

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ ТА АНАЛІЗ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВИХ ПРОЦЕСІВ

Ключові слова: емульсійна основа, стабільність, м'які лікарські засоби, крем

Щороку в Україні реєструють понад 12 млн хворих із забоями, ранами, переломами кісток верхніх і нижніх кінцівок, що дуже часто призводить до розвитку гнійних процесів, що спричинено комплексною мікрофлорою та грибами.

Ретроспективний аналіз даних літератури щодо анамнезу обтяженого гнійного процесу свідчить, що однією з провідних причин його виникнення є використання однокомпонентних м'яких лікарських засобів (МЛЗ), які в цих випадках є малоефективними та не забезпечують необхідної комплексної дії – антимікробної, знеболювальної, осмотичної та протизапальної [6, 7]. До того ж, як показали численні дослідження, змінилась структура збудників гнійних ускладнень ран, що потребує нових багатокомпонентних лікарських засобів для впливу на мікроорганізми та гриби [2–5].

Метою даної роботи стало проведення фармако-технологічних випробувань опрацьованого лікарського засобу (ЛЗ) – крему згідно з вимогами ДФУ [1].

Експериментальна частина

Випробування розробленого крему проводили згідно з методиками ДФУ за такими показниками: опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота та кількісне визначення. Нами також додатково були проведені дослідження щодо розміру часток діючих речовин, рН та термо-колоїдної стабільності препарату.

Визначення термо-колоїдної стабільності проводили згідно з ГОСТом 29189–91 «Кремы косметические. Общие технические условия».

Виявлення та визначення діючих речовин проводили на рідинному хроматографі «Agilent 1100» у такому режимі елюювання – від 0 до 9 хв – 90 % А, від 9 хв до 19 хв – від 90 % до 45 % А, від 19 до 22 хв – від 45 % до 90 % А і протягом 22 – 30 хв – 90 % А. Рухома фаза: елюент А – метанол; елюент В – вода. Швидкість рухомої фази – 1 мл/хв. Температура колонки – 35 °С, об'єм проби – 50 мкл. Хроматографічна колонка розміром 250×4,6 мм, заповнена сорбентом силікагель октилсилільний для хроматографії Р з розміром часток 5 мкм (*Phenomenex Luna 5μ C18*). Детектування проводили за допомогою спектрофотометричного детектора за довжиною хвилі 215 нм.

Приготування випробуваного розчину. Близько 2,0 г (точна наважка) крему поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 60 мл розчинника (70% метанол), перемішували на орбітальному шейкері протягом 30 хв до повного розчинення крему, доводили об'єм розчину тим самим розчинником до мітки, перемішували та фільтрували. 2,00 мл одержаного розчину вміщували в мірну колбу місткістю 25,00 мл та доводили розчинником до мітки.

Розчин порівняння. 13,0 мг стандартного зразка (СЗ) стрептоциду, 25,0 мг СЗ метилурацилу, 5,0 мг СЗ еритроміцину розчиняли у розчиннику за допомогою ультразвукової бані (УЗБ) протягом 5 хв і об'єм розчину доводили тим самим розчинником до 25,0 мл, 2,00 мл одержаного розчину вміщували у мірну колбу місткістю 25,00 мл та доводили розчинником до мітки.

Вміст стрептоциду (метилурацилу, еритроміцину) в мг на 1 г крему (X), розраховували за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_{01} \cdot 2 \cdot 25 \cdot 100 \cdot P_{01}}{S_{01} \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 2 \cdot 100},$$

де: S_1 – середнє значення площ піків стрептоциду (метилурацилу, еритроміцину), обчислене із хроматограм випробовуваного розчину;

S_{01} – середнє значення площ піків стрептоциду або метилурацилу або еритроміцину, обчислене із хроматограм розчину порівняння;

m_1 – маса наважки препарату, мг;

m_{01} – маса наважки СЗ стрептоциду (метилурацилу, еритроміцину), взята для приготування розчину порівняння, мг;

P_{01} – вміст основної речовини в СЗ стрептоциду (метилурацилу, еритроміцину), взятому для приготування розчину порівняння, %.

Результати дослідження та їх обговорення

З позиції біофармації створення м'яких ЛЗ неможливо без всебічного дослідження та врахування ролі фармацевтичних факторів, які мають суттєвий вплив на терапевтичну активність ЛЗ. Одним із фармацевтичних факторів у м'яких ЛЗ є основа, яка в поєднанні з лікарськими субстанціями з урахуванням призначення препарату може забезпечити певний терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії. Для ЛЗ, що застосовують у хірургічній практиці, важливо, щоб препарат відповідав усім медико-біологічним вимогам для лікування ран II при переході в III фазу. Виходячи з цього, як носій нами обрано емульсійну систему масло/вода (м/в), яка легко наноситься на поверхню рани, швидко всмоктується, забезпечує пролонговану дію тощо.

Фізико-хімічну стабільність емульсійних систем характеризує дослідження їх стійкості до температурних впливів і центрифугування. Результати досліджень свідчать, що система виявляє термо-колоїдну стабільність як після виготовлення, так і протягом двох років зберігання.

Одним з факторів, що визначає перебіг ранового процесу, є певна ступінь рН у рані. Помірна кислотність у рані є фактором, що сприятливо впливає на ферментні системи, фагоцитоз, посилює бактерицидні властивості тканевих колоїдів. Крім того, рН є одним з важливих показників, що характеризує стабільність м'якого ЛЗ, всмоктуваність лікарських речовин. З цією метою нами було проведено вивчення рН 5 % розчину опрацьованого ЛЗ і встановлено, що залежно від серії водневий показник перебуває у межах від 5,0 до 7,0.

Одним з важливих показників якості гетерогенних мазей є дисперсність. Як показали експериментальні дані, усі зразки крему являють собою полідисперсні системи з розміром часток від 80 до 110 мкм.

При вивченні мікробної контамінації крему використовували методику ДФУ, яка дає змогу об'єктивно оцінити якісні характеристики ЛЗ на основі експериментально одержаних, статистично оброблених результатів. Для уникнення помилок під час оцінювання результатів, можливих у зв'язку з проявом антимікробної активності крему, перед визначенням мікробної контамінації заздалегідь експериментально встановили, що дану лікарську форму в розведенні 1:10 можна охарактеризувати як не «проявляючу антимікробну дію». Випробування на мікробну чистоту проводили методом прямого посіву.

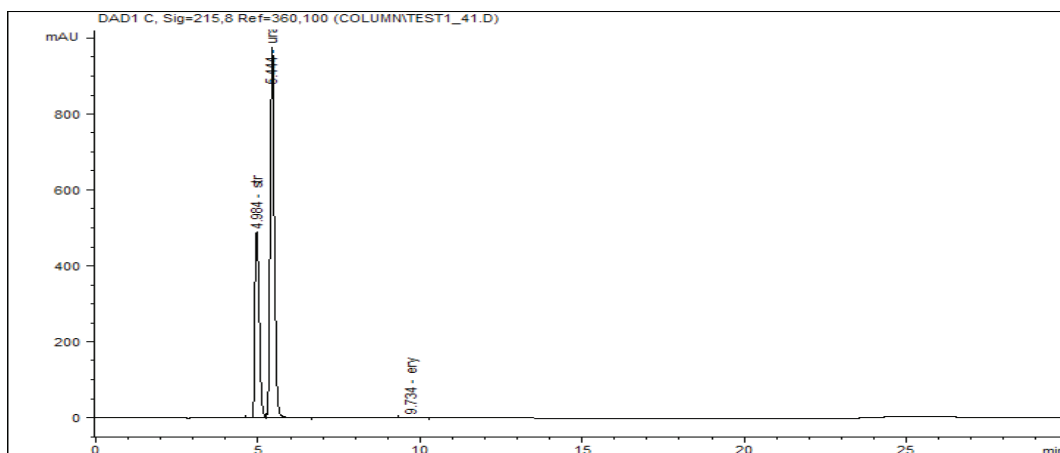
Дослідження показали відповідність мікробіологічної чистоти опрацьованого препарату вимогам ДФУ: 100 бактерій, у тому числі дріжджових та плісневих грибів сумарно, відсутність бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

За вимогами ДФУ при аналізованні м'яких лікарських форм необхідно проводити якісне та кількісне визначення всіх діючих речовин, які входять до складу препарату.

Хроматографічні дослідження, що були проведені методом ВЕРХ, показали, що описані умови хроматографування забезпечували достатні селективність та ефективність розділення. Час утримання піків метилурацилу, еритроміцину та стрептоциду становив у середньому 9,73, 6,44; та 4,98 хв, відповідно (рисунок).

Різниця в часі утримання вказаних компонентів на хроматограмах випробувального розчину та розчину порівняння, не перевищує допустимі 2 %. Коефіцієнт розділення між піками стрептоциду та метилурацилу був не менше ніж 1,0, а між піками метилурацилу та еритроміцину не менше ніж 5,0. Коефіцієнти симетрії піків усіх компонентів не перевищували 1,5.

Ефективність хроматографічної колонки, розрахована для піків стрептоциду, метилурацилу та еритроміцину, була не менше ніж 1500 теоретичних тарілок. Відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піків усіх трьох компонентів, не перевищувало 2,0 %.



Хромотограма випробуваного розчину крему

Дослідженнями щодо визначення активних компонентів крему встановлено (таблиця), що вміст стрептоциду в 1 г крему становить 30,35 мг (при нормі 27 – 33 мг/г), метилурацилу – 50,06 мг (45 – 55 мг/г), а еритроміцину – 10,03 мг (9 – 11 мг/г).

Т а б л и ц я

Результати кількісного визначення компонентів крему

Інгредієнти	Вміст крему в мг/г	Визначено		
		мг/г	%	Метрологічна характеристика
Стрептоцид	30	30,70	102,33	$X = 101,15$ $S_{(X)} = 3,01$ $S_{\bar{x}} = 7,47$ $\varepsilon = \pm 7,39\%$ $X \pm S_{\bar{x}} = 101,15 \pm 7,47$
		29,32	97,73	
31,02	103,40			
сер.30,35				
Метилурацил	50	50,24	100,48	$X = 100,12$ $S_{(X)} = 0,37$ $S_{\bar{x}} = 0,91$ $\varepsilon = \pm 0,90\%$ $X \pm S_{\bar{x}} = 100,12 \pm 0,91$
		49,88	99,75	
50,07	100,14			
сер.50,06				
Еритроміцин	10	10,11	101,10	$X = 100,27$ $S_{(X)} = 0,80$ $S_{\bar{x}} = 1,99$ $\varepsilon = \pm 1,98\%$ $X \pm S_{\bar{x}} = 100,27 \pm 1,99$
		10,02	100,20	
9,95	99,50			
сер.10,03				

Отже, дослідження щодо кількісного визначення діючих речовин свідчать, що вміст метилурацилу, стрептоциду та еритроміцину в опрацьованому крему перебуває у допустимих межах.

В и с н о в к и

1. Проведені фармако-технологічні випробування крему дали можливість встановити специфікацію опрацьованого препарату. Встановлено відповідність розробленого крему вимогам ДФУ.

2. Опрацьовані методики якісного та кількісного визначення діючих речовин методом ВЕРХ та встановлено, що вміст діючих компонентів крему перебуває у допустимих межах.

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр.— 1-е вид.— Харків: РІРЕГ, 2001.— 556 с.
2. Ерюхин И. А., Гельфанд Б. Р., Шляпников С. А. /Хирургические инфекции: Руководство. – СПб., 2003. – 237 с.
3. Ефименко Н. А., Хрупкин В. И., Хвещук П. Ф. /Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия основных форм хирургических инфекций: Методические рекомендации. – М.: ГВМУ МО РФ, 2002. – 42 с.
4. Зубков М. Н. /Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. – М.: МГУП, 2002. – 314 с.
5. Ранозаживляющий эффект геля на основе ангиогенина. //Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва. – 2009. – С. 751.
6. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография /Под ред. И.М.Перцева. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
7. Ярних Т.Г., Гаркавцева О.А., Чушенко В.М. //Фармацевтический журнал. – 2009. – № 3. – С. 90–93.

Надійшла до редакції 31.03.2011.

Т.Ф. Олифирова, Г.П. Петюнин, Л.Л. Давтян, М.В. Ожеван

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВЫХ ПРОЦЕССОВ

Ключевые слова: эмульсионная основа, ВЖХ, стабильность, мягкие лекарственные средства, крем

Проведены фармако-технологические исследования крема, что позволило установить спецификацию препарата согласно требованиям ДФУ. Исследованы фармацевтические факторы, которые оказывают влияние на терапевтическую эффективность препарата.

T.F. Olifirova, G.P. Petyunin, L.L. Davtyan, M.V. Ozhevan

PHARMACO-TECHNOLOGY RESEARCH AND ANALYSIS FOR THE TREATMENT CREAM RANEVIN PROCESSES

Key words: emulsifying base, HPLC, stability, soft drugs cream

S U M M A R Y

Conducted pharmacological and technological research of cream, which allowed to establish the specification of the drug as required by State Pharmacopoeia of Ukraine. Studied pharmaceutical factors that influence the therapeutic efficacy of the drug.