

Дисперсний аналіз та мікробіологічне дослідження мазей з ксероформом

І.О.Криклива, О.А.Рубан

Національний фармацевтичний університет, кафедра промислової фармації
Харків, Україна

За допомогою дисперсного аналізу та мікробіологічних досліджень встановлено раціональний спосіб введення ксероформу та еконазолу до складу мазей. На підставі проведених мікробіологічних досліджень визначено термін придатності мазей «Димексером» та «Екседим» — 2 роки та встановлено, що за рівнем мікробної контамінації мазі відповідають вимогам ДФУ щодо препаратів для місцевого призначення.

Ключові слова: еконазол, ксероформ, димексид, технологія, мазь, дисперсний аналіз, мікробна чистота.

ВСТУП

Лікування ран та інфекційних дерматитів є актуальною проблемою сучасної медицини. Незважаючи на постійне удосконалення методик оперативних втручань, частота інфекційних ускладнень у хірургії складає в середньому 3-15%. На сьогоднішній день 35-40% хворих хірургічного профілю складають пацієнти з гнійно-запальними захворюваннями [2]. Інфекційні ускладнення збільшують показники післяопераційної летальності, обсяг витрат на лікування, кількість додаткових днів у стаціонарі. Це свідчить про медичну та соціально-економічну важливість проблеми профілактики та покращення терапії інфекційних ускладнень у масштабах України.

Особливого значення в лікуванні патології шкіри надають використанню засобів зовнішнього застосування. Серед таких препаратів значуще місце займають креми, гелі, мазі.

Співробітниками кафедри промислової фармації НФаУ був розроблений склад багатоконпонентної мазі з ксероформом та димек-

сидом під умовною назвою «Димексером» для лікування інфекційних дерматитів, ускладнень гнійних ран різного походження та мазі для лікування інфекційних дерматитів, ускладнених грибковою мікрофлорою, до складу якої входять ксероформ, димексид та еконазол, під умовною назвою «Екседим».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкти дослідження — субстанції ксероформу, димексиду, еконазолу; суспензії ксероформу та еконазолу в ПЕО-400 та в димексиді, мазі комбінованої дії під умовною назвою «Димексером» та «Екседим».

Для мазей дисперсність є однією з основних характеристик. Цей показник характеризується діаметром частинок дисперсної фази та їх фракційним складом.

У роботі для визначення дисперсних характеристик використовували метод мікроскопії. Концентрацію дисперсної фази знижували шляхом розведення водою очищеною у співвідношенні 1:200. Для цього у склянку із 200 мл води очищеної додавали 1 г досліджуваного зразка, 1-2 краплі 1% розчину метилового оранжевого і ретельно перемішували паличкою зі скла до утворення однорідної системи. Мікроскоп МБР-11 (Росія) встановлювали на збільшення 280.

Антимікробну активність мазей визначали методом дифузії в агаровий гель, а саме: агар нарізали, заливали водою очищеною на 30 хв. для набухання. Набухлий агар нагрівали до кипіння, доводили до необхідної маси водою очищеною. Одержаний агаровий гель розливали в чашки Петрі, встановлені на горизонтальну поверхню двома порціями по 10 мл та 15 мл. Після застигання першої порції агару на поверхні кожної чашки розміщували три циліндри зі скла або нержавіючої сталі (висота 10 мм, зовнішній діаметр 8 мм). Навко-

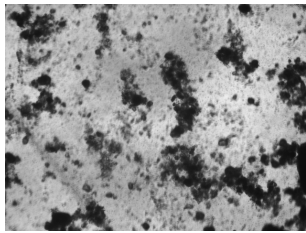


Рис. 1. Суспензія ксероформу в димексиді.

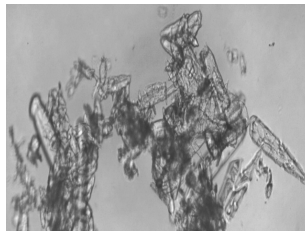


Рис. 2. Суспензія еконазолу в димексиді.

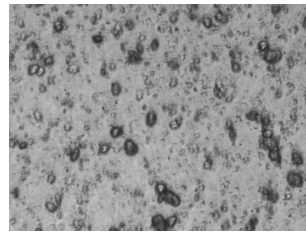


Рис. 3. Суспензія ксероформу в ПЕО-400.

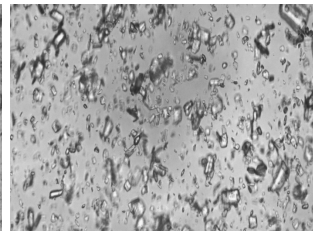


Рис. 4. Суспензія еконазолу в ПЕО-400.

ло циліндрів заливали верхній шар агарового гелю, засіяний тест-культурами. Після застигання агару циліндри обережно виймали і в утворені заглиблення (колодязі) вміщували досліджувані зразки мазей. Чашки закривали і термостатували при температурі $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Антимікробну активність мазі визначали за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів; виміри зон затримки росту проводили за допомогою лінійки через 24 год.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У технології мазей дуже важливими є такі фактори: ступінь дисперсності лікарської речовини, спосіб введення її в основу, час, швидкість та порядок змішування компонентів та інші параметри. Вони впливають на консистенцію, реологічні властивості, однорідність, стабільність при зберіганні та фармакотерапевтичну активність мазей.

Зі збільшенням ступеня дисперсності частинок посилюється властивість речовини дифундувати з носія, тому посилюється й її концентрація на межі мазь — шкірний покрив [3].

З урахуванням того, що ксероформ та еконазол — це аморфні порошки, які майже не розчиняються у воді, спирті, ефірі, хлороформі, не розчиняються в компонентах основи та димексиді, ми провели дослідження оптимальних шляхів їх введення до складу мазей «Димексером» та «Екседим». Для цього був проведений дисперсний аналіз зразків мазей, до складу яких ксероформ та еконазол вводили за різними технологіями:

- 1) ксероформ та еконазол додавали до маzewої основи у вигляді суспензії в ПЕО-400 (1:2);
- 2) діючі речовини у вигляді суспензії в димексиді (1:2).

Встановлено, що при введенні ксероформу до складу мазі за типом суспензії в димексиді розмір його частинок складав 20-40 мкм (рис. 1).

При введенні еконазолу у вигляді суспензії в димексиді нами було доведено, що розмір частинок більший за 30-45 мкм і відбувається його нерівномірний розподіл в основі (рис. 2).

При введенні у вигляді суспензії в ПЕО-400 спостерігався рівномірний розподіл ксероформу в маzewій основі, розмір частинок складав 1-2 мкм (рис. 3).

Еконазол також рівномірно розподілявся в ПЕО-400 і мав мінімальний розмір частинок — не більше 2 мкм (рис. 4).

Результати дослідження наведені в табл. 1.

Для вибору оптимальної технології приготування мазей «Димексером» та «Екседим» були виготовлені зразки мазей за різними технологіями:

- 1) ксероформ суспендували в частині ПЕО-400 і додавали до маzewої основи (сплав ПЕО-400 та ПЕО-1500); димексид вводили в охолоджену мазь;
- 2) концентрат ксероформу в димексиді вводили в охолоджену маzewу основу.

Дослідження антимікробних властивостей зразків проводили методом дифузії в агаровий гель.

Результати дослідження наведені в табл. 2.

Доведено, що зразок №1 мав більшу антимікробну активність порівняно зі зразком №2 щодо *S.aureus*, *E.coli*, *B.subtilis*, *Ps.aeruginosa*, *C.albicans*.

Такі самі дослідження проводили і для мазі «Екседим». Наступні два зразки готували за різними методиками:

ТАБЛИЦЯ 1

Результати дисперсного аналізу мазей «Димексером» та «Екседим»

Назва мазі	Розмір частинок, мкм	
	Зразок №1	Зразок №2
«Димексером»	1-2 мкм	20-40 мкм
«Екседим»	До 2 мкм	30-45 мкм

ТАБЛИЦЯ 2

Результати дослідження зразків мазей «Димексером», виготовлених за різними технологіями

Зразок	Зона затримки росту, мм				
	S.aureus	E.coli	B.subtilis	Ps.aeruginosa	C.albicans
№1	30,4±0,55	25,4±0,55	29,6±0,89	18,4±0,89	22,2±0,84
№2	27,6±0,89	23,4±0,89	27,4±1,14	15,8±0,84	20,4±0,89

Примітка: n=6; p≤0,05.

1) еконазол та ксероформ суспендували в частині ПЕО-400 і додавали до маzewої основи (сплав ПЕО-400 та ПЕО-1500); димексид вводили в охолоджену мазь;

2) концентрат еконазолу та ксероформу в димексиді вводили в охолоджену маzewу основу.

Результати дослідження наведені в табл. 3.

Як видно з табл. 3, найбільшу антимікробну активність щодо S.aureus, E.coli, B.subtilis, Ps.aeruginosa, C. albicans мав зразок мазі №1.

Таким чином, за результатами проведених досліджень був обраний оптимальний шлях введення ксероформу та еконазолу до складу мазей – у вигляді суспензії в ПЕО-400.

Отримані результати дали нам можливість запропонувати технологію виробництва мазей «Димексером» та «Екседим».

Важливим показником якості мазей є мікробіологічна чистота. Враховуючи те, що розроблені мазі в процесі свого виробництва не стерилізуються, вони можуть бути забруднені внаслідок контамінації мікроорганізмами [1]. Випробування проводили відповідно до вимог ДФУ. Результати аналізу мазей «Димексером» та «Екседим» наведені в табл. 4.

ТАБЛИЦЯ 3

Результати дослідження зразків мазей «Екседим», виготовлених за різними технологіями

Зразок	Зона затримки росту, мм				
	S.aureus	E.coli	B.subtilis	Ps.aeruginosa	C.albicans
№1	41,2±0,84	30,6±1,14	43,4±0,55	27,2±1,48	42,0±1,00
№2	31,8±0,84	26,6±1,14	35,2±1,92	23,2±1,30	38,4±2,19

Примітка: n=6; p≤0,05.

Як видно з табл. 4, мазі відповідали вимогам ДФУ. У препаратах не виявлені бактерії родини Enterobacteriaceae, S.aureus Ps.aeruginosa. Загальна кількість бактерій та грибів в 1 г препаратів не перевищувала 50 [4, 5].

За ступенем мікробної контамінації препарати відповідали вимогам ДФУ для препаратів місцевого призначення.

На підставі наведених даних встановлений термін придатності препаратів – 2 роки.

ВИСНОВКИ

1. За результатами дисперсного аналізу та мікробіологічних досліджень встановлено раціональний спосіб введення ксероформу та еконазолу до складу мазей.

2. Мазі «Димексером» та «Екседим» за рівнем мікробної контамінації відповідають вимогам ДФУ щодо препаратів для місцевого призначення.

3. Проведеними мікробіологічними дослідженнями експериментально доведено стабільність мазей, визначено їх термін придатності – 2 роки.

ТАБЛИЦЯ 4

Результати поточного аналізу мікробіологічної чистоти мазей «Димексером» та «Екседим»

Зразок	Дата аналізу	Кількість КУО/г		Наявність мікроорганізмів в 1 г		
		Бактерії	Гриби	S.aureus	Род. Enterobacteriaceae	Ps.aeruginosa
Мазь «Димексером»	15.09.07	50	50	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
Мазь «Димексером»	17.03.08	45	40	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
Мазь «Димексером»	20.09.08	50	45	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
Мазь «Екседим»	10.01.08	40	20	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
Мазь «Екседим»	12.06.09	35	10	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено
Мазь «Екседим»	15.12.09	40	15	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышев П.П. Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств / П.П.Барышев, В.Ю.Василевская, Г.Я.Кивман. — М., 1985. — 132 с.
2. Берченко Г.Н. Заживление ран в условиях инфекции. Профилактика и лечение раневой инфекции у травматолого-ортопедических больных: сб. науч. тр. Ин-та травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова / Г.Н.Берченко; под ред. проф. Ю.Г.Шапашникова — М.: Цито, 1991. — С. 111-125.
3. Влияния степени дисперсности лекарственных веществ на их биофармацевтическую доступность / А.И.Тентова, В.С.Сергеев, А.Л.Гарбузова, А.К.Халимов // Фармация. — 1977. — Т.26, №4. — С. 12-14.
4. Розробка методу визначення мікробіологічної чистоти дифторанту та мазі дифторантової 5% / В.М.Жернокльов, С.В.Сур, В.С.Даниленко, К.О.Черноштан // Фармац. журн. — 1999. — №2. — С. 64-66.
5. Spocner D.F. Microbiological criteria for nonsterile pharmaceuticals / D.F.Spocner // Manufact. Chemist. — 1985. — Vol. 56. — №5. — P. 71-75.

И.А.Крикливая, Е.А.Рубан. Дисперсный анализ и микробиологическое исследование мазей с ксероформом. Харьков, Украина.

Ключевые слова: эконазол, ксероформ, димексид, технология, дисперсный анализ, микробная чистота.

С помощью дисперсного анализа и микробиологических исследований установлен рациональный способ введения ксероформа и эконазола в состав мазей. На основании проведенных микробиологических исследований установлен срок годности мазей «Димексером» и «Экседим» — 2 года и доказано, что по уровню микробной контаминации мази соответствуют требованиям ГФУ к препаратам для местного назначения.

I.A.Krikliova, E.A.Ruban. Dispersible analysis and microbiological research of ointments with xeroform. Kharkiv, Ukraine.

Key words: econazol, xeroform, dimeksid, technology, dispersible analysis, microbiological purity.

The rational method of xeroform and econazol introduction in the composition of ointments has been determined by the dispersible analysis and microbiological researches. According to the microbiological researches, the shelf life of ointments «Dimekserom» and «Eksedim» is 2 years, and it has been established that ointments satisfy the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine to preparations for the local application by the level of the microbial contamination.

Надійшла до редакції 13.05.2010 р.