаш, камфора, прилипаемость, методика Лаппин-Кларка

WORKING OUT OF STRUCTURE, TECHNOLOGY AND THE ANALYSIS OF PENCILS MEDICAL WITH CAMPHOR

Kyznecova L.S., Lichota T.T.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: lyusk@list.ru

In medical practice, pencils are used very rarely, and their range is very limited. It is known that camphor is used in medical practice as a distraction, anti-microbial and anti-inflammatory. Developed an optimal composition, a technology assessment and quality of health pencil with camphor 20% of two compositions: the foundation – and paraffin base – PEG 4000 and PEG 400. An assessment of the quality pencil, defined smear their ability and adhesion. In pencil on the basis of paraffin carried out the quantitative determination of camphor photocolometric by the reaction of 2,4-dinitrophenylhydrazine (relative error of $\pm 3,1\%$). In pencil on the basis of PEG4000 and PEG 400 camphor identified by retention time and quantified by HPLC (relative error of $\pm 2,9\%$).

Keywords: medical pencil, camphor, adherence, Lappin-Clark's technique

Медицинские карандаши находят применения, когда необходимо оказать действие медикамента на относительно не большой и ограниченный участок кожи или слизистой оболочки. Медицинские карандаши имеют несомненные преимущества в сравнении с традиционными мазями: возможность введения в основу лекарственных веществ, имеющих разные физико-химические свойства, удобство применения, компактность, портативность, гигиеничность и экономичность упаковки. Карандаш наносится на кожу и длительно удерживается в виде тонкого слоя основы с лекарственным веществом [3].

Медицинские карандаши применяют для остановки мелких кровотечений при порезах (бритье), для прижиганий. В форме карандашей выпускаются некоторые обезболивающие и отвлекающие вещества (ментол, новокаин), антисептические средства (серебра нитрат, квасцы алюмокалиевые, кислота салициловая, ксероформ).

Ассортимент медицинских карандашей, выпускаемых отечественной и зарубежной фармацевтической промышленностью ограничен. Кроме этого, отсутствие единых методических подходов к технологии и оценке качества медицинских карандашей делает актуальными исследования в этой области.

Целью исследований явилась разработка состава, технологии и оценка качества медицинского карандаша с камфорой.

Известно, камфора обладает широким спектром фармакологического действия и применяется в медицине при самых различных заболеваниях. Лекарственные препараты, содержащие камфору, применяют при заболеваниях, сопровождающихся острой сердечно-сосудистой недостаточностью, для возбуждения центральной нервной системы.

При местном применении камфора хорошо всасывается кожей и слизистыми оболочками и, раздражая рецепторы, оказывает отвлекающее, антимикробное и противовоспалительное действие. Она является хорошим стимулятором и отвлекающим средством при суставных и мышечных болях [2].

Для обоснования состава и технологии медицинских карандашей с камфорой исходили из того, что:

- основообразующие вещества карандаша должны придавать ему определенную форму, способствовать сопротивлению нажиму, должны быть однородными и обеспечивать хорошую намазываемость;

- основа карандаша должна обеспечивать высвобождение лекарственных веществ, осуществлять оптимальный кон-

такт (мягкий мазок), оставляющий ровный, сплошной слой на коже.

Объектом исследования являлись образцы камфоры, отвечающие требованиям НД.

В качестве формообразующих и уплотняющих веществ были выбраны пчелиный воск, масло какао, ПЭГ-1500, ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000.

Для улучшения пластичных свойств, обеспечивающих получение равномерного мазка, использовали масло персиковое, ПЭО-400, ПГ-1,2.

Для улучшения технологических и биофармацевтических свойств, таких как увеличение средства жидких, твердых и вязких компонентов основы и лекарственного вещества, равномерного распределения лекарственных веществ в основе, равномерности дозирования вводили поверхностно-активные вещества [3].

Камфору вводили в основу по типу раствора при температуре 56–60 °С. Для формирования карандашей использовали метод выливания. Было наработано 7 композиций карандашей с концентрацией камфоры 20 %.

Известно, что при применении карандашей их поверхность должна растворяться или постепенно стираться без повреждений и травмирования пораженного участка кожи. При этом сами карандаши не должны ломаться, крошиться, а рабочая поверхность карандаша должна быть гладкой, без раковин. Поэтому качество полученных образцов карандашей оценивали по следующим параметрам: внешний вид, однородность, намазываемость и прилипаемость [4, 5].

Полученные карандаши представляли собой цилиндрические палочки длиной до 5–6 см и толщиной 4–8 мм, округло заостренных с одного конца, массой 2,0 г, однородные на разрезе.

Для определения намазываемости образцы карандашей по 1,0 г помещали на стеклянную пластинку 10×10, накрывали второй стеклянной пластинкой, предварительно измерив диаметр карандаша. После этого на все стеклянные пластинки с карандашами помещали груз (гиря 1 кг). Карандаши под действием тяжести груза расходились, образуя пятно определенного диаметра. Через 10 минут измеряли диаметр каждого карандаша. Чем диаметр больше, тем более мягкую консистенцию имеет карандаш и, следовательно, легче намазывается. Результаты определения приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что наилучшей намазывающей способностью обладают карандаши составов N5 (основа – парафин) и N6 (основа – ПЭГ 4000 и ПЭГ 400).

Таблица 1

Результаты определения намазывающей способности карандашей с камфорой

Номер состава	Диаметр карандаша до определения, мм	Диаметр карандаша после действия груза, мм
1	20,0	21,0
2	20,0	22,0
3	20,0	21,5
4	-----	-----
5	20,0	25,0
6	20,0	25,0
7	20,0	21,5

Примечание. Исключение представляли карандаши состава 4. При хранении (в течение 3, 4 дней в условиях холодильника), карандаши теряли свои структурно-механические свойства, расплывались и были исключены для дальнейших исследований.

Показатель прилипаемости определяли по массе двух мазков карандаша, нанесенных на стеклянную пластину (ширина 3 см и длина 7 см). Результаты определения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты определения прилипающей способности карандашей с камфорой

Номер состава	Масса мазка карандаша, нанесенного на стекло, г
1	0,035
2	0,024
3	0,009
4	-----
5	0,057
6	0,057
7	0,036

Как следует из данных, представленных в табл. 2 наилучшей прилипающей способностью обладали карандаши состава 5 (основа – парафин) и состава 6 (основа – ПЭГ 4000 и ПЭГ 400), которые и были выбраны как оптимальные на данном этапе исследований.

Для количественного определения камфоры в карандашах изучена возможность использования методики Лаппина – Кларка, основанной на реакции образования гидразона с 2,4-динитрофенилгидразином в щелочной среде. В качестве растворителя был использован спирт этиловый 95 %. При добавлении к полученному гидразону гидроксида калия появляется черное окрашивание,

которое быстро светлеет, и раствор становится винно-красного цвета [1].

Предварительно было изучено поведение компонентов основ при выполнении данной методики. Установлено, что парафин не растворяется в спирте этиловом 95% и не влияет на результаты анализа, а ПЭГ 4000 и ПЭГ 400 с используемыми реактивами дают бледно-желтое окрашивание, поэтому определение камфоры в карандашах на этих основах с использованием данной методики нецелесообразно.

Нами была предложена методика Лапина – Кларка для анализа карандаша камфорного 20%, (основа- парафин), относительная погрешность метода $\pm 3,1\%$. Методика характеризуется достаточно высокой точностью, хорошей воспроизводимостью.

Для определения камфоры в карандаше на основе ПЭГ 400 и ПЭГ 4000 использовали методику высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Исследование проводили на микроколочном жидкостном хроматографе «Милихром А02» в градиентном режиме с детекцией при нескольких длинах волн (колонка размером 2×75 мм, заполнена сорбентом ProntoSil 120–5C AQ, подвижная фаза: элюент А – 0,1%-й раствор кислоты трифторуксусной; элюент Б – ацетонитрил, скорость подачи элюента – 100 мкл/мин, температура термостата колонки – 35 °С).

Предварительное изучение УФ-спектров поглощения спиртовых растворов камфоры, ПЭГ 400 и ПЭГ 4000 позволило выбрать аналитические волны детектирования.

Установлено, что для определения компонентов медицинского карандаша с камфорой целесообразно использовать для детектирования длины волн 280, 290 нм (максимум светопоглощения камфоры), 300 нм. Измерение площадей пиков при нескольких длинах волн позволяет использовать спектральные отношения как *дополнительную характеристику подлинности* камфоры. Например, отношение площади пика камфоры при длине волны 280 нм к площади пика при длине волны 290 нм составляет 0,885, а $S_{\lambda 300\text{нм}}/S_{\lambda 290\text{нм}} = 0,767$.

Для выбора условий ВЭЖХ-анализа нами получены хроматограммы спиртовых растворов камфоры, ПЭГ 400 и ПЭГ 4000. Учитывая соотношение компонентов в медицинском карандаше, растворы готовили следующим образом:

- 0,40000 г камфоры помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 5 мл спирта этилового 95%, раствор перемешивали, доводили до метки тем же растворителем;

- 0,64 мл ПЭГ 400 помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 5 мл спирта этилового 95%, раствор перемешивали, доводили до метки тем же растворителем;

- 0,90000 г ПЭГ 4000 помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 5 мл спирта этилового 95%, раствор перемешивали, доводили до метки тем же растворителем.

Полученные растворы фильтровали и хроматографировали по 5 мкл каждого раствора не менее 3-х раз в следующих условиях: градиент – от 40 до 100% ацетонитрила за 6 мин, далее изократично – 100% ацетонитрила – 4 мин. Общее время хроматографирования – 10 мин.

На хроматограмме стандартного раствора камфоры обнаружен 1 пик, время удерживания 6,99 мин.

Хроматограмма раствора ПЭГ 400 содержала 4 пика, наибольшую площадь имел пик со временем удерживания 5,87 мин.

На хроматограмме спиртового раствора ПЭГ 4000 получено 6 пиков. Наибольший интерес представляют пики, имеющие время удерживания, близкое к времени удерживания стандартного раствора камфоры: пик 5 (4,67 мин) и пик 6 (8,07 мин).

Предлагаемая методика была апробирована на модельной смеси, состоящей из 0,4 г камфоры, 0,7 г ПЭГ 400 и 0,9 г ПЭГ 4000, которую помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяли в 5 мл спирта этилового 95%, перемешивали и доводили тем же растворителем до метки. Полученный раствор фильтровали и хроматографировали.

Хроматограмма спиртового раствора модельной смеси содержала 7 пиков. Пик 5 совпадал по времени удерживания с пиком спиртового раствора ПЭГ 400 (5,89 мин), пик 6 соответствовал пику стандартного раствора камфоры (6,98 мин), пик 7 – основному пику на хроматограмме ПЭГ 4000.

Измерение площади пика для количественного определения камфоры проводили при длине волны 290 нм. Содержание камфоры в модельной смеси находилось в пределах 18–22%.

Проверку пригодности разработанной методики определения камфоры в карандаше медицинском проводили по параметрам: специфичность, точность, воспроизводимость.

Специфичность подтверждается набором хроматограмм:

- а) спиртового раствора камфоры;
- б) спиртового раствора ПЭГ 400;
- в) спиртового раствора ПЭГ 4000;
- г) растворителя (спирта этилового 95%).

Для доказательства соответствия пика 6 на хроматограмме модельной смеси пику камфоры детектировали образец при 3-х длинах волн и рассчитывали спектральные отношения, которые совпадали со спектральными отношениями, вычисленными для стандартного раствора камфоры.

Используя компьютерную программу обработки хроматографических данных, рассчитывали коэффициент разделения пиков (ПЭГ 400, камфоры, ПЭГ 4000) и число теоретических тарелок по пику камфоры, ПЭГ 400, ПЭГ 4000.

Линейность методики проверяли в диапазоне возможных концентраций камфоры. Для этого готовили стандартные растворы камфоры в концентрациях $\pm 15\%$ от заявленного в лекарственной форме и хроматографировали в описанных выше условиях не менее 3-х раз. В диапазоне концентраций 0,034–0,046 г/мл наблюдается линейная зависимость площади хроматографического пика от концентрации камфоры.

Точность и воспроизводимость методики оценивали на 3-х концентрациях камфоры: 0,040; 0,036; 0,044 г/мл. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты количественного определения камфоры в модельной смеси

№ п/п	Навеска камфоры, г	Найдено камфоры, г		Метрологические характеристики
		г	%	
1	0,3600	0,3573	19,85	$\bar{X} = 19,86$ $S\bar{x} = 0,1833$ $t = 2,571$ $\Delta\bar{x} = \pm 0,471$ $\varepsilon = \pm 2,37\%$
2	0,3600	0,3620	20,11	
3	0,4000	0,3982	19,91	
4	0,4000	0,4032	20,16	
5	0,4400	0,4176	18,98	
6	0,4400	0,4431	20,14	

Разработанная методика была апробирована на образцах медицинских карандашей с камфорой.

Медицинский карандаш помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяли в 5 мл спирта этилового 95%, перемешивали и доводили тем же растворителем до метки. Полученный раствор фильтровали и хроматографировали в описанных выше условиях.

Приготовление раствора стандартного образца камфоры: 0,40000 г камфоры помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 5 мл спирта этилового 95%, раствор перемешивали, доводили до метки тем же растворителем.

Полученный раствор хроматографировали в описанных выше условиях.

Содержание камфоры в медицинском карандаше (%) проводили по формуле:

$$X = \frac{S_{\text{исп}} \cdot a_{\text{ст}}}{S_{\text{ст}} \cdot a_{\text{кар}}} \cdot 100\%,$$

где $S_{\text{исп}}$ – площадь пика камфоры на хроматограмме испытуемого раствора; $S_{\text{ст}}$ – площадь пика камфоры на хроматограмме стандартного раствора; $a_{\text{ст}}$ – навеска камфоры для приготовления стандартного раствора, г; $a_{\text{кар}}$ – масса медицинского карандаша.

Таблица 4

Результаты количественного определения камфоры в карандаше медицинском

№ п/п	Найдено камфоры, %	Метрологические характеристики
1	18,82	$\bar{X} = 19,39$ $S\bar{x} = 0,2150$ $t = 2,571$ $\Delta\bar{x} = \pm 0,553$ $\varepsilon = \pm 2,85\%$
2	19,75	
3	18,78	
4	19,32	
5	20,12	
6	19,54	

Содержание камфоры в карандаше медицинском должно быть 18–22% (аналогично суппозиториям – $\pm 10\%$). Использование предлагаемой методики позволяет определять камфору в данном лекарственном средстве, так как относительная погрешность анализа не превышает $\pm 3\%$.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших фармако-технологических исследований карандашей медицинских с камфорой.

Список литературы

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: учеб. пособие. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 621 с.
2. Фармацевтический мануал / под. ред. М.П. Николаева. – М.: Медгиз, 1949. – 243 с.
3. Лиходед, В.А. Ахметгалиева, Л.Л. О возможности использования новых вспомогательных веществ в технологии лечебных карандашей для ветеринарии // Фармация. – 1992. – №6. – С. 20–24.
4. Поклад С.В. Разработка и технологические исследования парафармацевтических карандашей с маслом амарантовым: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – 2007. – 24 с.
5. Пантюхина Е.В. Разработка состава, технологии мази и медицинского карандаша, антимикробного действия с полиэтиленоксидным экстрактом травы донника лекарственного: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – 207. – 24 с.

Рецензенты:

Хаджиева З.Д., д.фарм.н., профессор кафедры технологии лекарств Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск;

Ефименко Н.В., д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГУ «Пятигорский ГНИИ Курортологии ФМБА России», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 28.10.2011.