

УДК 615.454.1:616.31

**ТЕХНОЛОГИЯ И НОРМЫ КАЧЕСТВА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ «ЭСТОФИТ ДЕНТА»****Воробьева В.М., Алхимова Е.В.***ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, e-mail: vmv@agmu.ru*

Разработана технология экспериментального препарата «Эстофит Дента», геля для местного применения, стоматологического, в соответствии с ГОСТом 52249-2009 и ОСТом 64-02-003-2002. Установлены нормы качества геля «Эстофит Дента» в соответствии с ОСТом 91 500.05.001–00: описание, подлинность, масса содержимого упаковки ($10,0 \pm 0,5$ г), pH водного извлечения ($5,5-7,5$), микробиологическая чистота (Категория 2), количественное определение. Количественное содержание бензокаина в составе геля, определяемое спектрофотометрически при длине волны 292 ± 2 нм, должно составлять $3,0 \pm 0,15\%$. Содержание флавоноидов в пересчете на рутин, проанализированное методом дифференциальной спектрофотометрии, в основе которого лежит реакция комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом, при длине волны 407 ± 2 нм должно быть не менее $0,025\%$. Методики количественного определения флавоноидов (в пересчете на рутин) и бензокаина могут быть использованы для оценки качества геля «Эстофит Дента», так как экспериментальным путем установлены параметры линейности ($R^2 = 0,9994$ и $0,9995$), диапазона применения (от 25 до 125% для флавоноидов и от 50 до 150% для бензокаина), повторяемости (RSD = 5,22 и 2,57%), прецизионности (RSD = 6,03 и 3,59%) и правильности ($\bar{Z} = 99,42 \pm 1,31$ и $98,25 \pm 0,51\%$).

Ключевые слова: стоматологический гель, технология, нормы качества**TECHNOLOGY AND STANDARDS FOR THE QUALITY OF EXPERIMENTAL
DENTAL GEL «ESTOFIT DENTA»****Vorobyeva V.M., Alkhimova E.V.***Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: vmv@agmu.ru*

Technology experimental drug, «Estofit denta» dental gel for topical application, in accordance with GMP requirements was developed. Norms of quality of gel «Estofit denta»: description, the authenticity, the mass of the contents of the package ($10,0 \pm 0,5$ g), pH water extract ($5,5-7,5$), microbiological purity (Category 2), quantification, were installed. The quantitative content of the benzocaine in gel, which was determined spectrophotometrically at a wavelength of 292 ± 2 nm should be $3,0 \pm 0,15\%$. Flavonoids rutin, which were analyzed by method of differential spectrophotometry after chelation reaction of flavonoids with aluminum chloride at a wavelength of 407 ± 2 nm, should be not less than $0,025\%$. Methods of quantitative determination of flavonoids (rutin) and benzocaine for assessing the quality of gel «Estofit denta» can be used, as experimentally defined settings linearity ($R^2 = 0,9994$ and $0,9995$), application range (from 25 to 125% for flavonoids and from 50 to 150% for benzocaine), repetition (RSD = 5,22 and 2,57%), precision (RSD = 6,03 3,59%) and accuracy ($\bar{Z} = 99,42 \pm 1,31$ and $98,25 \pm 0,51\%$).

Keywords: dental gel, technology, norms of quality

В совместных исследованиях кафедры фармацевтической технологии и микробиологии АГМУ в соответствии с принципами конструирования лекарственных препаратов для лечения заболеваний пародонта был предложен состав экспериментального стоматологического геля, который получил условное название «Эстофит Дента». Биофармацевтические и микробиологические исследования показали, что стоматологический гель «Эстофит Дента» обеспечивает пролонгированное высвобождение бензокаина и проявляет выраженный антимикробный эффект в отношении клинических штаммов грампозитивных микроорганизмов: коагулазоположительных *Staphylococcus aureus*, коагулазоотрицательных *Staphylococcus epidermidis*; грамотригативных палочек *Klebsiella pneumoniae*; дрожжеподобных грибов *Candida albicans*; умеренное антибактериальное действие в отношении *Escherichia coli* [2].

Разработка рациональной технологии, составление технологической схемы производства, определение критериев оценки качества, методик и параметров стандартизации являются обязательными этапами создания лекарственных препаратов.

Цель данной работы – разработка технологии и определение показателей качества экспериментального препарата «Эстофит Дента».

Материалы и методы исследования

Объект исследования – экспериментальный стоматологический гель «Эстофит Дента» следующего состава: бензокаина (ФС 42-3024-00) 3,0; календулы настойки (ФС 42-1948-82) 40,0; глицерина (ФС 42-2202-99) 10,0; авасорба А380 (Hercules, Франция) 1,0; воды очищенной (ФС 42-0324-09) до 100,0.

Технологию экспериментального стоматологического геля «Эстофит Дента» разрабатывали в соответствии с рекомендациями ГОСТа 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» и требованиями ОСТа 64-02-003-2002

«Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения» [3, 9].

Нормы качества формировали в соответствии с ОСТом 91 500.05.001–00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» [8].

Требования к упаковке, маркировке и транспортированию разрабатывали в соответствии с ГОСТом 17768-90, ГОСТом 28303-89 и ТУ 64-7-678-90 «Тубы и бушоны для медицинских мазей. Технические условия» [5, 6].

Показатель «Описание» оценивали органолептически.

Подлинность препарата определяли по бензокаину и основной группе БАВ календулы настойки (флавоноидам) с использованием метода спектроскопии на спектрофотометре Сагу-50, а также с помощью химических реакций, дающих наиболее выраженный аналитический сигнал на анализируемые вещества.

рН водного извлечения устанавливали потенциометрически на иономере универсальном ЭВ-74, пробоподготовку выполняли по ГОСТу 29188.2-91 «Изделия косметические. Метод определения водородного показателя, рН» [4].

Испытание на микробиологическую чистоту проводили на базе Барнаульского филиала ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии по железнодорожному транспорту по ГФ XII, выпуск 2009 года, ОФС 42-0067-07 «Микробиологическая чистота» [7].

Количественное содержание бензокаина в составе геля определяли спектрофотометрически, измеряя оптическую плотность спиртового раствора геля на спектрофотометре Сагу-50 при длине волны 292 ± 2 нм.

В качестве метода количественного определения флавоноидов в анализируемом составе применяли метод дифференциальной спектрофотометрии, в основе которого лежит реакция комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом, при длине волны 407 ± 2 нм.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием встроенных функций программы Excel из пакета Office XP (Microsoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Принимая во внимание современные требования к производству лекарственных препаратов, оборудование, помещения, персонал должны быть аттестованы в соответствии с требованиями GMP, все этапы технологического процесса подлежат контролю и валидации [3].

Технология получения стоматологического геля «Эстофит Дента» заключалась в следующем: в смеситель, снабженный мешалкой якорного или рамного типа с подключением к системе обеспечения вакуумирования, загружали воду очищенную, затем при включенной мешалке $60\text{--}70$ об/мин добавляли отвшенное количество аквасорба А 380 и перемешивали в течение $20\text{--}30$ мин, оставляли для набухания на 1 ч при выключенной мешалке. После

образования однородного геля добавляли глицерин при постоянном перемешивании при $20\text{--}30$ об/мин, получали основу геля, которую анализировали по реологическим параметрам. В емкости, предотвращающей испарение, растворяли бензокаин в отмеренном количестве календулы настойки и подавали в смеситель. Смешивали основу геля, раствор бензокаина в календулы настойке и перемешивали до однородной гелеобразной массы в течение $40\text{--}60$ мин. Гель с помощью насоса передавали на линию упаковки, где его расфасовали по $10,0$ в алюминиевые тубы. На основании технологии была разработана технологическая схема производства геля «Эстофит Дента» (рисунок).

Качество полученного препарата оценивали по показателям: описание, подлинность, масса содержимого упаковки, рН водного извлечения, микробиологическая чистота, количественное определение. Дано описание внешнего вида препарата, который представляет собой однородную массу, не содержащую посторонних примесей, светло-коричневого или светло-желтого цвета.

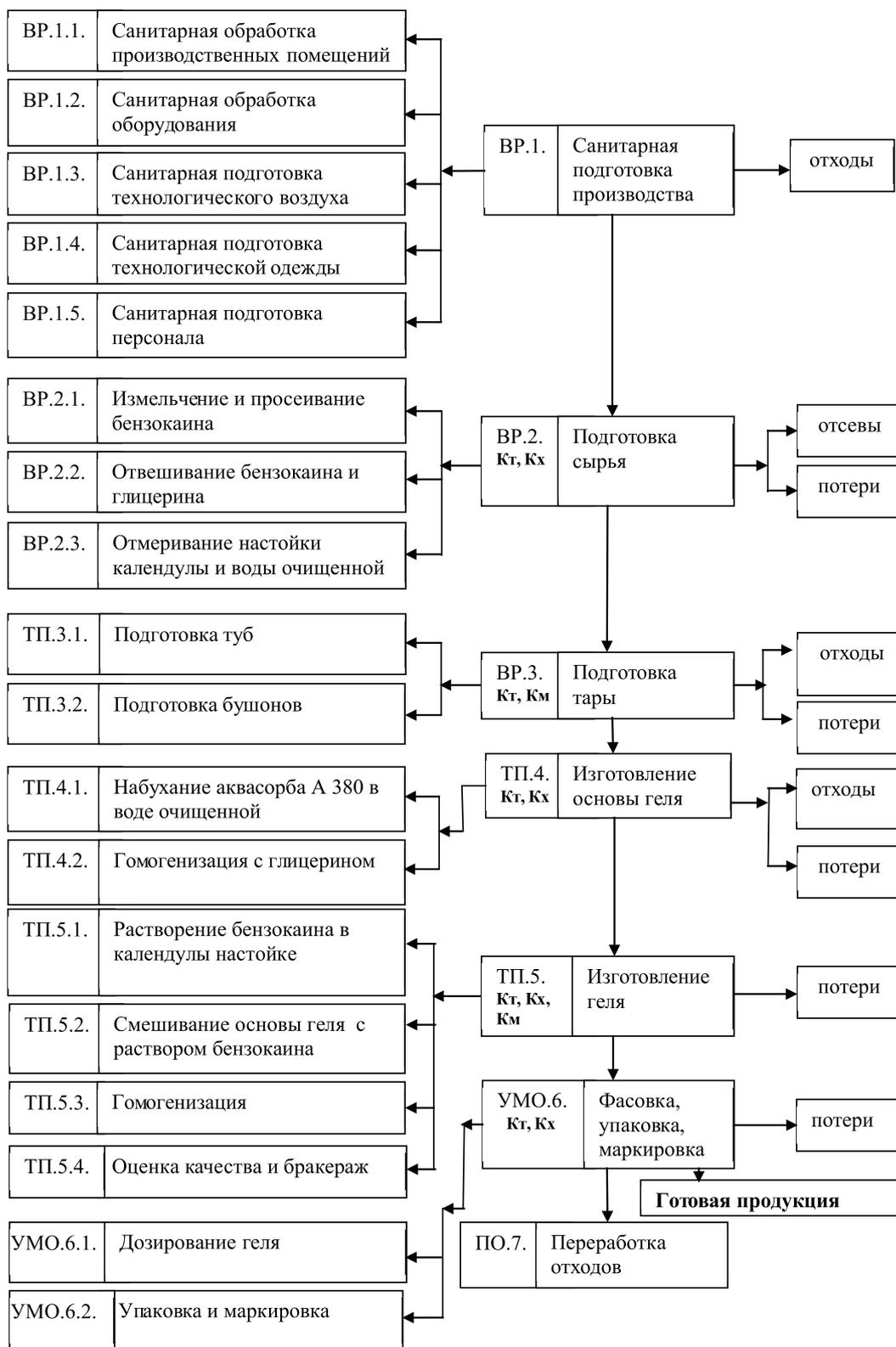
Для подтверждения подлинности календулы настойки в составе геля снимали УФ-спектры хелатов флавоноидов настойки с алюминия хлоридом на спектрофотометре Сагу-50 в интервале длин волн от 230 до 500 нм, при этом установлено наличие максимума поглощения при длине волны 407 ± 2 нм, а также проводили реакцию на цианидиновую пробу. Подлинность бензокаина устанавливали на основании УФ-спектра спиртового раствора геля в интервале длин волн от 300 до 500 нм (максимум поглощения при длине волны 292 ± 2 нм) и по реакции образования йодоформа после щелочного гидролиза на наличие этокси-группы.

рН водного извлечения в соотношении $1:10$ измеряли на приборе «иономер универсальный ЭВ-74», при этом водородный показатель составил $6,5 \pm 0,13$.

Микробиологическую чистоту экспериментального стоматологического геля «Эстофит Дента» определяли по методикам ГФ XII изд. ОФС 42-0067-07 «Микробиологическая чистота» на базе Барнаульского филиала ФГУ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии по железнодорожному транспорту». Результаты исследований показали, что общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) составляет менее 1×10^1 КОЕ/г, содержание энтеробактерий – менее 10^1 КОЕ/г. Кроме того, в препарате не обнаружены бактерии *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (в 1 г препарата).

Полученные результаты позволили сделать заключение о соответствии стоматологического геля «Эстофит Дента» требованиям

ГФ XII изд. ОФС 42-0067-07 «Микробиологическая чистота», предъявляемым к лекарственным средствам категории 2.



Технологическая схема получения геля «Эстофит Дента» (контрольные точки: Кт – контроль технологический, Км – контроль микробиологический, Кх – контроль химический)

Количественное определение проводили по разработанным нами методикам [1]. Валидацию разработанных ранее методик осуществляли согласно проекту ОФС

42-0113-09 «Валидация аналитических методик» по следующим показателям: линейность, аналитическая область, правильность, прецизионность (табл. 1).

Таблица 1

Валидационная оценка методик количественного определения флавоноидов и бензокаина методом СФМ

Критерий валидации	Полученное значение		Рекомендуемое значение
	Флавоноиды	бензокаин	
<i>Линейность</i>			
Коэффициент корреляции	0,9994	0,9995	0,9900
Уравнение регрессии	$y = 0,70348x + 0,00315$	$y = 1,9066x + 0,01004$	$Y = ax + b$
Аналитическая область методики			
Процент от содержания в составе геля	25-125	50-150	80-120
<i>Повторяемость (сходимость)</i>			
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	5,22	2,57	не более 10 %
<i>Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность</i>			
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	6,03	3,59	не более 15 %
<i>Правильность</i>			
Открываемость, %	95,71-102,84	97,10-99,70	95-105

Полученные данные валидационных исследований свидетельствуют, что анализируемые методики количественного определения флавоноидов (в пересчете на рутин) и бензокаина могут быть использованы для оценки качества геля для наружного применения «Эстофит Дента», так как экспериментальным путем установлены параметры линейности ($R^2 = 0,9994$ и $0,9995$), диапазона применения (от 25 до 125 % для флавоноидов и от 50 до 150 % для бензокаина), повторяемости (RSD = 5,22 и 2,57 %), прецизионности (RSD = 6,03 и 3,59 %) и правильности ($Z = 99,42 \pm 1,31$ и $98,25 \pm 0,51$ %).

На основании исследований в соответствии с регламентируемыми показателями ОСТа 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» установлены нормы качества экспериментального препарата «Эстофит Дента» (табл. 2). Результаты проведенных исследований использованы при разработке проекта ФСП «Эстофит Дента», гель для местного применения, стоматологический.

Выводы

1. Разработана технология экспериментального препарата «Эстофит Дента», гель для местного применения, стоматологический.

2. Установлены нормы качества геля «Эстофит Дента» и валидационные характеристики методик количественного опре-

деления бензокаина и флавоноидов в пересчете на рутин.

Список литературы

1. Алхимова Е.В., Воробьева В.М. Разработка методики количественного анализа стоматологического геля «Эстофит Дента» // Актуальные проблемы фармакологии и фармации: ежегодный сборник научных и методических работ преподавателей, молодых ученых и студентов фармацевтического факультета. – Вып. X. – Барнаул, 2013. – С. 11–18.
2. Воробьева В.М., Юрова В.А., Карабасова Е.Б., Жариков В.Н. Биофармацевтическая и микробиологическая оценка стоматологического геля «Эстофит Дента» // Фундаментальные исследования. – № 8. – Ч. 6. – С. 1416–1419.
3. Правила производства и контроля качества лекарственных средств: ГОСТ 52249-2009. – М.: Стандартинформ, 2009. 132 с.
4. Изделия косметические. Метод определения водородного показателя, pH: ГОСТ 29188.2-91. – М., 1992. – 7 с.
5. Изделия парфюмерно-косметические. Упаковка, Маркировка. Транспортирование и хранение: ГОСТ 28303-89. – М., 2004. – 9 с.
6. Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение: ГОСТ 17768-90. – М., 2003. – 12 с.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации – XII изд.: Вып. 1. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.
8. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения: ОСТ 91 500.05.001–00. – М., 2000. – 55 с.
9. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения: ОСТ 64-02-003-2002. – М., 2003. – 68 с.
10. Тубы и бушоны для медицинских масел. Технические условия: ТУ 64-7-678-90. – [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://cncexpert.ru/Index/7/7424.htm>.

Таблица 2

Нормы качества экспериментального препарата «Эстофит Дента», гель для местного применения, стоматологический

Наименование показателя	Методы анализа		Норма
Описание	Визуально, органолептически		Однородная масса, не содержащая посторонних примесей, допускается наличие воздушных пузырьков. Светло-коричневого или светло-желтого цвета
Подлинность	Бензокаин	УФ-спектроскопия	УФ-спектр поглощения спиртового раствора геля в области от 230 до 500 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 292 ± 2 нм
		Реакция образования йодоформа после щелочного гидролиза на наличие этоксигруппы	Желтый осадок йодоформа с характерным запахом
	Календулы настойка	УФ-спектроскопия	УФ-спектр поглощения спиртового раствора геля в присутствии алюминия хлорида в области от 300 до 500 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 407 ± 2 нм
		Цианидиновая проба	Красное окрашивание
Масса содержимого упаковки	ГОСТ 17768-90		$10,0 \pm 0,5$ г
рН водного извлечения	ГОСТ 29188.2-91		5,5 – 7,5
Микробиологическая чистота	ГФ XII изд., ОФС 42-0067-07		Категория 2
Количественное определение			
Бензокаин	Спектрофотометрия		Содержание бензокаина $3,0 \pm 0,15\%$
Содержание суммы флавоноидов	Дифференциальная спектрофотометрия		Содержание флавоноидов в пересчете на рутин не менее $0,025\%$

References

1. Alhimova E.V., Vorobyeva V.M. Razrabotka metodiki kolichestvennogo analiza stomatologicheskogo gеля «Jestofit Denta»//Aktual'nye problemy farmakologii i farmacii: ezhegodnyj sbornik nauchnyh i metodicheskikh rabot prepodavatelej, molodyh uchenyh i studentov farmacevticheskogo fakul'teta. Vypusk X. Barnaul, 2013. pp. 11–18.

2. Vorobyeva V.M, Jurova V.A., Karabasova E.B., Zharikov V.N. Biofarmaceuticheskaja i mikrobiologicheskaja ocenka stomatologicheskogo gеля «Jestofit Denta» // Scientific Journal Fundamental research (Fundamentalnie issledovaniâ). no. 8. Chast' 6. pp. 1416–1419.

3. GOST 52249-2009 «Pravila proizvodstva i kontrolja kachestva lekarstvennyh sredstv». M.: Standartinform, 2009. 132 p.

4. GOST 29188.2-91 «Izdelija kosmeticheskie. Metod opredelenija vodorodnogo pokazatelja, rN» M., 1992. 7 p.

5. GOST 28303-89 «Izdelija parfjumerno-kosmeticheskie. Upakovka. Markirovka. Transportirovanie i hranenie». M., 2004. 9 p.

6. GOST 17768-90 «Sredstva lekarstvennye. Upakovka, markirovka, transportirovanie i hranenie». M., 2003. 12 p.

7. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii – XII izd.: Vyp. 1. M.: Izd-vo «Nauchnyj centr jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniâ», 2008. 704 p.

8. OST 91 500.05.001–00 «Standarty kachestva lekarstvennyh sredstv. Osnovnye polozenija». M., 2000. 55 p.

9. OST 64-02-003-2002 «Produkcija medicinskoj promyshlennosti. Tehnologicheskie reglamenti proizvodstva. Soderzhanie, porjadok razrabotki, soglasovanija i utverzdenija». M., 2003. 68 p.

10. TU 64-7-678-90 «Tuby i bushony dlja medicinskih mazej. Tehnicheskie uslovija». [Jelektronnyj resurs] Rezhim dostupa: <http://cncexpert.ru/Index/77424.htm>

Рецензенты:

Шарахова Е.Ф., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул;

Федосеева Л.М., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии с курсом органической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Барнаул.

Работа поступила в редакцию 08.10.2013.