

УДК 615.07.242.454

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПЛЕНОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ЭМАЛИ**¹Голованенко А.Л., ¹Березина Е.С., ¹Третьякова Е.В., ²Першина Р.Г., ¹Алексеева И.В.**¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, e-mail: annagolovanenko@yandex.ru;²ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь

В статье приведены результаты стандартизации пленок для лечения кариеса эмали по показателям подлинности, количественного содержания лекарственных средств, технологическим параметрам и микробиологической чистоте. Для идентификации и количественного определения лекарственных средств использованы химические и инструментальные методы, модифицированные с учетом специфики лекарственной формы. Стандартизация пленок по технологическим параметрам включала определение толщины, средней массы, времени растворения, потери в массе при высушивании и уровня pH водного раствора пленок. Исследовано влияние условий хранения на стабильность лекарственных средств в пленках. Все методики, апробированные на лабораторных сериях пленок, показали хорошо воспроизводимые результаты и могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию, регламентирующую технологию и контроль качества пленок для кариеса эмали.

Ключевые слова: стандартизация, кариес эмали, пленки, кальция хлорид, калия фосфат двузамещенный, натрия фторид

STANDARDIZATION OF FILMS FOR TREATMENT OF CARIES OF ENAMEL**¹Golovanenko A.L., ¹Berezina E.S., ¹Tretyakova E.V., ²Pershina R.G., ¹Alekseeva I.V.**¹Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, e-mail: annagolovanenko@yandex.ru;²Perm State Medical Academy of a name of academician E.A. Vagner, Perm

In the article are given the results of standardization films for the treatment of caries enamel on indicators of authenticity, quantitative content of medicines, technological parameters and microbiological purity. For identification and quantitative definition of medicines the chemical and tool methods modified taking into account specifics of a medicinal form are used. Standardization of films in technological parameters included determination of thickness, average weight, time of dissolution, loss in weight when drying and level pH water solution of films. Influence of storage conditions on stability of medicines in films is investigated. All techniques approved on laboratory series of films, showed well reproduced results and can be recommended for inclusion in the normative documentation regulating technology and quality control of films for caries of enamel.

Keywords: standardization, caries of enamel, films, calcium chloride, potassium phosphate disubstituted, sodium fluoride

Кариес зубов в настоящее время является наиболее распространенным заболеванием человечества. Широкое распространение данного заболевания определяет не только его клиническое, но и социальное значение. Начальной стадией кариозного процесса является деминерализация. При своевременном насыщении эмали минеральными компонентами можно добиться полного ее восстановления и повысить резистентность зубов к кариесу. Поэтому проблема поиска новых путей лечения кариеса и разработки более эффективных реминерализующих средств остается актуальной. Перспективным направлением отечественной научно-практической фармации является создание аппликационных лекарственных форм на основе полимеров синтетического и природного происхождения – плёнок лекарственных. Благодаря структурированному водному пространству в пленках предотвращается взаимодействие химически несовместимых лекарственных средств, что позволяет ионам легко высвободиться

и взаимодействовать с эмалью зуба, а их высокие концентрации обеспечивают высокий реминерализующий потенциал по сравнению со слюной во много раз [2, 4].

Целью работы являлась стандартизация пленок по показателям подлинности и количественного содержания лекарственных средств, технологическим параметрам и микробиологической чистоте.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись пленки для лечения кариеса эмали, включающие активные компоненты: кальция хлорид (ФС 42-2567-94), калия фосфат двузамещенный (ФС 42-4297-79), натрия фторид (ГОСТ 4463-76) – фармакопейного качества; гелеобразователь – натрий карбоксиметилцеллюлоза (ТУ 2231-034-07507908-01), пластификатор – глицерин (ФС 42-2202-99); ксилит (ГОСТ 20710-75); вода очищенная (ФС 42-0324-09).

Пленки представляют собой однородные тонкие эластичные пластинки прямоугольной формы (1×2 см). Размер пленок обусловлен областью применения, функциональным назначением и дозировкой лекарственных средств, а цвет – окраской полимера, вспомогательных и действующих веществ, а также

условиями их изготовления. Предлагаемые допуски на геометрические размеры пленок определяются также техническими характеристиками используемого оборудования [4].

Особенности проведения контрольных испытаний разработанных пленок связаны с сочетанием активных компонентов, склонных к взаимодействию между собой, и с трудностью выделения активных соединений из полимерной основы, их разделения между собой вследствие их одинаковой растворимости в средах, используемых в анализе. Перед проведением испытания на подлинность проводили пробоподготовку путем приготовления водного раствора пленок.

Идентификацию кальция хлорида проводили двумя реакциями: на катион кальция и на хлорид-ион. Для доказательства катиона кальция использовали микрокристаллоскопическую реакцию с разбавленной серной кислотой. Хлорид-ионы подтверждали реакцией осаждения раствором серебра нитрата в присутствии азотной кислоты. Идентификацию калия фосфата двузамещенного проводили реакциями на катион калия и фосфат-ион. Катионы калия подтверждали реакцией с раствором натрия гексанитрокобальтата в среде разведенной уксусной кислоты. Фосфат-ионы определяли реакцией с раствором аммония молибдата и раствором олова хлорида в среде 50% серной кислоты. Идентификацию натрия фторида проводили двумя реакциями на катион натрия и фторид-ион. Для катиона натрия использовали микрокристаллоскопическую реакцию с раствором пикриновой кислоты. Фторид-ионы подтверждали реакцией с циркон-ализариновым комплексом [1, 5, 6].

Количественное определение кальция хлорида проводили методом обратного комплексонометрического титрования. Высокая концентрация фосфат-ионов не позволила провести прямое титрование, вследствие образования в щелочной среде кальция фосфата, поэтому к анализируемому раствору добавляли точный объем раствора натрия эдетата и создавали щелочную среду аммиачным буферным раствором. Количественное определение калия фосфата двузамещенного и натрия фторида проводили методом фотоэлектроколориметрии. Расчеты проводили по раствору рабочего стандартного образца [1, 5, 6, 7].

Определение показателя «средняя масса» у пленок проводили в соответствии с требованиями, предъявляемыми к другим дозируемым лекарственным формам. Средняя масса пленок влияет на точность дозирования, поэтому её определяли путем взвешивания образцов пленок на аналитических весах. Норма колебаний в массе отдельных доз – $\pm 10\%$, что соответствует требованиям фармакопеи [4].

Толщина плёнки лекарственной определяет степень адгезии и равномерный контакт лекарственных средств с твердыми тканями зуба. Определение проводили в средней пробе с помощью микрометра марки КМС-25, толщина не должна превышать 0,5 мм [4].

Определение показателя «Растворение» обуславливается тем, что растворимость пленок служит одним из критериев функциональной пригодности, характеризует их способность полностью рассасываться в биожидкостях организма. Время растворения определяли путем растворения образца пленок в воде очищенной при комнатной температуре и периодическом встряхивании, секундомером измеряли время до полного растворения пленки [4].

Определение pH водного раствора пленок проводили методом потенциометрии. Значение pH водного

раствора пленок должно находиться в пределах от 6,8 до 8,5, что соответствует оптимальному значению pH слюнной жидкости [2, 3].

Потеря в массе при высушивании является критерием стабильности и микробиологической чистоты пленок при хранении, потерю в массе при высушивании определяли методом высушивания до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре 100–105°С [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Стандартизацию пленок для лечения кариеса эмали проводили по показателям подлинности и количественного содержания лекарственных средств (кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного, натрия фторида), технологическим параметрам (средняя масса, толщина, время растворения, pH водного раствора пленок, потеря в массе при высушивании) и микробиологической чистоте. К методикам анализа, используемым для стандартизации, предъявлялись такие требования, как простота, селективность, высокая точность и объективность.

Соответствие этим требованиям позволило осуществлять стандартизацию пленок для лечения кариеса эмали как в момент изготовления, так и в процессе хранения.

В работе использовались химические и инструментальные методы, модифицированные с учетом специфики лекарственной формы. Активными компонентами пленок являются неорганические соли. Идентификацию и количественное определение основных компонентов пленок проводили как фармакопейными, так и не фармакопейными методиками с использованием реакций, характерных для катионов и анионов, входящих в состав пленок. В результате проведенных исследований все 3 серии пленок для лечения кариеса эмали прошли испытание на подлинность. Каждый катион и анион обнаружен в свободном состоянии. Количественное содержание действующих компонентов соответствует допустимым отклонениям в содержании лекарственных средств в зависимости от дозировки: до 0,0001 г $\pm 20\%$; до 0,001 г $\pm 15\%$; до 0,01 г $\pm 10\%$ [4]. Результаты количественного определения лекарственных средств в пленках представлены в табл. 1.

Из результатов, приведенных в табл. 1, видно, что содержание всех лекарственных средств укладывается в норму допустимых отклонений. Полученные результаты подтверждают отсутствие химического взаимодействия компонентов пленок между собой.

Результаты определения технологических параметров пленок для лечения кариеса эмали представлены в табл. 2.

Таблица 1

Результаты количественного определения лекарственных средств в пленках для лечения кариеса эмали (пленка 1×2 см) ($n = 5$)

Действующие вещества	Серия	Метрологическая характеристика			
		$\bar{X}$, г	S , г	ϵ , %	$\bar{\epsilon}$, %
Калия фосфат двузамещенный	01	0,0062	0,000058	2,6	1,06
	02	0,0070		2,29	
	03	0,0073		2,19	
Кальция хлорид	01	0,00467	0,000035	2,08	0,93
	02	0,00469		2,07	
	03	0,00460		2,12	
Натрия фторид	01	0,000100	0,0000004	1,11	0,50
	02	0,000105		1,06	
	03	0,000097		1,14	

Таблица 2

Результаты определения технологических параметров пленок ($n = 5$)

Серия	pH	Толщина, мм	Средняя масса, г	Время растворения, мин	Потеря в массе при высушивании, %
1	7,18 ± 0,05	0,212 ± 0,007	0,056 ± 0,006	30 ± 0,02	7,26 ± 0,3
2	7,24 ± 0,05	0,205 ± 0,007	0,058 ± 0,006	29 ± 0,02	7,28 ± 0,3
3	7,15 ± 0,05	0,197 ± 0,007	0,057 ± 0,006	30 ± 0,02	7,90 ± 0,3

Испытание пленок на микробиологическую чистоту показало, что все образцы пленок содержат не более 10^2 аэробных бактерий

в 1 г (мл), что соответствует категории 2 при отсутствии *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (табл. 3) [6].

Таблица 3

Результаты определения микробиологической чистоты пленок ($n = 5$)

Серия	Общее число аэробных бактерий в 1 г	Общее число дрожжевых и плесневых грибов в 1 г	Наличие бактерий группы <i>E.coli</i> (среда № 3)	Наличие <i>St.aureus</i> и <i>Ps.aerug.</i> (среда № 8)
Требования НД	В сумме не более 10^2	—	—	—
1	56	—	—	—
2	40	—	—	—
3	60	—	—	—

Таким образом, методики, апробированные на трех лабораторных сериях пленок, показали хорошо воспроизводимые результаты и могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию, регламентирующую технологию и контроль качества пленок для лечения кариеса эмали.

Изучение стабильности пленок осуществляли спустя 6, 12, 18, 24 и 27 месяцев хранения (табл. 4). Пленки хранили при температуре не выше 20°C в защищенном от света месте, при относительной влажности воздуха не более 60% в термосвариваемых полиэтиленовых пакетах.

Таблица 4

Результаты изучения стабильности пленок для лечения кариеса эмали в процессе хранения ($n = 5$)

Показатели качества	0 месяцев	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	27 месяцев
1	2	3	4	5	6	7
Подлинность	+	+	+	+	+	+
Количественное содержание CaCl_2 , г	0,00469 ± 0,0007	00469 ± 0,0007	00467 ± 0,0007	00467 ± 0,0007	00460 ± 0,0007	00460 ± 0,0007

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
Количественное содержание K_2PO_4 , г	0,0070±0,0013	0,0070±0,0013	0,0069±0,0013	0,0070±0,0013	0,0070±0,0013	0,0062±0,0013
Количественное содержание NaF, г	0,0001±0,00002	0,0001±0,00002	0,0001±0,00002	0,0001±0,00002	0,0001±0,00002	0,0001±0,00002
Средняя масса, г	0,056±0,006	0,056±0,006	0,056±0,006	0,056±0,006	0,056±0,006	0,056±0,006
pH	7,18±0,05	7,19±0,05	7,19±0,05	7,18±0,05	7,19±0,05	7,19±0,05
Потеря в массе при высушивании, %	7,26±0,3	7,9±0,3	7,9±0,3	8,2±0,3	8,3±0,3	8,3±0,3
Время растворения, мин	30±0,02	30±0,02	30±0,02	30±0,02	30±0,02	30±0,02
Толщина, мм	0,212±0,007	0,212±0,007	0,212±0,007	0,212±0,007	0,212±0,007	0,212±0,007
Микробиологическая чистота (общее число аэробных бактерий)	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

В результате проведенных исследований установлены нормы качества пленок для лечения кариеса эмали по показателям подлинности, количественного содержания лекарственных средств, технологическим параметрам, микробиологической чистоте. Установленные показатели свидетельствуют об удовлетворительном качестве исследуемых пленок и могут являться критериями оценки их доброкачественности при постадийном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта. Полученные данные включены в Методические рекомендации по изготовлению и контролю качества пленок для лечения эмали в условиях аптечных организаций. Проведено изучение стабильности пленок в условиях естественного хранения и определен срок годности в течение 2 лет и 3 месяцев. Изменение исследуемых параметров находится в пределах норм. Полученные пленки могут быть рекомендованы для индивидуального и врачебного применения при высокой интенсивности кариеса, наличии общих и местных кариесогенных факторов, присутствии на зубах очагов деминерализации эмали, гиперестезии зубов.

Список литературы

1. Березина Е.С., Голованенко А.Л. Разработка методик качественного и количественного определения фторидов в геле реминерализующего действия // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6.
2. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород, 2001 – С. 304.
3. Голованенко А.Л. Березина Е.С., Павлова Г.А. Разработка состава и технологии геля для реминерализации эмали // Сандеровские чтения, посвящ. памяти выдающ. отечеств. ученого в области технологии лекарств Ю.К. Сандера: мат. Межд. науч. метод. конф. – СПб., 2012. – С. 75–77.
4. Голованенко А.Л., Смирнова М.М., Алексеева И.В., Блинова О.А. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2.

5. Государственная фармакопея СССР Вып. 1. Общие методы анализа. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – С. 113–115, 161, 164, 165, 187.

6. Государственная Фармакопея Российской Федерации, Ч.1, науч. центр экспертизы средств мед. применения. – М., 2008.

References

1. Berezina E.S., Golovanenko A.L. Modern problems of science and education, 2012, no. 6.
2. Boroovsky E.V., Leontiev V.K. *Biologiya polosti rta* [Biology of the oral cavity]. N. Novgorod, Publ. NSMA, 2001. 304 p.
3. Golovanenko A.L. Berezina E.S., Pavlova G.A. *Razrabotka sostava i tehnologii gelya dlja remineralizacii jemali (po materialam nauchno-metodicheskoy konferencii, posvjashhennoj pamjati vydajushhegosja otechestvennogo uchenogo v oblasti tehnologii lekarstv Ju.K. Sanderaj)*. [Development of structure and technology of gel for enamel remineralization. Shenderovskii readings dedicated to memory of outstanding Russian scientist in the field of technology of medicines YA.K. Sander: Materials of the international scientific methodological Conference]. St. Petersburg, 2012. 75–77 p.
4. Golovanenko A.L., Smirnova M.M., Alekseeva I.V. Modern problems of science and education, 2012, no. 2.
5. The state Pharmacopoeia of the USSR, release 1. General methods of analysis, 11 Publ., suppl. [Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR Vypusk 1. Obshhie metody analiza, 11 izdanie, dopolnennoe], Moscow, 1987. pp. 113–115, 161, 164, 165, 187.
6. The state Pharmacopoeia of the Russian Federation, Part 1, scientific center of medical products [Gosudarstvennaja Farmakopeja Rossijskoj Federacii, Chast 1, nauchnyj centr jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya], M., 2008.

Рецензенты:

Белоногова В.Д., д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь;

Молохова Е.И., д.фарм.н., профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.