

І.О. Власенко

**ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ ЯКОСТІ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СТОМАТОЛОГІЇ**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

**Ключові слова:** технологічна якість, мазь, гель, осмотична активність, рН, термо- та колоїдна стабільність

Проведено фізико-хімічні дослідження показників технологічної якості опрацьованих МЛЗ (мазі та гелю) на основі німесуліду та метронідазолу для лікування запальних захворювань пародонту: осмотична активність, рН, термо- та колоїдна стабільність. Встановлені специфікаційні характеристики їх технологічної якості.

**Ф**ізико-хімічні властивості м'яких лікарських засобів (МЛЗ) визначають їх споживчі характеристики та стабільність в процесі зберігання. Тому вивчення даних показників є важливим етапом в розробці нових лікарських засобів (ЛЗ) – мазі та гелю, що дозволяє встановити їх специфікаційні характеристики технологічної якості.

Нами на основі комплексних фармако-технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень опрацьовано оптимальний склад та технологію мазі та гелю для лікування запальних захворювань пародонту, що містять німесулід та метронідазол.

Концентрацію метронідазолу визначали методом *in vitro*, а німесуліду – методом *in vivo*. Дані ЛЗ представляють собою суспензійно-емульсійну мазь першого роду типу масло/вода (м/в).

**Мета роботи** – вивчення фізико-хімічних показників якості для мазі та гелю як безпосередньо після виготовлення, так і в процесі їх зберігання.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Для проведення фармако-технологічного контролю якості МЛЗ дотримувалися рекомендацій і методик, наведених у ДФУ І вид., розділ "М'які лікарські засоби для місцевого застосування".

Визначення фізико-хімічних показників МЛЗ проведені на зразках, які були витримані в різних умовах зберігання відповідно вимог ДФУ. Дослідження впливу терапевтично активних речовин на фізико-хімічні показники модельних зразків плацебо проводили в порівнянні з опрацьованими МЛЗ.

Осмотичні властивості зразків вивчали методом рівноважного діалізу через полупроникаючу мембрану (знежирена кишка), рН визначали потенціометрично (методика ДФУ І вид. 2.2.3. або Евр. Ф 2 изд У.6.3.1.), термо- та колоїдну стабільність проводили згідно нормативної документації (ГОСТ 29189-91 "Кремы косметические. Общие технические условия").

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Осмотична активність. Біохімічні та фізико-хімічні процеси, що забезпечують обмін речовин і нормальне функціонування клітин організму протікають у водно-сольовому середовищі. Осмотичні сили, що виникають в ньому визначають проникнення речовин через біологічні бар'єри, утримання води в протоплазмі, перерозподіл її між кров'ю і тканиною рідиною, а також прояв специфічних фізіологічних процесів: всмоктування та секреції. Визначення осмотичної активності МЛЗ для стоматології має велике значення, тому що за рахунок останньої відбувається зневоднення мікробних клітин, що викликає суттєве зниження біологічної активності і стійкості мікробів. Також вважається, що проява помірної осмотичної активності препаратами протизапальної дії сприяє дегідратації в зоні запалення, що призводить до зменшення набряку і прискорює обмінні процеси в тканинах [4].

Визначення даного тесту проводили через певні проміжки часу: 0,5; 1; 3; 6; 12 і 24 год. Результати визначення осмотичної активності МЛЗ та їх плацебо наведено на рис. 1, 2.

Скринінг даних показує, що модельні зразки мазі протягом 24 год проявляють виражену осмотичну активність. Так, осмотична активність зразків вже протягом перших 0,5 год складає біля 12% і спостерігається тенденція до подальшого збільшення. Даний показник через 3 год. після початку експерименту складає майже 100%. Через кожен годину осмотична активність збільшується майже в 0,2 рази. На 24 год. показник осмотичної активності для мазі складає 317,6 %, а для мазі плацебо - 315,2 %.

Згідно результатів дослідження аналогічні дані отримані також при дослідженні гелю. Так, осмотична активність зразків гелю вже через 1 год. складає біля 55%, а через 12 год. цей показник збільшується в тричі і складає 177 %. А протягом наступного періоду доби спостерігається зворотній осмос. На 24 год. показник осмотичної активності для гелю складає 154%, а для гелю плацебо – 150,0 %.

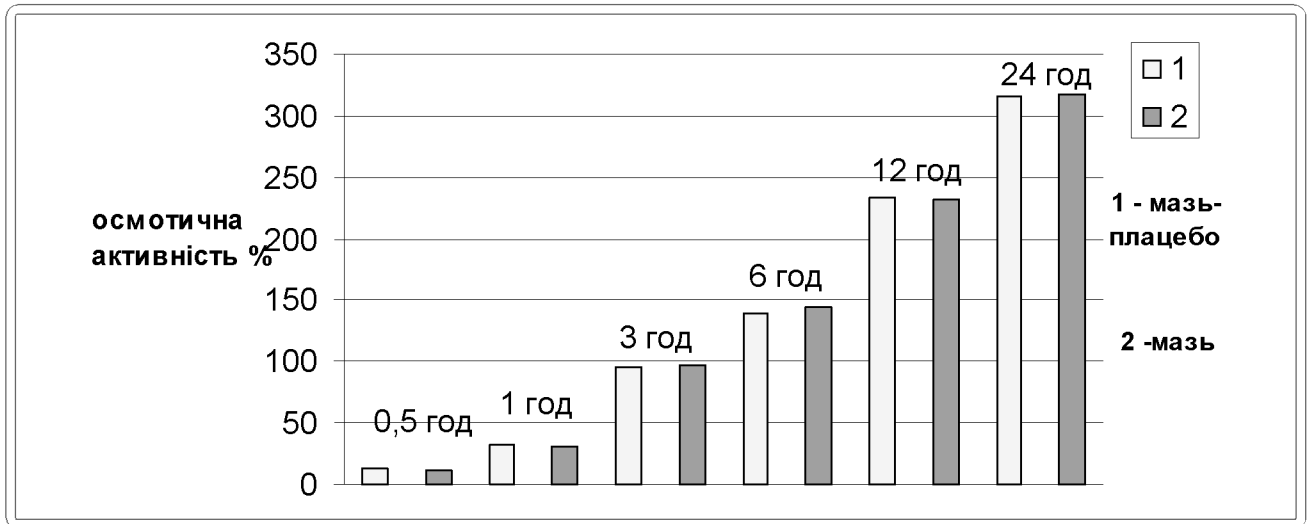


Рис. 1 Осмотична активність мазі та мазі-плацебо

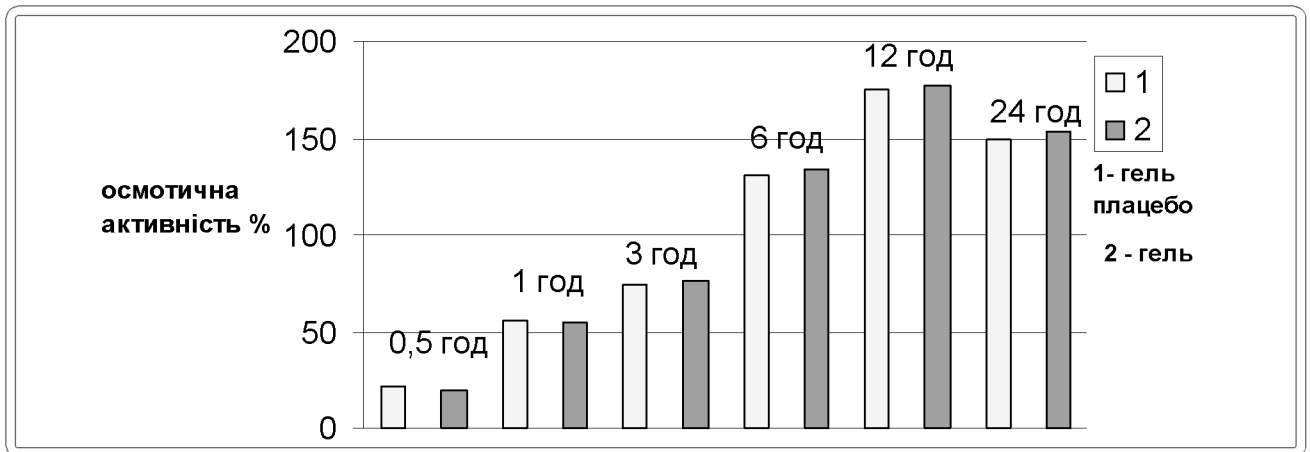


Рис. 2 Осмотична активність гелю та гелю-плацебо

Попередніми дослідженнями [3] осмотична активність була розподілена на наступні види: мала осмотична активність (до 83 %), середня (до 193 %) та виражена осмотична активність (від 240 %). Виходячи із вищевикладеного опрацьований гелю має середньо осмотичну активність, а мазь – виражену осмотичну активність. У нашому випадку це обумовлено як лікарською формою, так і особливостями технології введення діючих та допоміжних речовин.

В якості формоутворювача та пролонгатора терапевтичної дії до складу основи мазі входять ВМС (карбопол та полівінілпіролідон (ПВП), судражит). Завдяки їх полімерній структурі утворюються просторні структури в чарунках яких укупорюються діючі речовини. Крім того, сполучення полімерів сприяє посиленню осмотичної активності ЛЗ.

З однієї сторони виражена осмотична активність буде сприяти ушкодженню здорових тканин пародонту, викликаючи осмотичних шок. Однак, для вивільнення діючих речовин із ЛЗ на полімерних носіях необхідно щоб препарат набрав певну кількість ріди-

ни (слина, виділення з патологічних уражень, тощо). Введення в ротову порожнину позародних тіл викликає гіперсолівацію, тобто слина, що виділяється буде компенсувати осмотичну активність ЛЗ не викликаючи дегідратацію тканин слизової оболонки. Крім того, посиленню осмотичної активності сприяє гідрофільно-неводні розчинники (ГНР), які входять до складу основи. Попередніми дослідженнями [1,2] встановлено що їх можна розташувати в такій послідовності: поліетиленоксид (ПЕО) > пропіленгліколь > гліцерин.

Вибір ГНР обґрунтовано реологічними дослідженнями, які довели, що задовільні показники намазує-ності мають зразки до складу яких входить ПЕО та гліцерин.

Визначення осмотичної активності гелю показав середню активність. Це обумовлено утворенням гідро гелю, якій містить майже 83% води. В експерименті через 24 год досягається рівновага системи після чого спостерігається зворотній осмос на протязі наступних 12 год. При цьому осмотична активність зменшується майже на 23%.



Проведений аналіз результатів тестування мазі та гелю плацебо показав ідентичність показників осмотичної активності з опрацьованими зразками.

Кислотно-лужний баланс. Чисельними дослідженнями встановлено, що в середньому рН слини в порожнині рота коливається протягом доби (значення рН знижується в нічній час). В нормальних умовах рН слини знаходиться в межах 5,5-7,5. Найбільш сильним дестабілізуючим рН фактором слини є кислотно-продукуюча активність мікрофлори порожнини рота, що особливо посилюється після прийому вуглеводистої їжі [5]. Кисла реакція ротової рідини спостерігається дуже рідко, хоча локальне зниження рН - явище закономірне і обумовлено життєдіяльністю мікрофлори зубного нальоту каріозних порожнин, осаду слини, тощо. Однак в деяких випадках вибір необхідного значення рН не є оптимальним при наступних показниках: технологічні фактори, терапевтична активність, переносимість і стабільність. Тому вибір компромісного значення рН повинен ґрунтуватися на вище вказаних факторах.

Нами були проведені експериментальні дослідження, спрямовані на визначення рН досліджуємих модельних зразках (табл. 1).

Скринінг даних таблиці 1 показав, що значення рН всіх досліджуємих зразків МЛЗ лежать в межах від 6,5 до 7,5 і відповідають рН слини порожнини рота. Також встановлено, що основні діючі речовини істотно не впливають на їх фізико-хімічні параметри.

Термо- та колоїдна стабільність. Однією із вимог до ЛЗ є термо- та колоїдна стабільність в процесі їх

зберігання, що особливо важливо для емульсійних систем .

При проведенні тесту на колоїдну стабільність пробірки з досліджуваними зразками містили у водяну баню при температурі  $42,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$  на 20 хв., після чого центрифугували протягом 5 хв. зі швидкістю 6000 об/хв. (відносна сила центрифугування при цьому становила близько 5000 g). Після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Отже, модельні зразки виявились стабільними.

Для визначенні термостабільності ЛЗ пробірки з досліджуваними зразками поміщали в термостат з температурою  $42,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$  на 7 діб. Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник з температурою  $6 \pm 2^\circ\text{C}$  і потім протягом 3 діб витримували їх при кімнатній температурі. В жодній пробірці не спостерігали розшарування. Встановлено, що зразки є стабільними (табл. 2).

**ВИСНОВОК**

Проведені фізико-хімічні дослідження дозволили встановити показники технологічної якості опрацьованих МЛЗ (мазі та гелю) на основі німесуліді та метронідазолу для лікування запальних захворювань пародонту: осмотична активність мазі складає 317%, гелю – 154%, що характеризує їх активність як виражену та середню; рН в межах 6,5-7,5). Встановлено, що запропоновані МЛЗ мають термо- та колоїдну стабільність, що забезпечує технологічну якість ЛЗ протягом всього терміну зберігання.

Результати експерименту можна використати для встановлення спеціфікаційних характеристик МЛЗ.

Таблиця 1

**Значення рН мазі та гелю та їх плацебо**

№ зразку	рН водного розчину		№ зразку	рН водного розчину	
	Мазь	Мазь плацебо		Гель	Гель плацебо
1	$6,55 \pm 0,5$	$6,50 \pm 0,1$	6	$7,05 \pm 0,5$	$7,08 \pm 0,4$
2	$6,60 \pm 0,3$	$6,60 \pm 0,2$	7	$7,06 \pm 0,3$	$7,05 \pm 0,2$
3	$6,50 \pm 0,2$	$6,60 \pm 0,3$	8	$7,05 \pm 0,2$	$7,10 \pm 0,1$
4	$6,52 \pm 0,1$	$6,58 \pm 0,1$	9	$7,10 \pm 0,1$	$7,03 \pm 0,4$
5	$6,54 \pm 0,3$	$6,53 \pm 0,2$	10	$7,08 \pm 0,3$	$7,12 \pm 0,3$

Таблиця 2

**Результати вивчення термо- та колоїдної стабільності в процесі зберігання**

Термін зберігання при кімнатній температурі	Стабільність			
	Термо-		Колоїдна	
	мазь	гель	мазь	гель
3 місяці	стабільно	стабільно	стабільно	стабільно
6 місяці	стабільно	стабільно	стабільно	стабільно
12 місяці	стабільно	стабільно	стабільно	стабільно
18 місяці	стабільно	стабільно	стабільно	стабільно

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гладух Є.В. Вивчення осмотичної активності емульсій першого роду // Вісник фармації. - 2002. - №4(32). - С.38-41.
2. Гладух Є.В., Пашнев П.Д., Орловецька Н.Ф. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей альтану // Вісник фармації. - 1999. - № 2 (20). - С. 85 - 87.
3. Давтян Л.Л. Вивчення осмотичних властивостей модельних основ залежно від носія // Фарм. Журн. - 2003. - № 3. - С.74 - 77.
4. Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії. Під ред. Р.С. Коритнюк. - Київ.: "Основа". - 2005. - 90 с.
5. Burton J.F. Periodontitis in a 13-year-old // New Zealand Dent.J. - 2001. - Vol. 97 (428). - P. 65.

Надійшла 15.04.2008р.

И.А. Власенко

**Исследования физико-химических показателей технологического качества мягких лекарственных средств для стоматологии**

Проведены физико-химические исследования показателей технологического качества разработанных мягких лекарственных средств (мази и геля) на основе нимесулида и метронидазола для лечения воспалительных заболеваний пародонта: осмотическая активность, рН, термо- и коллоидная стабильность. Установлены спецификационные характеристики их технологического качества.

**Ключевые слова:** технологическое качество, мазь, гель, осмотическая активность, рН, термо- и коллоидная стабильность

I.A. Vlasenko

**Research of physical and chemical parameters of the technological quality of soft medical products for stomatologi**

A study of the physical and chemical parameters of technological quality of soft medical products (ointment and gel) based on nimesulide and metronidazole for the treatment of inflammatory diseases parodontium: osmotic activity, pH, thermal and colloidal stability. Specific characteristics of their technological quality are established.

**Key words:** technological quality, ointment, gel, osmotic activity, pH, thermo- and colloidal stability

**Відомості про авторів:**

Власенко І.О., асистент кафедри технології ліків КМАПО ім. П.Л. Шупика.

**Адреса для листування:**

Власенко І.О., кафедра технології ліків КМАПО ім. П.Л. Шупика. E-mail: vlasenko\_iryна@mail.ru