

В.В. Руденко¹, С.В. Бірюкова²**ОБҐРУНТУВАННЯ СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ МЕТРОНИДАЗОЛУ ТА КЛОТРИМАЗОЛУ ДО СКЛАДУ МАЗІ З ЕМУЛЬСІЙНОЮ ОСНОВОЮ**¹Українська військово-медична академія,²Харківська медична академія післядипломної освіти**Ключові слова:** активний фармацевтичний інгредієнт, метронідазол, клотримазол, суспензія, емульсія.

Обґрунтовано оптимальний спосіб введення активних фармацевтичних інгредієнтів – метронідазолу та клотримазолу – до складу емульсійної основи у вигляді суспензії з олією вазеліновою.

Обоснование способа введения метронидазола и клотримазола в состав мази с эмульсионной основой

В.В. Руденко, С.В. Бірюкова

Обоснован оптимальный способ введения активных фармацевтических ингредиентов – метронидазола и клотримазола – в состав эмульсионной основы в виде суспензии с вазелиновым маслом.

Ключевые слова: активный фармацевтический ингредиент, метронидазол, клотримазол, суспензия, эмульсия.**Method of the Metronidazole and Clotrimazole administration in the content of the emulsion basis**

V.V. Rudenko, S.V. Biryukova

Proved optimum method of administration of active pharmaceutical ingredients – metronidazole and clotrimazole – in the emulsion base of ointment as a suspension with vaseline oil.

Key words: active pharmaceutical ingredient, Metronidazol, Clotrimazol, suspension, emulsion.

Способи та методи хірургічного лікування і медикаментозної терапії гнійної рани можна розглядати лише як складові компоненти комплексного лікування зазначених ушкоджень. Однак у більшості випадків лише адекватне оперативне лікування може забезпечити необхідні передумови для оптимального перебігу лікування загоєної рани – усунення гнійного вогнища та створення нормальних умов для відтоку ранового ексудату [1,3].

У кожній із цих фаз можливий розвиток ранової інфекції. Термін «ранова інфекція» – збірне поняття, що включає різноманітні прояви інфекційного процесу, які виникають внаслідок механічного або трофічного пошкодження покривних тканин. На шляху бактерій, що потрапляють у покривні тканини, знаходиться декілька бар'єрів: роговий шар, місцевий температурний градієнт на межі «покривна тканина – зовнішнє середовище», місцеві механізми імунного захисту, а також фізіологічний рівень рН і фізіологічні рідини, що виділяються залозами [4]. Рана нівелює практично всі захисні бар'єри, створюючи «вхідні ворота» для мікроорганізмів [2,5,6]. Бактерійне забруднення рани може відбутись на різних етапах, тому розрізняють первинне бактерійне забруднення, коли мікроби потрапляють у рану безпосередньо у момент травмування, і вторинне, пов'язане з порушенням правил асептики при різних маніпуляціях (перев'язки, заміна дренажів тощо).

З огляду на наведене, актуальною проблемою є створення м'якої лікарської форми для місцевого застосування, що містить антимікробний і протигрибковий компоненти.

МЕТА РОБОТИ

Розробка мазі для лікування хірургічних ран у II фазі ранового процесу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вибір активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) виконано відповідно до поставленої мети.

Антимікробну активність лікарських речовин визначали методом дифузії в агар на густому поживному середовищі шляхом порівняння розмірів зон пригнічення росту тест-мікроорганізмів. Як поживне середовище використовували рідке соєво-казеїнове («MERCK», Німеччина); соєво-казеїновий агар («Biomerieux», Франція); агар Сабуро – 4% з глюкозою («MERCK», Німеччина); агар для антибіотиків №1 («MERCK», Німеччина); поживний агар (ДП «Експериментальний завод медпрепаратів ІБОНХ НАНУ», Україна); буфер натрієво-хлоридно-пептонний рН 7,0 (ДП «Експериментальний завод медпрепаратів ІБОНХ НАНУ», Україна).

Як тест-культури використовували музейні штами грибів: *Candida utilis* ЛИА 01; *Candida albicans* ATCC 885-653, *Candida albicans* ATCC 10231; бактерії: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

Таблиця 1

Перевірка властивостей тест-культур

Назва	Колекція	Властивості			
		відповідають	відповідають	відповідають	відповідають
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538	відповідають	відповідають	відповідають	відповідають
<i>Candida albicans</i>	ATCC 885-653	відповідають	відповідають	відповідають	відповідають
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	відповідають	відповідають	відповідають	відповідають



Результати перевірки властивостей тест-культур (стерильність, ростові властивості) наведено в *таблиці 1*.

Визначали оптичну густину суспензії мікроорганізмів при 550 нм за допомогою денситометра «Densimat» в одиницях Мак Фарланда, перераховуючи отримані показники за *таблицею 2*, для визначення концентрації бактеріальної суспензії в КУО/мл.

Таблиця 2

Відповідність оптичної густини в одиницях Мак Фарланда концентрації бактерій

Стандарт Мак Фарланда (цифрове значення на екрані приладу)	Бактеріальна концентрація суспензії мікроорганізмів, КУО×10 ⁹ /мл	Оптична густина при 550 нм
0,5	1,5	0,125
1,0	3,0	0,250
2,0	6,0	0,500
3,0	9,0	0,750
4,0	12,0	1,000
5,0	15,0	1,250
6,0	18,0	1,500
7,0	21,0	1,750

Антимікробна активність випробовуваних зразків оцінювали за такими критеріями: діаметр зони затримки росту мікроорганізму: <14–15 мм – стійкий штам; 15–18 мм – слабкочутливий штам; >18 мм – чутливий.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експеримент засвідчив: метронідазол нерозчинний ні в окремих компонентах основи мазі, ні в готовій мазевій основі, тому до складу основи їх вводили за типом суспензії.

Як рідину для суспензії використали допоміжні речовини основи, тобто метронідазол вводили до складу основи мазі у вигляді суспензії з пропіленгліколем (ПГ), олією вазеліновою, етанолом 96%.

Метронідазол до складу емульсійної основи вводили в концентрації 1%, що відповідає кількісному вмісту референтного препарату Метрогіл Дента.

Під час експерименту доведено, що мазь, в основу якої АФІ вводили у вигляді суспензії з етанолом 96%, виявила нестабільність у процесі зберігання. Частиці АФІ осаджувались, а в готовій мазі відзначали розшарування. Тому в подальших дослідженнях як рідину для отримання суспензій обрали ПГ і олію вазелінову, а також вивчали антимікробну активність препарату залежно від способу введення АФІ. При вимірюванні зон пригнічення росту тест-культур орієнтувались на зону повного пригнічення їхнього видимого росту.

Дослідження антимікробної активності експериментальних зразків щодо *Clostridium sporogenes* показали, що зразок мазі, в основу якого АФІ вводили у вигляді суспензії в олії вазеліновій, виявив більшу антимікробну активність (36,8±0,1 мм), ніж зразок, де метронідазол суспендовано в ПГ (32,3±0,1 мм). Тому для подальших досліджень для введення метронідазолу в основу мазі обрали олію вазелінову.

Зауважимо, що цей метод введення метронідазолу до складу основи забезпечує однорідність змішування, однорідність вмісту АФІ в одиниці дозованого лікарського засобу, а також термо- і колоїдну стабільність. Тобто, метронідазол до складу мазі доцільно вводити у вигляді суспензії в олії вазеліновій.

Отже, вивчення антимікробної активності зразків лікарських засобів залежно від способу введення АФІ засвідчило доцільність введення метронідазолу до складу мазі у вигляді суспензії з олією вазеліновою.

Після визначення раціонального способу введення метронідазолу до складу мазі, наступним етапом дослідження стало обґрунтування оптимальної концентрації метронідазолу у складі мазі (від 0,125% до 1%).

Результати досліджень із вивчення антимікробної активності мазі наведено в *таблицях 3 і 4*. При вимірюванні зон затримки росту тест-культур орієнтувались на зону повного пригнічення їхнього видимого росту.

При вивченні впливу основи на антимікробну активність опрацьованих зразків мазі (*табл. 3*) встановлено, що мазь плацебо антимікробної активності не виявляє.

Таблиця 3

Антимікробна активність мазі щодо *Clostridium sporogenes*

Лікарська форма	№ зразка	Концентрація, %	Діаметр зони пригнічення росту тест-культур (мм)
		Метронідазол	
Мазь	1	0,125	16,8 ± 0,5
	2	0,25	28,9 ± 0,4
	3	0,5	42,3 ± 0,3
	4	1	41,5 ± 0,4
Мазь-плацебо	5	–	відсутні зони
Препарат порівняння			
Метрогіл Дента	6	1	24,8 ± 0,3

Таблиця 4

Антимікробна активність мазі щодо до *Clostridium sporogenes*

№ зразка	Концентрація метронідазолу, %	Діаметр зони пригнічення росту тест-культур (мм)
1	0,5	42,2 ± 0,3
2	0,6	42,2 ± 0,1
3	0,7	42,1 ± 0,3
4	0,8	42,0 ± 0,2
5	0,9	42,0 ± 0,1
6	1	41,9 ± 0,4

Аналіз даних *таблиці 3* засвідчив, що при збільшенні концентрації метронідазолу від 0,125% до 0,5% спостерігається поступове посилення антимікробної активності модельних зразків від 16,8 до 41,5 мм. Подальше нарощування концентрації від 0,5% до 1% не призводить до значного збільшення зон пригнічення росту тест-культур навколо лунок від 41,4 до 42,3 мм. Отже, для встановлення оптимальної концентрації метронідазолу вивчали антимікробну активність модельних зразків мазі з концентрацією метронідазолу в межах від 0,5% до 1%. Крок збільшення концентрації – 0,1% (*табл. 4*).

Антимікробна активність модельних зразків

№ модельного зразка	Склад, %	Мікроорганізми/діаметр зон пригнічення росту тест-штамів (мм)		
		<i>S. utilis</i> (ЛИА 01)	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	<i>St. epidermidis</i> ATCC 12228
1	Метронідазол 0,5 Клотримазол 1 Основа до 100,0	30,17 ±1,67	13,27±1,15	9,43±0,65
2	Метронідазол 0,5 Клотримазол 0,8 Основа до 100,0	31,56±0,94	13,97±0,25	10,78±0,52
3	Метронідазол 0,5 Клотримазол 0,6 Основа до 100,0	28,57±0,53	11,35±0,32	9,15±0,12
4	Метронідазол 0,5 Клотримазол 0,4 Основа до 100,0	23,12±0,12	11,02±0,71	9,11±0,11
5	Метронідазол 0,5 Клотримазол 0,2 Основа до 100,0	22,32±0,52	11,02±0,72	9,07±0,22
6	Метронідазол 0,5 Клотримазол 0,1 Основа до 100,0	22,21±0,39	10,96±0,48	9,02±0,31
7	Клотримазол 1 Основа до 100,0	29,03±1,04	12,68±0,58	9,62±1,11

Враховуючі дані, наведені в таблиці 4, для мазі обрано концентрацію метронідазолу 0,5%

Виходячи з того, що мазь призначена для лікування хірургічних ран, наступний етап дослідження – вивчення антимікробної активності зразків залежно від концентрації клотримазолу.

Вивчали модельні зразки, що містять метронідазол у концентрації 1% та клотримазол із концентрацією від 0,1 до 1% (табл. 5). У модельних зразках і метронідазол, і клотримазол введено до складу основи у вигляді суспензії з олією вазеліновою.

Аналіз даних таблиці 5 засвідчив: найбільшу антимікробну активність виявляє мазь, що містить 0,5 метронідазолу, 0,8 клотримазолу та основи до 100,0.

ВИСНОВКИ

Отримані дані мікробіологічних досліджень дають змогу зробити висновок, що опрацьований модельний зразок мазі з вмістом 0,5% метронідазолу та 0,8% клотримазолу виявляє найбільшу антимікробну активність.

Відомості про авторів:

Руденко В.В., к. фарм. н., каф. військової фармації УВМА.

Бірюкова С.В., д. мед. н., професор каф. клінічної імунології та мікробіології ХМАПО

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Абаев Ю.К.* Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Абаев Ю.К. – М., 2006. – 325 с.
2. *Аксенов В.А.* О некоторых актуальных проблемах практики применения дезинфицирующих препаратов / В.А. Аксенов. – М, 2002. – 18 с.
3. *Белозер А.А.* Инфекционный контроль за внутрибольничными инфекциями в стационаре скорой медицинской помощи / Белозер А.А., Смирнов О.А., Петкова В.А. // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики внутрибольничных инфекций. – СПб., 2003. – С. 75–77.
4. *Девятков В.* Применение в хирургии электрохимически активированных водных растворов и лекарственных средств на их основе / В. Девятков // Врач. – 2000. – №5. – С. 30–31.
5. *Оганесян Е.А.* Эпидемиологический надзор за внутрибольничными инфекциями в Калужской области / Оганесян Е.А., Павлов С.И., Петкова В.А. // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики внутрибольничных инфекций. – СПб., 2003. – С. 61–63.
6. *Новикова Н.Ф.* Новые возможности лечения трофических язв, ран кожи и мягких тканей, пролежней и свищей / Новикова Н.Ф., Мордовцев В.Н., Паренькова Т.В. // Consilium provisorum. – 2001. – Т. 1, №4. – С. 30.

Поступила в редакцию 23.04.2013 г.