

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КРЕМ-ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

Ключові слова: емульсія о/в, триклозан, молочна кислота, вугрова хвороба

Проблема профілактики і лікування гнійно-запальних процесів шкіряних покривів, до яких відноситься таке дерматологічне захворювання як вугрова хвороба (акне), незважаючи на успіхи сучасної дерматології, залишається актуальною. Попри широкий асортимент препаратів даного напрямку, слід відмітити, що їх основна частина представлена засобами зарубіжного виробництва. Для місцевого лікування вугрової хвороби використовують препарати, які виявляють антимікробну, протизапальну та зволожувальну дію. Тому в якості об'єктів дослідження було обрано триклозан (антимікробна, протизапальна дія) і молочну кислоту (МК) (зволожувальна дія) [1, 3, 5, 7, 8].

Експериментальна частина

Особливу увагу при створенні м'яких лікарських форм приділяють вибору основи, яка сприяла би вивільненню діючих речовин, мала оптимальну осмотичну активність, не пересушувала шкіряні покриви, мала певне значення рН, а також добрі споживчі властивості [1, 3, 5, 9]. Відомо, що розвиток мікроорганізмів, зокрема *P. acnes*, відбувається у лужному середовищі, що дозволяє прогнозувати рН емульсії ближче до кислого.

Метою нашої роботи була розробка за допомогою сучасних досліджень високоефективного засобу місцевої дії у вигляді крем-гелю.

Методи дослідження. За допомогою фармако-технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень ми розробили основу крем-гелю (масло вазелінове, моностеарат гліцерину (МСГ), стеарат ПЕГ-400, гідроксіетилцелюлоза, гліцерин, МК, вода очищена). Дана емульсійна основа була стабільна при кислому значенні рН (4,0 – 4,5) протягом передбачуваного терміну зберігання (2 роки) та мала задовільні споживчі характеристики [6, 7].

Наступним етапом було вивчення антибактеріальної дії триклозану, що залежить від значення рН та обґрунтування концентрації даного активного компоненту. Значення рН до 4,5 доводили за допомогою МК (табл. 1). Дослідження проводили методом дифузії в агар (метод «колодязів») [2].

Т а б л и ц я 1

Досліджувані зразки крем-гелів з різним значенням рН

№ зразка	Концентрація активної речовини (триклозан)	Значення рН
1	0,3 %	рН 7,0
2	1,0 %	рН 7,0
3	1,0 %	рН 4,5
4	0,5 %	рН 4,5
5	0,3 %	рН 4,5
6	0,5 %	рН 7,0

Відповідно до рекомендацій ВОЗ для оцінки активності препаратів використовували тест-штами, які наведені у табл. 2. Мікробне навантаження становило 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за оптичним стандартом мутності *McFarland*.

Т а б л и ц я 2

Антибактеріальні властивості досліджуваних зразків

№ зразка	Діаметри зон затримки росту в мм, число повторів досліду n=3					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 26923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bassilus subtiliss</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653
1	22,23,22	21,20,21	11,12,12	18,19,20	30,31,29	14,13,14
2	25,26,25	23,23,22	13,14,14	20,21,22	32,33,32	14,15,14
3	25,25,24	24,25,24	14,15,15	21,22,21	30,29,30	14,12,12
4	24,24,25	22,22,21	12,12,13	20,22,21	31,32,30	15,14,15
5	23,24,24	23,21,22	Pict	23,22,21	32,33,34	12,13,13
6	22,23,22	24,22,23	Pict	21,22,22	30,29,28	14,15,14

З отриманих даних відмічено, що значення рН не впливає на антимікробну активність триклозану в розроблених гелевих зразках. Високу антибактеріальну активність виявили зразки № 3 і № 4. Але враховуючи, що активність на використаних штаммах була практично однаковою, то для подальших досліджень було обрано зразок з меншою концентрацією триклозану – 0,5 %.

За результатами проведених термографічних досліджень розробленого крем-гелю було встановлено, що термічні ефекти зразків подібні, що може свідчити про відсутність хімічної взаємодії між компонентами крем-гелю (рис. 1.).

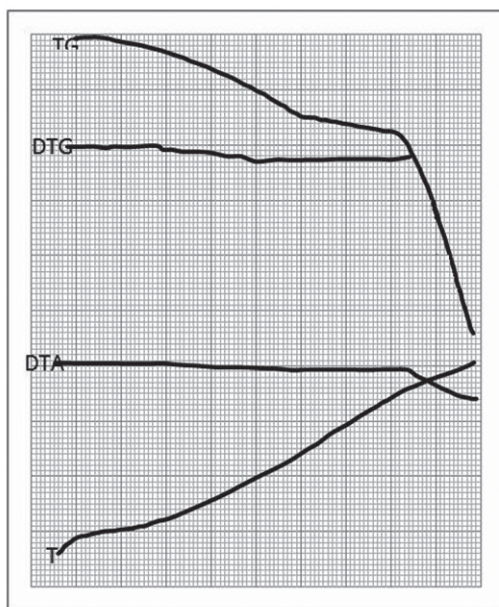


Рис. 1. Дереватограма розробленого крем-гелю

Для ідентифікації та кількісного визначення триклозану запропоновано метод високоефективної рідинної хроматографії, який ґрунтується на хроматографуванні активного компоненту після його відокремлення від допоміжних компонентів крем-гелю. Визначення вмісту триклозану у пробі (надосадова рідина) проводили на рідинному хроматографі з УФ-детектором. Для визначення триклозану використовували колонкові *Microsorb* 100 C₈, 5 μm розміром 250*4,6 pp і рухливу фазу метанол – 0,01 М фосфатний буферний розчин у співвідношенні 80 : 20, у відсотках. Детектування проводили за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі 280 нм. Час

утримання триклозану – 8,50 хв. Вміст триклозану (X) у міліграмах в 1 мл препарату обчислювали за формулою:

$$X_i = \frac{S_i \times m_{oi} \times 1 \times 10 \times P_i}{S_{oi} \times 50 \times 10 \times m \times 100} = \frac{S_i \times m_{oi} \times P_i}{S_{oi} \times m \times 5000} \quad (1)$$

де: S_i – середнє значення площин піків триклозану, обчислене з хроматограм випробуваного розчину;

S_{oi} – середнє значення площин піків триклозану, обчислене з хроматограм розчину порівняння триклозану;

m – маса наважки препарату у грамах;

m_{oi} – маса наважки РСЗ триклозану у міліграмах;

P_i – вміст триклозану в РСЗ триклозану у відсотках.

Вміст триклозану ($C_{12}H_7Cl_3O_2$) може бути від 3,60 мг до 4,40 мг. (4,0 мг \pm 10 %). Запропонована методика характеризується високою чутливістю і відтворюваністю результатів.

З метою визначення терміну придатності запропонованого препарату дослідні зразки крем-гелю були закладені на зберігання у тубах алюмінієвих по 30 г при двох температурних режимах (8 – 15) °С та (15 – 25) °С. Вивчення стабільності крем-гелю проводили на п'яти серіях протягом 27 місяців кожні 6 місяців за такими показниками: зовнішній вигляд; органолептичні показники (колір, запах); визначення показника рН; мікробіологічна чистота; колоїдна стабільність; термостабільність; вивчення структурно-механічних властивостей; ідентифікація та кількісний вміст триклозану та допоміжних речовин; середня маса вмісту упаковки та її герметичність [2, 4, 10].

Експериментальні зразки як після виготовлення, так і при зберіганні впродовж двох років практично не змінювали своїх реологічних характеристик та типу течії, що свідчить про правильність вибору допоміжних речовин та їх концентрацій, а також раціональність технології. Значення механічної стабільності протягом усього терміну зберігання змінювалось у межах від 1,15 до 1,28, що свідчить про позитивні показники структурно-механічних властивостей, а саме стабільність препарату у процесі зберігання.

За результатами експериментального дослідження стабільності встановлено, що зразки опрацьованого засобу відповідали вимогам проекту «Методи контролю якості лікарського засобу». Данні показники суттєво не змінювалися, що підтверджує стабільність крем-гелю протягом двох років при зберіганні в алюмінієвих тубах у прохолодному місці та при кімнатній температурі.

Вивчення протизапальної дії, а також нешкідливості (місцевоподразнювальна, шкірно-резорбтивна дія та гостра токсичність) опрацьованого крем-гелю проводили у лабораторії морфологічних досліджень на базі кафедри біології, фізіології та анатомії людини НФаУ під керівництвом проф. Л. М. Малоштан.

Проведені дослідження специфічної активності розробленого крем-гелю на моделі каррагенінового набряку у щурів встановили помірну протизапальну дію. Доведено, що розроблений препарат не має місцевоподразнювальної та шкірноподразнювальної дії. При вивченні гострої токсичності встановлено, що він відноситься до практично нетоксичних сполук.

В и с н о в к и

1. На підставі результатів технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень розроблено оптимальний склад нового лікарського препарату на емульсійній основі з триклозаном та молочною кислотою для лікування вугрової хвороби.

2. У результаті мікробіологічних досліджень встановлено, що розроблений крем-гель виявляє високу антимікробну активність стосовно обраних штамів мікроорганізмів. Проведеними біологічними дослідженнями встановлено, що опрацьо-

ваний лікарський препарат має значну протизапальну дію. Встановлено відсутність місцевоподразнювальної і алергизуючої дії.

3. Експериментально доведено стабільність опрацьованого препарату у тубах алюмінієвих при зберіганні при кімнатній температурі протягом двох років. Розроблено проект «Методи контролю якості».

1. Вацата В. // Косметика и медицина. – 2001. – № 2. – С. 32–37.

2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний центр». – 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 556 с.

3. Корнеева Р.Н. // Kosmetik international. – 2002. – № 1. – С. 16–18.

4. Креми косметичні. Загальні технічні умови : ДСТУ 4765:2007. – [Чинний від 2009-01-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2008. – 7 с. – (Національний стандарт України).

5. Кутц Г. Косметические кремы и эмульсии. Состав, методы получения и испытаний. / Кутц Г.; [пер. с нем. А.С. Филиппова]. – М.: Косметика и медицина, 2004. – 272 с.

6. Лысокобылка А.А., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. // Фармаком. – 2001 – № 4. – С. 23–29.

7. Нікітіна М.В., Баранова І.І., Мартинюк Т.В. // 36. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2010. – Вип. 19, Кн. 2. – С. 811–814.

8. Нікітіна М.В., Баранова І.І., Ніколайчук Н.О. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010 – № 4. – С. 51–53.

9. Blue L. Cosmetic ingredient / L. Blue. – Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2000. – 568 S.

10. Brummer R. Rheology Essentials of Cosmetic and Food Emulsions / R. Brummer. – London : Applied Science Publishers, 2006. – 180 p.

Надійшла до редакції 26.03.2012.

М. В. Никитина, И. И. Баранова

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРЕМ-ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Ключевые слова: эмульсия м/в, триклозан, молочная кислота, угревая болезнь

С помощью структурно-механических, физико-химических, биологических и микробиологических исследований разработан крем-гель (рН 4,0 – 4,5) противовоспалительного и антимикробного действия для лечения угревой болезни I и II стадии.

М. В. Nikitina, I. I. Baranova

DEVELOPMENT AND STUDING GEL SYSTEMS ON THE BASIS OF A COMPLEX COPOLYMER «ARISTOFLEX AVC»

Key words: emulsion of o/wl, triclosan, lactic acid, acne

By structurally-mechanicall, physical and chemical, biological, microbiological researches cream-gel is developed (pH 4.0 – 4.5) anti-inflammatory and antimicrobial action for treatment of acne 1 and 2 stages.