



Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців

В. О. Тарасенко¹, Л. Л. Давтян²

¹Українська військово-медична академія, м. Київ, ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Мета роботи – дослідження фізико-хімічних показників (колоїдна стабільність, термостабільність, осмотична активність, однорідність, рН) крему комплексної дії для місцевого лікування ран з наступним встановленням відповідності вимогам ДФУ до цієї лікарської форми.

Матеріали та методи. В експериментальних дослідженнях автори використали активні фармацевтичні інгредієнти: метронідазол, мірамистин (gift sample from Dr. Reddy's labs, Hyderabad, India), анестезин (Merck, Germany), рослинні екстракти (Ароматика, Україна), а також допоміжні речовини: пропіленгліколь, гліцерин (Loba Chemie Pvt. Ltd., Mumbai, India), поліетиленоксид-400, моноглицерину стеарат, спирт цетостеариловий, вазелінове масло (Sigma-aldrich, Germany). Фізико-хімічні показники крему визначали за загальноприйнятими методиками згідно з ДФУ. Дослідження виконали на 5 серіях (по 5 зразків у кожній). Статистичне опрацювання результатів здійснили за допомогою пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Результати. У досліджах *in vitro* методом діалізу через напівпроникну мембрану визначено, що досліджувані зразки проявляють осмотичну активність протягом 24 годин. Через 24 години експозиції осмотична активність становила $110,7 \pm 4,23\%$ і $118,3 \pm 4,9\%$ відповідно для зразків крему плацебо та крему. Скринінг даних щодо визначення кислотно-лужного балансу показав: значення рН усіх досліджуваних зразків крему перебувають у межах від 6,5 до 7,5 і відповідають рН рани. Тест щодо визначення однорідності крему показав, що всі зразки однорідні при різних температурах зберігання протягом 24 місяців. Експериментальні дослідження термо- та колоїдної стабільності зразків крему, що отримані як безпосередньо після виготовлення, так і ті, котрі зберігалися протягом 24 місяців у природних умовах і при температурах, що рекомендовані ДФУ, показали: у жодній пробірці не спостерігали розшарування. Всі опрацьовані зразки виявились стабільними при зберіганні, що особливо важливо для емульсійних систем.

Висновки. Фізико-хімічними дослідженнями доведено, що колоїдна стабільність, термостабільність, осмотична активність і рН крему відповідають встановленим вимогам до цієї лікарської форми.

Исследование физико-химических показателей крема комплексного действия для лечения раневого процесса раненых военнослужащих

В. О. Тарасенко, Л. Л. Давтян

Цель работы – исследование физико-химических показателей (коллоидная стабильность, термостабильность, осмотическая активность, однородность и рН) крема комплексного действия для местного лечения ран с последующим установлением соответствия требованиям ГФУ к данной лекарственной форме.

Материалы и методы. При проведении экспериментальных исследований авторы использовали активные фармацевтические ингредиенты: метронидазол, мирамистин (gift sample from Dr. Reddy's labs, Hyderabad, India), анестезин (Merck, Germany), растительные экстракты (Ароматика, Украина), а также вспомогательные вещества: пропіленгліколь, гліцерин (Loba Chemie Pvt. Ltd., Mumbai, India), поліетиленоксид-400, моноглицерину стеарат, спирт цетостеариловий, вазелінове масло (Sigma-aldrich, Germany). Фізико-хімічні показники крему визначали за загальноприйнятими методиками згідно з ДФУ. Дослідження проводили на 5 серіях (по 5 образцов в каждой). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты. В опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану определено, что исследуемые образцы проявляют осмотическую активность в течение 24 часов. Через 24 часа экспозиции осмотическая активность составляла $110,7 \pm 4,23\%$ и $118,3 \pm 4,9\%$ соответственно для образцов крема плацебо и крема. Скрининг данных относительно определения кислотно-щелочного баланса показал, что значения рН всех исследуемых образцов крема лежат в пределах от 6,5 до 7,5 и соответствуют рН раны. Тест по определению однородности крема показал, что все образцы однородные при различных температурах хранения в течение 24 месяцев. Экспериментальные исследования термо- и коллоидной стабильности образцов крема, полученные как непосредственно после изготовления, так и те, что хранились в течение 24 месяцев в естественных условиях и при температурах, рекомендованных ГФУ, показали, что ни в одной пробирке не наблюдали расслоение. Все образцы оказались стабильными при хранении, что особенно важно для эмульсионных систем.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123715>

УДК: 615.014.22:615.262.1:61:355
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123715

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 69–73

Ключові слова: рановий процес, метронідазол, мірамистин, фізико-хімічні показники, термостабільність, колоїдна стабільність, осмотична активність.

E-mail: vika_tarasenko83@ukr.net

Надійшла до редакції: 21.12.2017 // Після доопрацювання: 09.01.2018 // Прийнято до друку: 11.01.2018

Выводы. Физико-химическими исследованиями доказано, что коллоидная стабильность, термостабильность, осмотическая активность и pH крема соответствуют установленным требованиям к данной лекарственной форме.

Ключевые слова: раневой процесс, метронидазол, мирамистин, физико-химические показатели, термостабильность, коллоидная стабильность, осмотическая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 69–73

Investigation of physical-chemical indices of complex action cream for treating wounded process of wounded servicemen

V. O. Tarasenko, L. L. Davtian

The aim of the work was to study the physical-chemical parameters (colloid stability, thermal stability, osmotic activity, homogeneity and pH) of a complex action cream for local treatment of wounds, with subsequent establishment of compliance with State Pharmacopoeia of Ukraine requirements for this dosage form.

Materials and methods. In carrying out experimental studies, the authors used active pharmaceutical ingredients – metronidazole, miramistin (gift sample from Dr. Reddy's labs, Hyderabad, India), anesthesine (Merck, Germany), plant extracts (Aromatika, Ukraine) and auxiliary substances – propylene glycol, glycerol (Loba Chemie Pvt. Ltd., Mumbai, India), polyethylene oxide-400, monoglycerol stearate, cetostearyl alcohol, vaseline oil (Sigma-aldrich, Germany). Physical-chemical parameters of the cream were determined according to generally accepted procedures according to State Pharmacopoeia of Ukraine. The studies were carried out in five series (five samples each). Statistical processing of the results was carried out with the help of Statistica 6.0 package (StatSoft Inc., USA).

Results. *In vitro* experiments using dialysis through a semipermeable membrane, it was determined that the test samples exhibit osmotic activity for 24 hours. After 24 hours exposure, the osmotic activity is $110.7 \pm 4.23\%$ and $118.3 \pm 4.9\%$, respectively, for samples of placebo cream and cream. Screening of data on the determination of acid-base balance showed that the pH values of all the test samples of the cream lie in the range from 6.5 to 7.5 and correspond to the pH of the wound. The test to determine the uniformity of the cream showed that all samples are uniform at different storage temperatures for 24 months. Experimental studies of the thermo- and colloidal stability of the cream samples, obtained both immediately after manufacture, and those stored for 24 months under natural conditions and at temperatures recommended by State Pharmacopoeia of Ukraine, showed that no separation was observed in one tube. All samples were stable during storage, which is especially important for emulsion systems.

Conclusions. Physical-chemical studies have shown that colloid stability, thermal stability, osmotic activity and pH of the cream meet the established requirements for this dosage form.

Key words: wound, metronidazole, miramistin, physicochemical parameters, thermal stability, colloid stability, osmotic activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 69–73

Лікування ран і ранової інфекції потребує не тільки глибоких знань теорії патогенезу ранового процесу, мікробіології гнійної рани та комплексу показників оцінювання ефективності місцевого лікування, але і достатньої підготовки в галузі топографічної анатомії, клінічної діагностики, відновної хірургії [5,6].

Фармакотерапевтичний ефект лікарських засобів для лікування гнійно-запальних процесів суттєво залежить від природи, властивостей і кількісних співвідношень компонентів основи. Раціонально дібрані компоненти основи можуть посилити терапевтичну активність активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), сприяти або перешкоджати її вивільненню та всмоктуванню, посилювати або послаблювати її фармакологічну дію, впливати на біодоступність, виявлення різноманітних побічних ефектів і навіть визначати дію препарату (резорбтивна або поверхнева) [4].

Під час лікування гнійних ран необхідно враховувати, що в гнійно-некротичній фазі перебігу ранового процесу рекомендується використовувати м'які лікарські форми (МЛФ) із вираженою антимікробною, протизапальною, анестезійною та осмотичною активністю, що володіють контрольованою дегідратуючою дією та здатні впливати на вивільнення, біодоступність і терапевтичну ефективність лікарських речовин [7].

Пошук активних і допоміжних речовин з урахуванням фізіологічних особливостей ранової поверхні, що

спрямовано діють на кожний із цих факторів, – головні напрями розвитку біофармації з розробки та розширення номенклатури вітчизняних м'яких лікарських засобів для лікування ранового процесу.

На кафедрі фармацевтичної технології та біофармації розроблений м'який лікарський засіб (ЛЗ) у формі крему для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу на основі рослинних екстрактів, метронидазолу, мірамістину та анестезину. Вибір АФІ обґрунтовано актуальністю проблеми в умовах антитерористичної операції (АТО) в Україні [6].

Розробляючи склад крему, виходили з сучасних медико-біологічних вимог до ранозагоювальних ЛЗ. Згідно з ними, максимальна терапевтична дія на рановій поверхні виявляється МЛФ, що виготовлені на емульсійних або гідрофільних основах. До складу крему запропоновано ввести допоміжні речовини: вазелінове масло, пропіленгліколь, поліетиленоксид, гліцерин, моногліцерину стеарат, спирт цетостеариловий [5,7,8].

Мета роботи

Дослідження фізико-хімічних показників (колоїдна стабільність, термостабільність, осмотична активність, однорідність і pH) крему комплексної дії для місцевого лікування ран із наступним встановленням відповідності вимогам ДФУ до цієї лікарської форми.

Матеріали і методи дослідження

Фізико-хімічні показники крему визначали за загальноприйнятими методиками згідно з ДФУ [2].

Визначення осмотичної активності. Для прогнозування споживчих властивостей крему досліджували його осмотичні властивості. З цією метою виготовлений також крем плацебо. Вивчали при температурі 34 ± 1 °C у дослідах *in vitro* методом діалізу через напівпроникну мембрану за ДФУ [2]. Наважка крему становила 10,0 г, напівпроникна мембрана – знежирена кишка. Вимірювання маси внутрішніх циліндрів здійснювали через 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 годин на аналітичних вагах AS 220/C Radwag (Польща) з точністю до 0,001 г, попередньо витираючи їх із зовнішнього боку. Як середовище для діалізу використовували воду. Кількість рідини, що поглинає суспензійно-емульсійна основа, показували у відсотках до маси зразка (10,0 г). Випробування проводили за температури $34,0 \pm 1,0$ °C за допомогою термостату ТС-1/20 СПУ Біомед (м. Харків, Україна). Періодично об'єм води, що очищена в діалізній камері, доводили до початкового рівня. За різницею маси між двома зважуваннями визначали кількість рідини, що поглиналась.

Однією із вимог до м'яких лікарських засобів є термостабільність при зберіганні, що особливо важливо для емульсійних систем.

Визначення термостабільності. Брали 5 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм, які наповнювали 8–10 мл крему та поміщали їх у термостат марки ТС-80М-2 з температурою $42,5 \pm 2,5$ °C на 7 діб. Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник з температурою 8–12 °C, потім протягом 3 діб витримували їх при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

Визначення колоїдної стабільності (для емульсійних систем) проводили згідно з ГОСТ 29189-91 «Кремы косметические. Общие технические условия». Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9 г) досліджуваними зразками (так, щоб маси пробірок зі зразками не відрізнялись більше ніж на 0,02 г) і зважували з точністю до 0,01 г. Потім пробірки розміщували у водяний огрівник за температури $42,5 \pm 2,5$ °C на 20 хв, насухо витирали з зовнішнього боку і розміщували у гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Стабільність визначали візуально. Зразки вважали стабільними, якщо після центрифугування у пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо при повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Визначення однорідності проводили за методикою, згідно з ДФУ [2].

Визначення рН. Рівень рН досліджуваних зразків крему визначали потенціометрично за допомогою іономера ЕВ-74 універсальний за методикою ДФУ [3].

Дослідження проводили на п'яти серіях (по п'ять зразків у кожній). Статистичне опрацювання результатів здійснили за допомогою пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Дані в таблицях наведені у вигляді $x \pm SE$, де x – середнє значення показника, SE – стандартна похибка. Результати вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$ [3].

Результати та їх обговорення

Автори [1,5] навели медико-біологічні вимоги, які ставляться до мазевих основ, зокрема щодо осмотичної активності. Вважається, що прояв помірної осмотичної активності препаратами протизапальної та антимікробної дії забезпечує інтенсивний відтік ексудату з глибини рани в пов'язку, відторгнення та розплавлення некротичних тканин і евакуацію ранового вмісту, а також сприяє дегідратації в зоні запалення, призводячи до зменшення набряку та прискорюючи обмінні процеси у тканинах. У попередніх дослідженнях професора Л. Л. Давтян [1] умовно розрізняють малу (до 83 %) осмотичну активність МЛЗ, середню (до 190 %) та виражену (від 240 %). Виходячи із наведеного та результатів дослідження, розроблена мазь має помірну осмотичну активність. У нашому випадку це зумовлено як лікарською формою, так і допоміжними речовинами.

Результати наведені у вигляді кривих залежності поглинання рідини від часу діалізу (номери кривих відповідають номерам модельних зразків) (рис. 1).

Аналіз даних, що наведені на рис. 1, показав: зразки проявляють осмотичну активність протягом 24 годин. Так, поглинання рідини зразками протягом 6 год відбувається повільно й становить 2,56 %. Починаючи з 6 до 12 год, цей показник змінюється на 0,27 %, а з 12 до 24 год – на 0,73 %. Через 24 год експозиції осмотична активність становить $110,7 \pm 4,23$ % та $118,3 \pm 4,9$ % відповідно для зразків крем плацебо та крем.

Отже, виходячи з аналізу (рис. 1), можна зробити висновок, що АФІ істотно не впливають на осмотичну активність досліджуваного крему.

Результати фізико-хімічних показників (колоїдна стабільність, термостабільність, однорідність і рН) наведені в таблиці 1.

Як видно з даних, що наведені в таблиці 1, крем являє собою однорідну масу в'язкої консистенції прозорого кольору без запаху.

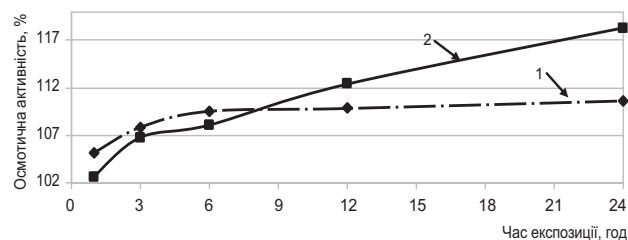


Рис. 1. Осмотична активність зразків залежно від часу.
1: крем плацебо; 2: крем.

Таблиця 1. Фізико-хімічні показники крему ($x \pm se$, $p < 0,05$)

Показники		Серія				
		04.01.16	12.07.16	05.01.17	03.06.17	04.12.17
Органолептичні показники	Зовнішній вигляд	Однорідна маса в'язкої консистенції	Однорідна маса в'язкої консистенції	Однорідна маса в'язкої консистенції	Однорідна маса в'язкої консистенції	Однорідна маса в'язкої консистенції
	Запах	Специфічний запах рослинних екстрактів	Специфічний запах рослинних екстрактів	Специфічний запах рослинних екстрактів	Специфічний запах рослинних екстрактів	Специфічний запах рослинних екстрактів
	Колір	Біло-кремовий	Біло-кремовий	Біло-кремовий	Біло-кремовий	Біло-кремовий
Фізико-хімічні показники	Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
	Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
	рН					
	8–12 °С	6,22 ± 0,14	5,86 ± 0,06	5,86 ± 0,06	6,31 ± 0,11	6,38 ± 0,14
	18–25 °С	6,34 ± 0,13	6,12 ± 0,14	5,42 ± 0,03	5,14 ± 0,13	5,28 ± 0,04
Свіжовиготовлений	5,29 ± 0,11	6,30 ± 0,17	5,19 ± 0,15	6,07 ± 0,09	6,09 ± 0,12	

Фізико-хімічну стабільність характеризує дослідження їхньої стійкості до температурних впливів і центрифугування. Дослідження (табл. 1) показали, що всі серії крему є колоїдно- і термостабільними.

Величина рН є одним із показників, що характеризує фізико-хімічні властивості лікарських препаратів. Від його значення залежить стабільність, всмоктування АФІ та індивідуальність їх щодо живих тканин, тобто від показника рН залежить якість ЛЗ. Вивчення рН 5 % водного розчину крему показало, що залежно від серії водневий показник перебуває в межах від 4,0 до 6,5, що є оптимальним для застосування в хірургічній практиці.

Значення рН зразків у різних температурних режимах зберігання (8–12 °С і 18–25 °С) протягом усього строку зберігання (24 місяців) не мали істотних відхилень щодо свіжовиготовлених (табл. 1).

Висновки

1. Визначили, що за фізико-хімічними показниками (колоїдна- і термостабільність, осмотична активність, рН) крем для місцевого лікування ран, що має антимікробні, протизапальні та місцевоанестезійні властивості, відповідає сучасним вимогам до цієї лікарської форми.

2. Встановили, що протягом усього терміну зберігання (24 місяці) за температури 8–12 °С і 18–25 °С не відбуваються зміни технологічних і фізико-хімічних показників крему.

Перспективи подальших досліджень. Результати експерименту можуть бути використані як сертифікаційні характеристики ЛЗ в умовах промислового виробництва. Розробка та впровадження у практичну фармацію нового комбінованого крему на сучасній гідрофільній основі дасть змогу значно розширити номенклатуру ЛЗ, що залишається актуальним для фармацевтичної технології, світової медичної науки, практики та військової хірургії в умовах АТО.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Тарасенко В. О., канд. фарм. наук, доцент, Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна.

Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної технології і біофармації, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Тарасенко В. О., канд. фарм. наук, доцент, Украинская военномедицинская академия, г. Киев, Украина.

Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической технологии и биофармации, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Tarasenko V. A., PhD, Associate Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

orcid. org/ 0000-0002-3614-6752.

Davtian L. L., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals, P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine. orcid. org/ 0000-0001-7827-2418.

Список літератури

- [1] Давтян Л.Л. Вивчення осмотичних властивостей модельних основ залежно від носія / Л.Л. Давтян // Фармацевтичний журнал. – 2003. – №3. – С. 74–77.
- [2] Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Х. : РІРЕГ, 2015. – 620 с.
- [3] Мінцер О.П. Оброблення клінічних і експериментальних даних в медицині / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. – К. : Вища школа, 2003. – 350 с.
- [4] Atiyeh B.S. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing / B.S. Atiyeh, S.A. Dibo, S.N. Hayek // International Wound Journal. – 2009. – №6(6). – P. 420–430.
- [5] Polypeptid polymers: synthesis, characterization, and properties / B.A. Chan, X.A. Li, Sunting, J.M. Simpson, et al. // Biopolymers. – 2017. – №18. – P. 160–173.
- [6] Dohmen P.M. Antibiotic resistance in common pathogens reinforces the need to minimize surgical site infections / P.M. Dohmen // Journal of Hospital Infection. – 2008. – Vol. 70(2). – P. 15–20.
- [7] Healy B.M. ABC of wound healing Infections / B.M. Healy, A.M. Freedman // British Medical Journal. – 2006. – №332. – P. 838–841.
- [8] Maisch T. Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future / T. Maisch // Lasers in Medical Science. – 2007. – №22(2). – P. 83–91.

References

- [1] Davtian, L. L. (2003). Vychennia osmotychnykh vlastyvoستي modelnykh osnov zalezno vid nosiia [Study of Osmotic Properties of Model Foundations Depending on the Carrier]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 74–77. [in Ukrainian].
- [2] Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr» (2015). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [3] Mintser, O. P., Voronenko, Yu. V., & Vlasov, V. V. (2003). *Obroblennia klinichnykh i eksperymentalnykh danykh u medytsyni [Treatment of clinical and experimental data in medicine]*. Kyiv: Vyshha shkola. [in Ukrainian].
- [4] Atiyeh, B. S., Dibo, S. A., & Hayek, S. N. (2009). Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *International Wound Journal*, 6(6), 420–430. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00639.x.
- [5] Chan, B. A., Sunting, X., Li, A., Simpson, J. M., Sternhagen., G. L., Yu, T., et al. (2017). Polypeptid polymers: synthesis, characterization, and properties. *Biopolymers*, 18, 160–173. doi: 10.1002/bip.23070.
- [6] Dohmen, P. M. (2008). Antibiotic resistanse in common pathogens reinforces the need to minimize surgical site infections. *Journal of Hospital Infection*, 70(2), 15–20. doi: 10.1016/S0195-6701(08)60019-5.
- [7] Healy, B. M., & Freedman, A. M. (2006). ABC of wound healing Infections. *British Medical Journal*, 332, 838–841. doi: 10.1136/bmj.332.7545.838.
- [8] Maisch, T. (2007). Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future. *Lasers in Medical Science*, 22(2), 83–91. doi: 10.1007/s10103-006-0409-7.