

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009  
УДК 615.45: 616.31

## Розробка методик контролю якості препарату «Нафтатрин» та дослідження його стабільності в процесі зберігання

Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, С.А.Малиновська

Національний фармацевтичний університет, кафедра заводської технології ліків  
Харків, Україна

Розроблено та відпрацьовано методики контролю якості препарату «Нафтатрин» у вигляді стоматологічних лікувальних дисків. Досліджено стабільність препарату та встановлено термін придатності – 2 роки. Отримані результати прийнято за основу при розробці методів контролю якості на стоматологічний препарат «Нафтатрин».

**Ключові слова:** стоматологічні лікувальні диски, методики контролю якості, стабільність.

### ВСТУП

Якість лікарських засобів може бути гарантована тільки суворим контролем вихідного матеріалу та забезпеченням якісної системи контролю на всіх стадіях виробництва [2, 3]. Однією з вимог до готових лікарських засобів є стабільність в процесі зберігання.

Об'єктом наших досліджень було обрано препарат «Нафтатрин» у вигляді стоматологічних лікувальних дисків (СЛД), який використовується для лікування гіперестезії твердих тканин зубів, профілактики карієсу та для зне-

болювання зубів при їх підготовці під незнімні протези [1, 4, 5].

Стоматологічні диски є новою для України і країн СНД лікарською формою. Так як наведена лікарська форма не описана в ДФУ та фармакопеях USP, BP і DAB, тому при розробці проекту методик контролю якості за основу прийняті вимоги ГНД 42У-1-92 «Порядок розробки, узгодження і затвердження нормативно-технічної документації на лікарські засоби і лікарську рослинну сировину», загальні вимоги ДФУ, а також вимоги загальної статті на таблетки, що враховують специфіку даної лікарської форми [2, 3].

У зв'язку з вищенаведеним, розробка сучасних технологій, методів стандартизації та контролю СЛД залишається актуальною проблемою, що вимагає вирішення.

Метою нашої роботи стала розробка методик контролю якості препарату «Нафтатрин» у формі стоматологічних лікувальних дисків та дослідження його стабільності в процесі зберігання.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При проведенні досліджень нами були використані загальноприйняті стандартні, описані в літературі методи та прилади, які дозволяють

ТАБЛИЦЯ 1

#### Мікробіологічна контамінація досліджуваних зразків стоматологічних лікувальних дисків «Нафтатрин»

Найменування	Загальна кількість у 1 г препарату		Наявність бактерій род. Enterobacteriaceae, Ps. aeruginosa і Staph. aureus
	бактерій	грибів	
Норми	не більше 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно)		не допускаються
СЛД	30	10	немає

Примітка: кількість вимірювань n=5, p=95%.

об'єктивно оцінити якість готового продукту, базуючись на отриманих статистично оброблених результатах.

У проект методів контролю на препарат включені розділи: «Опис», «Однорідність маси», «Середня маса диска», «Ідентифікація», «Кількісне визначення», «Мікробіологічна чистота», «Упаковка», «Маркування», «Термін придатності».

Оцінку зовнішнього вигляду проводили за органолептичними показниками: однорідність забарвлення диска, його форма та розміри. Однорідність забарвлення та форму диска визначали візуально при спостереженні на білому фоні при денному освітленні.

Розміри стоматологічних дисків повинні відповідати розмірам абразивних каменів, що застосовуються при роботі на бормашинах у

стоматології. Визначення розміру диска проводили за допомогою штангельциркулю.

У даному препараті однорідність маси та середню масу диска визначали відповідно до вимог ДФУ [2, 3]. Середня маса СЛД повинна бути в межах  $\pm 15\%$  від номінальної маси 0,5 г. Відповідно до вимог загальної статті ДФУ «Таблетки», такі ж межі передбачаються для таблеток, вкритих оболонками, отриманих методом нарощування. Для пресованих таблеток допускаються відхилення  $\pm 5\%$ . Стоматологічні диски не є аналогами пресованих таблеток, оскільки вони виливаються у формах. Їх можна було б порівняти по цьому показнику із супозиторіями для дітей масою 0,5-1,5 г, для яких передбачені коливання в масі  $\pm 5\%$  [2, 3], але вони мають більш складну форму. У них є отвір у центрі, що запобігає одержанню од-

ТАБЛИЦЯ 2

**Результати вивчення стабільності СЛД «Нафатрин» у процесі зберігання при температурі 15,0-25,0°C**

Найменування показників	Вид упаковки	Термін зберігання, міс.				
		Поч.	6	12	18	24
Зовнішній вигляд	к/ч упаковка	СЛД твердої консистенції, від білого до світло-коричневого кольору, без запаху, без сколів та вкраплень.				
	скляні банки					
Ідентифікація натрію фториду	к/ч упаковка	До надосадної рідини додають розчин амонію роданіду і розчин заліза окисного хлориду; з'являється кроваво-червоне забарвлення, яке зникає від 3 мл отриманої надосадної рідини (фториди). Дає характерну реакцію Б на натрій.				
	скляні банки					
Ідентифікація тримекаїну	к/ч упаковка	До надосадної рідини додають розчин кислоти хлороводневої, розчину тропеоліну 00 та хлороформу, збовтують і дають відстоятися до розділення шарів; нижній (хлороформний) шар зафарбовується в жовтий колір (тримекаїн).				
	скляні банки					
Середня маса, г	к/ч упаковка	0,51±0,05	0,52±0,04	0,52±0,05	0,51±0,06	0,51±0,05
	скляні банки	0,52±0,04	0,53±0,04	0,52±0,05	0,52±0,06	0,53±0,03
Кількісний вміст натрію фториду, г	к/ч упаковка	0,1130±0,0003	0,1141±0,0004	0,1139±0,0003	0,1125±0,0005	0,1120±0,0003
	скляні банки	0,1139±0,0005	0,1143±0,0003	0,1140±0,0005	0,1135±0,0005	0,1125±0,0005
Кількісний вміст тримекаїну, г	к/ч упаковка	0,01187±0,00031	0,01176±0,00034	0,01179±0,00027	0,01168±0,00032	0,01172±0,00032
	скляні банки	0,01181±0,00031	0,01179±0,00036	0,01177±0,00032	0,01183±0,00031	0,01176±0,00033
Мікробіологічна чистота	к/ч упаковка	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
	скляні банки	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає

Примітка: кількість вимірювань n=5, p=95%.

ТАБЛИЦЯ 3

**Результати вивчення стабільності СЛД «Нафатрин» у процесі зберігання при температурі 8,0-15,0°C**

Найменування показників	Вид упаковки	Термін зберігання, міс.				
		Поч.	6	12	18	24
Зовнішній вигляд	к/ч упаковка	СЛД твердої консистенції, від білого до світло-коричневого кольору, без запаху, без сколів та вкраплень.				
	скляні банки					
Ідентифікація натрію фториду	к/ч упаковка	До надосадної рідини додають розчин амонію роданіду і розчин заліза окисного хлориду; з'являється кроваво-червоне забарвлення, яке зникає від 3 мл отриманої надосадної рідини (фториди). Дає характерну реакцію Б на натрій.				
	скляні банки					
Ідентифікація тримекаїну	к/ч упаковка	До надосадної рідини додають розчин кислоти хлороводневої, розчину тропеоліну 00 та хлороформу, збовтують і дають відстоятися до розділення шарів; нижній (хлороформний) шар зафарбовується в жовтий колір (тримекаїн).				
	скляні банки					
Середня маса, г	к/ч упаковка	0,52±0,04	0,51±0,06	0,51±0,05	0,52±0,04	0,52±0,05
	скляні банки	0,53±0,04	0,53±0,06	0,52±0,04	0,53±0,04	0,52±0,03
Кількісний вміст натрію фториду, г	к/ч упаковка	0,1139±0,0003	0,1130±0,0003	0,1120±0,0005	0,1135±0,0006	0,1140±0,0004
	скляні банки	0,1137±0,0004	0,1132±0,0002	0,1125±0,0005	0,1130±0,0005	0,1139±0,0003
Кількісний вміст тримекаїну, г	к/ч упаковка	0,01186±0,00029	0,01175±0,00028	0,01185±0,00028	0,01172±0,00033	0,01173±0,00034
	скляні банки	0,01183±0,00033	0,01177±0,00032	0,01175±0,00030	0,01182±0,00032	0,01173±0,00033
Мікробіологічна чистота	к/ч упаковка	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
	скляні банки	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає

Примітка: кількість вимірювань n=5, p=95%.

норідного по масі препарату. Крім того, стоматологічні диски не є дозованою лікарською формою. Кожному хворому втирається тільки його частина і розміри цієї частини пов'язані зі ступенем ушкодження зубів. Тому показник «Однорідність маси» характеризує тільки вміст препарату в упаковці. Враховуючи проведені дослідження, однорідність маси  $\pm 15\%$  для СЛД є допустимою.

Діючими речовинами препарату є натрію фторид і тримекаїн, на які проводиться ідентифікація та їх кількісне визначення.

Випробування на мікробіологічну чистоту проводять відповідно до вимог ДФУ [2, 3]. В умовах проведення випробування препарат виявляє протимікробну дію.

Стабільність препарату «Нафатрин» вивчали у процесі зберігання при двох температурних режимах: 15,0-25,0°C та 8,0-15,0°C у герметично закритій тарі (контурній чарунковій упаковці та скляних банках) протягом 2 років.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після відпрацювання технологічних режимів виробництва СЛД нами проводились дослідження з оцінки якості препарату. При цьому вивчались органолептичні, фізичні, фізико-хімічні, хімічні та мікробіологічні характеристики дисків.

За зовнішнім виглядом препарат — диски від кремового до світло-коричневого кольору діаметром 15 мм, висотою 3,5 мм і з отвором 2 мм у центрі. Колір препарату обумовлений наявністю складових речовин.

Середня маса диска повинна бути в межах від 0,425 до 0,575 г, тобто в межах  $\pm 15\%$  від номінальної маси 0,5 г.

Результати мікробіологічних досліджень наведено у табл. 1.

Дані таблиці свідчать, що у зразках дисків відсутній ріст бактерій родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa і Staphylococcus aureus,

а загальна кількість мікроорганізмів у 1 г препарату лежить у межах визначених норм та відповідає вимогам ДФУ [2, 3, 6].

Для встановлення ідентифікації натрію фториду проведена фармакопейна реакція на натрій і реакція на фторид-іон (знебарвлення кроваво-червоного розчину заліза роданіду окисного в присутності фторид-іонів за рахунок утворення безбарвних комплексних іонів).

Для встановлення ідентифікації тримекаїну використана реакція утворення іонного асоціату з тропеоліном 00, що переходить у хлороформ і забарвлює його в жовтий колір.

Кількісний аналіз діючих речовин препарату «Нафтатрин» проводили методом неводного титрування.

З метою вивчення стабільності СЛД «Нафтатрин» у процесі зберігання та для експериментального визначення терміну їх придатності нами було виготовлено п'ять серій препарату у герметично закритій тарі (контурній чарунковій упаковці та скляних банках), які закладено на зберігання при двох температурних режимах: 15,0-25,0°C та 8,0-15,0°C впродовж 24 місяців. Через кожні 6 місяців перевіряли відповідність зразків вимогам проекту методик контролю якості на препарат. Результати досліджень наведено у табл. 2 і 3.

Наведені дані свідчать, що температура зберігання дисків суттєво не впливає на їх якість, але оптимальною температурою зберігання обрано 15,0-25,0°C, так як препарат не потребує особливих умов зберігання. СЛД по всім показникам відповідають вимогам, передбаченим в проекті методик контролю якості, як безпосередньо після приготування, так і після дворічного терміну зберігання у герметично закритій тарі.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено та відпрацьовано методики контролю якості препарату «Нафтатрин» у формі стоматологічних лікувальних дисків.

2. Досліджено стабільність препарату та встановлено його термін придатності — 2 роки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Деклараційний патент на винахід № 52115 А, Україна, МПК (2002) А61К6/02, 9/54. Фармацевтична композиція «Нафтатрин» у формі стоматологічних лікувальних дисків / Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, В.І.Гризодуб. Заявл. 25.02.2002. Опубл. 16.12.2002. Бюл. №12.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. — 2004. — 520 с.
4. Маслій Ю.С. Дослідження по створенню лікарських форм для ортопедичної та терапевтичної стоматології / Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, В.Д.Рибачук // Вісник фармації. — 2002. — Вип. 2 (30). — С. 24-25.
5. Маслій Ю.С. Підхід до питання знеболювання твердих тканин зубів / Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, В.І.Гризодуб // Вісник фармації. — 2007. — Вип. 4 (52). — С. 42-45.
6. Мікробіологічне дослідження стоматологічних лікувальних дисків «Нафтатрин» / Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, І.Л.Дикий, В.І.Гризодуб // Вісник фармації. — 2006. — Вип. 4 (48). — С. 27-30.

**Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, С.А.Малиновская.**  
*Разработка методик контроля качества препарата «Нафтатрин» и исследование его стабильности в процессе хранения. Харьков, Украина.*

**Ключевые слова:** стоматологические лечебные диски, методики контроля качества, стабильность.

*Разработаны и отработаны методики контроля качества препарата «Нафтатрин» в виде стоматологических лечебных дисков. Исследована стабильность препарата и установлен срок годности — 2 года. Полученные данные приняты за основу при разработке методов контроля качества на стоматологический препарат «Нафтатрин».*

**Yu.S.Masliy, I.A.Yegorov, S.A.Malinovskaya.**  
*The development of techniques quality control of the preparation «Naphtatrin» and research of its stability in the course of storage. Kharkiv, Ukraine.*

**Key words:** dental medicinal disks, techniques of quality control, stability.

*The techniques of quality of the preparation «Naphtatrin» in the form of dental medicinal disks (DMD) were developed and proved. The stability of the preparation was investigated and the use by date (2 years) was set. The obtained data were accepted as the basis for development of methods of quality control on the dental preparation «Naphtatrin».*

Надійшла до редакції 15.08.2009 р.