

УДК 615.2:616-001.4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.35.21.002>

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПОЛИКОМПОНЕНТНОГО ГЕЛЯ РЕПАРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Е.Б. Никифорова, канд. фарм. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, elenanik94@mail.ru

К.И. Мелконян, канд. мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Kimelkonian@gmail.ru

Д.В. Веселова, канд. фарм. наук, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, d_veselova@mail.ru

А.Г. Нечаева, ординатор кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, anna.ovsyunikova@gmail.com

Я.А. Козмай, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, yana.yutskevich@gmail.com

Т.В. Русинова, научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, rusinova.tv@mail.ru

Разработка лекарственных препаратов для лечения ран представляет собой актуальную теоретическую и прикладную задачу, в связи с чем обоснованна целесообразность разработки состава и технологии поликомпонентного репаративного действия на основе биополимеров дермы и комплекса биологически активных веществ кукурузы столбиков с рыльцами. Проведенные исследования позволили предложить оптимальный состав и технологию получения поликомпонентного геля. Целью настоящего исследования являлось определение критериев и методик контроля показателей качества поликомпонентного геля репаративного действия. В качестве критериев качества поликомпонентного геля изучены показатели «описание», рН, «микробиологическая чистота», «подлинность» и «количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид».

Ключевые слова: поликомпонентный гель, репаративное действие, оценка качества, сумма флавоноидов, дифференциальная спектрофотометрия

Отечественный фармацевтический рынок по-прежнему испытывает недостаток в лекарственных препаратах репаративного действия, что определяет исследования по их созданию как актуальную теоретическую и прикладную задачу. В этой связи обоснованна целесообразность разработки состава и технологии поликомпонентного геля с прогнозируемым положительным влиянием на процессы заживления ран на основе биополимеров дермы и комплекса биологически активных веществ (БАВ) кукурузы столбиков с рыльцами (КСР). Комплекс проведенных технологических исследований позволил предложить оптимальный состав и технологию получения

поликомпонентного геля [1]. На следующем необходимом этапе фармацевтической разработки предстояло решить вопросы оценки качества предложенного состава поликомпонентного геля.

Цель настоящего исследования – определение критериев и методик контроля показателей качества поликомпонентного геля репаративного действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись экспериментальные образцы поликомпонентного геля. Образцы получали посредством введения густого экстракта КСР в коллагеновую основу, приготовленную путем щелочного гидролиза биополимеров свиной дермы [1].

Оценку качества поликомпонентного геля проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази» Государственной фармакопеи IV издания по следующим критериям: «описание», pH, «микробиологическая чистота», «подлинность» и «количественное содержание действующих веществ» [2]. Показатель «описание» оценивали органолептически. Определение pH геля проводили потенциометрически с помощью pH-метра (Mettler Toledo, США) согласно ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия» непосредственно в пробе геля. Микробиологическую чистоту геля изучали чашечным агаровым методом в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.15. При выборе метода контроля подлинности и количественного определения действующих веществ руководствовались принципом сквозной стандартизации, согласно которому установление содержания одной и той же группы БАВ в исходном сырье и получаемых из него препаратах должно проводиться с использованием одного и того же метода [3]. Согласно требованиям ФС.2.5.0079.18, лекарственное растительное сырье КСР

контролируют по количественному содержанию суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-гликозид. В этой связи оценку качества поликомпонентного геля по показателям подлинности и количественного содержания действующих веществ проводили аналогичным образом. Присутствие и количественное определение флавоноидов КСР в разработанном геле устанавливали спектрофотометрически на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония).

В работе использовались следующие реактивы: кислота хлористоводородная (х.ч., ООО «Сигматек»), кислота уксусная (99–100%, CAS 64-19-7, Sigma), алюминия хлорид (99,99%, CAS 7446-70-0, Sigma), спирт этиловый 95% (ФС.2.1.0036.15), вода очищенная (ФС.2.2.0020.18); стандартный образец (СО) лютеолин-7-гликозида (CAS 5373-11-5).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением стандартных компьютерных программ Microsoft Excel в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XIV изд. (ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью установления показателей и норм качества в лабораторных условиях было получено пять серий поликомпонентного геля.

По показателю «описание» гель представлял собой однородную массу светло-коричневого цвета с приятным фруктовым запахом, не содержащую посторонних примесей.

Результаты определения pH поликомпонентного геля позволили установить, что водородный показатель экспериментальных образцов составил $7,6 \pm 0,15$. Выявленное значение pH изучаемого геля, по данным научной литературы, согласуется с существующими представлениями об оптимальности

нейтральных или слабощелочных величин водородного показателя для достижения максимальной активности щелочной фосфатазы и коллагеназы во второй фазе раневого процесса – фазе заживления раны [4].

Изучение микробиологической чистоты поликомпонентного геля показало, что общее суммарное число аэробных бактерий и грибов не превышало 10^2 КОЕ в 1 г свежеприготовленных экспериментальных образцов при отсутствии *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, что соответствовало требованиям, предъявляемым к препаратам категории 2.

С целью проведения спектрофотометрических исследований поликомпонентного геля осуществляли сравнительную оценку дифференциальных спектров поглощения СО лютеолин-7-гликозида и спиртового извлечения из поликомпонентного геля, который выявил совпадение их спектральных характеристик, а именно – расположения максимумов поглощения в области длины волны 400 ± 2 нм. При этом следует отметить, что изучение спектральных характеристик основы поликомпонентного геля показало отсутствие у нее оптического поглощения в аналогичных условиях испытания (рис. 1).

С целью количественного определения содержания суммы флавоноидов 1,0 г (точная навеска) поликомпонентного геля помещали в колбу объемом 50 мл, трехкратно интенсивно взбалтывая содержимое колбы, обрабатывали равными порциями 60% этилового спирта. Все полученные извлечения объединяли, фильтровали с помощью бумажного складчатого фильтра в мерную колбу вместимостью 50 мл, затем доводили 60% этиловым спиртом до метки и использовали для проведения спектрофотометрических исследований.

Содержание суммы флавоноидов (X) в пересчете на лютеолин-7-гликозид в поликомпонентном геле (в %) вычисляли по формуле:

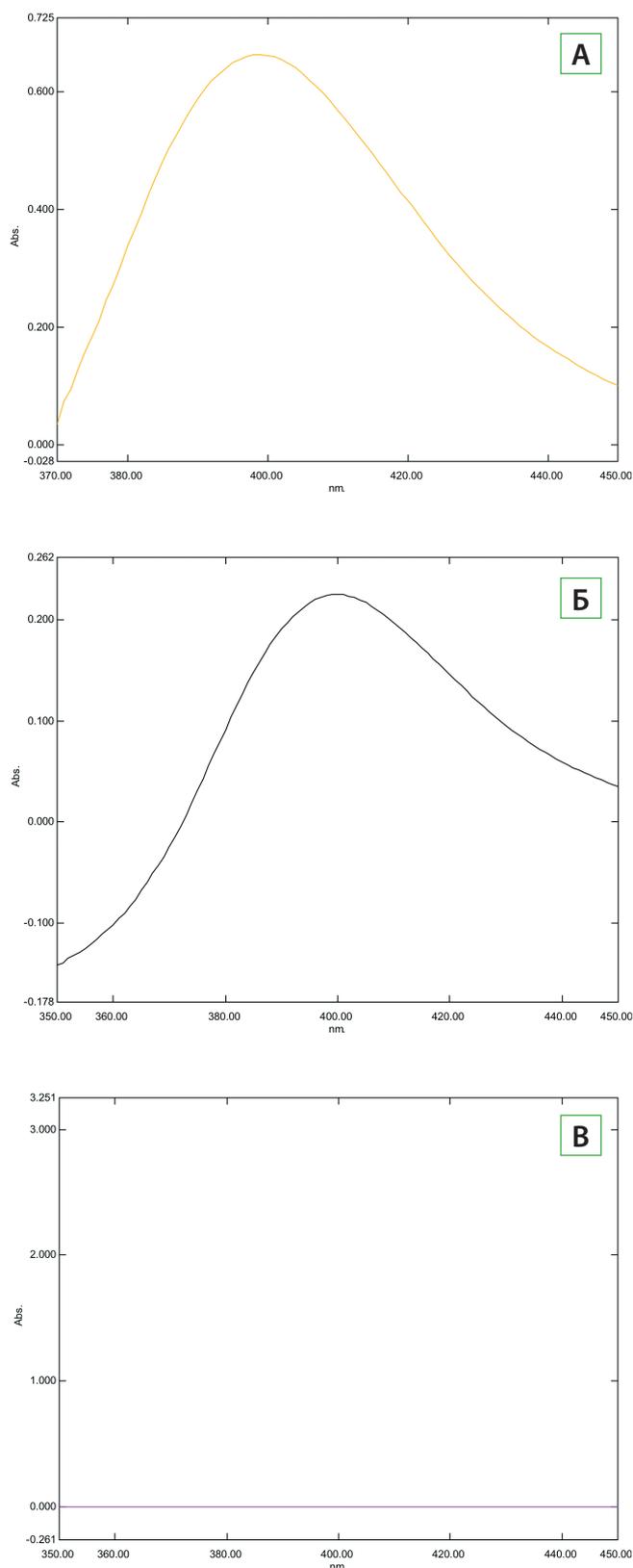


РИСУНОК 1. Дифференциальные спектры поглощения комплекса с алюминия хлоридом в кислой среде (А – СО лютеолин-7-гликозида с; Б – спиртового извлечения из поликомпонентного геля; В – основы поликомпонентного геля)

Таблица 1

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ
ПОЛИКОМПОНЕНТНОГО ГЕЛЯ**

№ образца	Содержание суммы флавоноидов, %	Метрологические характеристики
1	0,033	$\bar{X} = 0,0332$ $S = 0,00084$ $S_x = 0,00038$ $\Delta x = 0,00047$ $\varepsilon = 1,42\%$ $P = 95\%$ $t (P,f) = 2,78$
2	0,032	
3	0,034	
4	0,034	
5	0,033	

$$X = \frac{A \cdot 50 \cdot 25 \cdot a_0 \cdot 2}{A_0 \cdot a \cdot 1 \cdot 100 \cdot 50} = \frac{A \cdot a_0}{A_0 \cdot a \cdot 2}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; A₀ – оптическая плотность раствора стандартного образца лютеолин-7-гликозида; a – навеска поликомпонентного геля, г; a₀ – масса стандартного образца лютеолин-7-гликозида, г.

Результаты количественного определения суммы флавоноидов поликомпонентного геля представлены в табл. 1.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что ошибка спектрофотометрического определения количественного содержания суммы флавоноидов в составе поликомпонентного геля с доверительной вероятностью 95% составила ±1,42%.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате проведенных исследований изучены и предложены критерии качества поликомпонентного геля репаративного действия. По показателю «описание» поликомпонентный гель представляет собой однородную массу светло-коричневого цвета с приятным фруктовым запахом без посторонних примесей. Установлено,

что поликомпонентный гель характеризуется слабощелочным значением pH (7,6±0,15), что создает оптимальные условия для протекания фазы заживления раневого процесса. Показано, что использование метода дифференциальной спектрофотометрии позволяет статистически значимо проводить качественную и количественную оценку содержания флавоноидов в составе поликомпонентного геля.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта №Н-21.1/28.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Фармацевтические исследования по разработке геля репаративного действия с густым экстрактом кукурузы столбиков с рыльцами / Е.Б. Никифорова, Д.В. Веселова, А.Г. Нечаева и др. // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: Сборник трудов 8-й Международной научно-методической конференции, Воронеж, 31 марта – 2 апреля 2022 года / Под общей редакцией*

- А.С. Беленовой, А.А. Гудковой. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2022. – С. 383–388.
2. Государственная фармакопея РФ XIV издания [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru>.
 3. Марахова А.И. Применение принципа сквозной стандартизации в анализе флавоноидов травы пустырника и препаратов на его основе / А.И. Марахова, А.А. Сорокина, Я.М. Станишевский // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 1(14). – С. 150–154.
 4. Морозов А.М., Армасов А.Р., Сергеев А.Н., Жуков С.В. Соболев Е.А., Муравлянцева М.М., Беляк М.А. Влияние рН на динамику течения раневого процесса в послеоперационном периоде / А.М. Морозов, А.Р. Армасов, А.Н. Сергеев и др. // Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация. Врач и здоровье. 2021. – № 2(50). – С. 87–91. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.2.CLIN.9>

TOPICAL QUESTIONS OF QUALITY ASSESSMENT OF A POLYCOMPONENT REPARATIVE GEL

E.B. Nikiforova, K.I. Melkonyan, D.V. Veselova, A.G. Nechaeva, Ya.A. Kozmay, T.V. Rusinova
Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Krasnodar, Russia

The development of drugs for the treatment of wounds is an urgent theoretical and applied problem, in connection with which the expediency of developing the composition and technology of a multicomponent reparative action based on dermal biopolymers and a complex of biologically active substances of corn silk is substantiated. The studies carried out made it possible to propose the optimal composition and technology for obtaining a polycomponent gel. The purpose of this study was to determine the criteria and methods for monitoring the quality indicators of a multicomponent reparative gel. As criteria for the quality of a multicomponent gel, the indicators "description", pH, "microbiological purity", "authenticity" and "quantitative content of the sum of flavonoids in terms of luteolin-7-glycoside" were studied.

Keywords: polycomponent gel, reparative effect, quality assessment, sum of flavonoids, differential spectrophotometry