

# РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФОСФАТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНКАХ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

**Е.С. Березина**, канд. фарм. наук, **А.Л. Голованенко**, канд. фарм. наук,  
**И.В. Алексеева**, докт. фарм. наук, **Е.В. Третьякова**

Пермская государственная фармацевтическая академия, 614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2

\*E-mail: annagolovanenko@yandex.ru

Предложены методики качественного и количественного определения калия фосфата двузамещенного, одного из основных минеральных компонентов, входящих в состав пленок лекарственных реминерализующего действия.

**Ключевые слова:** реминерализующие средства, пленки лекарственные, калия фосфат двузамещенный, определение.

Реминерализующая терапия — одно из перспективных направлений профилактики кариеса зубов. Она основывается на использовании эффекта реминерализации для повышения резистентности зубных тканей и заключается в профессиональной обработке зубов специальными препаратами, нормализующими минеральный состав зубной эмали. В основе данной процедуры лежит свойство полупроницаемости эмали, которую можно насытить ионами кальция, фосфора, фтора и др. Таким образом можно устранить незначительные дефекты зубной эмали, вызванные процессом деминерализации. Кроме того, такие процедуры являются мощным профилактическим средством, позволяющим предотвратить поражение эмали, обусловленное вымыванием минеральных элементов из твердых тканей зубов [6].

Новое направление в реминерализующей терапии эмали — моделирование свойств слюны в реминерализующих средствах. Согласно результатам многочисленных исследований отечественных и зарубежных специалистов, ведущая роль в реминерализующей терапии принадлежит препаратам кальция (Ca), фосфора (P) и фтора (F), которые и должны составлять основу реминерализующих средств.

Состояние эмали зуба во многом определяется соотношением Ca/P как элементов, составляющих основу эмали зуба. Это соотношение непостоянно и может изменяться под воздействием ряда факторов. Для апатитов — кристаллов эмали зуба — молярное соотношение Ca/P составляет 1,67. Однако в настоящее время установлено, что соотношение этих компонентов мо-

жет изменяться как в сторону уменьшения (1,33), так и в сторону увеличения (2,0). При соотношении Ca/P 1,67 разрушение кристаллов происходит при выходе двух ионов  $Ca^{2+}$ , при соотношении Ca/P 2,0 гидроксипатит способен противостоять разрушению до замещения четырех  $Ca^{2+}$ , тогда как при соотношении Ca/P 1,33 его структура разрушается. По существующим представлениям, коэффициент Ca/P можно использовать для оценки состояния эмали зуба.

Фосфаты широко используются в качестве реминерализующих добавок в реминерализующих средствах. Добавление фосфатов приводит к насыщению слюны фосфором, что способствует повышению ее буферной емкости. Фосфаты также активно участвуют в обмене слюна—эмаль, включаясь в апатит. Наиболее часто применяются кальций-фосфатные соединения — водный и безводный дикальцийфосфат (дигидрат дикальцийфосфата носит название «Дикал»), глицерофосфат кальция (0,13%), натрийфосфатные препараты — динатрийфосфат, тетрапирофосфат натрия, алюминийаммонийные фосфаты. Выраженный кариеспрофилактический эффект оказывают фториды одновременно с кальцийфосфатными препаратами. Также эффективно действие комбинации фторид с каолином, с пирофосфатом кобальта и метафосфатом натрия, фосфорнокислым аммонием, с глицерофосфатами кальция и натрия, с ортофосфатами натрия и калия. Эффективными кариесстабилизирующими комплексами являются: фторид + кальция хлорид + динатрийфосфат, фторид + фторированное ПАВ + неорганический фосфат; фторид натрия + фторид стронция + метафосфорная кислота + соль силикатов магния и алюминия и др.

Создание таких препаратов наталкивается на серьезные технологические трудности, связанные с химической несовместимостью указанных ионов в одном растворе; они быстро взаимодействуют друг с другом и выпадают в осадок. Новым этапом в развитии профилактики, лечении заболеваний и повреждений стоматологического профиля является ис-

пользование оригинальной лекарственной формы (ЛФ) – пленок лекарственных.

Актуальность создания пленок лекарственных объясняется тем, что они обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными ЛФ: позволяют индивидуализировать лечение с учетом многих факторов, определяющих развитие патологического процесса и реализовать весь комплекс медико-биологических требований к аппликационным ЛФ [1].

Практическая значимость пленок лекарственных реминерализующего действия обусловлена тем, что выбор состава осуществлен с учетом основных требований реминерализующей терапии: перенасыщенность ионами кальция и фосфора, превалирование фосфатов над кальцием в соотношении 4:1, нейтральная реакция слюны [2]. Благодаря структурированным водным пространствам в пленках лекарственных обеспечивается защитный эффект относительно взаимодействия  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{HPO}_4^{2-}$ , что позволяет сохранить минерализующие компоненты в свободном активном состоянии, существенно повышая их проникновение в кристаллическую решетку эмали. Пленки перенасыщены ионами кальция и фосфата относительно их концентрации в слюне, что способствует усилению их минерализующего потенциала по сравнению с таковым здоровой слюны во много раз. Таким образом, пленки одной своей частью дублируют, а другой — усиливают минерализующие свойства здоровой среды полости рта.

Цель работы — разработка методик качественного и количественного определения двузамещенного фосфата калия в пленках реминерализующего действия.

#### Экспериментальная часть

Калия фосфат двузамещенный 3-водный представляет собой кристаллический порошок или кристаллы белого цвета, хорошо растворим в воде, сильно гигроскопичен.

Для доказательства подлинности используют реакции на катион калия и фосфат-ион [3]. Катион калия можно доказать фармакопейными реакциями осаждения винной кислотой в присутствии натрия ацетата и спирта, реакцией с гексанитро (III) кобальтом натрия в уксуснокислой среде, пирохимической реакцией. В литературе также описаны микрокристаллоскопические реакции на катион калия с пикриновой кислотой (образуются пластинки удлиненной формы) и тройным нитритом  $\text{Na}_2\text{Pb}[\text{Cu}(\text{NO}_2)_6]$  (образуются черные или коричневые кубические кристаллы) [3]. Для доказательства наличия фосфат-иона используют реакции осаждения магниальной смесью, аммония молибдатом в присутствии разведенной азотной кислоты, серебра нитратом в нейтральной среде. Описана реакция с молибдатом аммония в сернокислой среде и в присутствии олова (II) хлорида

как восстановителя, при этом образуется так называемый синий фосфат — молибдат аммония [5].

Для количественного определения субстанции калия фосфата двузамещенного 3-водного описаны ацидиметрический метод (титрант — 1 М хлористоводородная кислота, индикатор — метиловый оранжевый) и фотоэлектроколориметрический метод, основанный на способности калия фосфата двузамещенного 3-водного образовывать окрашенное соединение фосфат-молибдат аммония [5].

Для доказательства наличия калия фосфата двузамещенного в составе пленок лекарственных реминерализующего действия реакции и методы определения подобраны с учетом свойств сопутствующих компонентов, особенно кальция хлорида, содержащегося в большой концентрации. Кроме того, учтено, что компоненты рем-пленок могут реагировать между собой в водном растворе при щелочном значении pH среды. Поэтому предпочтение отдано методам и реакциям, протекающим в кислой среде.

Технология, используемая для получения пленок лекарственных реминерализующего действия, обеспечивает включение лекарственных средств в виде растворов в полимер-носитель натрия карбоксиметилцеллюлозу. Поэтому перед испытаниями на подлинность и количественное определение проводили пробоподготовку путем обработки навески пленок водой очищенной при нагревании. Испытания проводили в водном растворе.

После апробации описанных реакций для идентификации калия фосфата двузамещенного в составе пленок лекарственных реминерализующего действия предложены:

- определение катиона калия реакцией с гексанитро (III) кобальтом натрия в уксуснокислой среде; в результате образуется мелкий кристаллический осадок желто-оранжевого цвета; реакция достаточно чувствительная (1:13000); возможно выполнение на предметном стекле, что позволяет провести идентификацию катиона калия в пленках с небольшим расходом лекарственной формы; сопутствующие компоненты не мешают [4];
- определение фосфат-иона реакцией с раствором аммония молибдата и раствором олова (II) хлорида в среде 50% серной кислоты; наблюдается желтовато-зеленое окрашивание.

Для количественного определения апробирован фотоэлектроколориметрический метод. Использование ацидиметрического метода для определения калия фосфата двузамещенного в составе пленок лекарственных реминерализующего действия нерационально и неудобно, так как требуется большая навеска и длительная пробоподготовка. Для получения окрашенного раствора использовали реакцию с 1% раствором аммония молибдата и раствором олова (II) хлорида в среде 50% серной кислоты [4].

По результатам испытаний предложена следующая методика: 0,1 г пленок (точная навеска) вносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 2 мл 50% серной кислоты, 4 мл 1% раствора аммония молибдата,

1 мл раствора олова (II) хлорида, доводят объем водой очищенной до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 390 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм, раствор сравнения – вода очищенная. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца.

**Приготовление раствора стандартного образца:** 1 мл 30% раствора калия фосфата двузамещенного вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят водой очищенной до метки. 8 мл приготовленного раствора вносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 2 мл 50% серной кислоты, 4 мл 1% раствора аммония молибдата, 1 мл раствора олова (II) хлорида, доводят объем водой очищенной до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 390 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм, раствор сравнения – вода очищенная.

**Приготовление раствора олова (II) хлорида:** 0,13 г олова (II) хлорида 2-водного растворяют в 12 мл кипящей воды.

Согласно результатам количественного определения калия фосфата двузамещенного в составе пленок лекарственных реминерализующих (см. таблицу), апробированные и модифицированные методики хорошо воспроизводимы и позволяют провести качественное доказательство и количественное определение калия фосфата двузамещенного в пленках лекарственных реминерализующего действия многокомпонентного состава.

**МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛИЯ ФОСФАТА ДВУЗАМЕЩЕННОГО В СОСТАВЕ ПЛЕНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ**

n	f	$\bar{X}$	S	P	t (P, f)	$\Delta\bar{X}$	$\bar{\epsilon}$ , %
5	4	0,0122	0,0001	95	2,78	0,007	0,89

Разработанные методики для доказательства подлинности и количественного определения калия фосфата двузамещенного могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию, регламентирующую изготовление и контроль качества пленок лекарственных реминерализующего действия.

**Выводы**

1. Разработаны методики для идентификации калия фосфата двузамещенного в составе пленок лекарственных реминерализующего действия.

2. Для количественного определения калия фосфата двузамещенного в составе пленок лекарственных предложено использовать фотоэлектроколориметрический метод.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. 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 (Электронные ресурсы / Режим доступа: <http://www.science-education.ru/102-5694>).
2. Голованенко А.Л., Березина Е.С., Павлова Г.А., Кожухарь В.Ю. Разработка состава и технологии геля для реминерализации эмали. Материалы междунар. науч.-метод. конференции «Сандеровские чтения, посвящ. памяти выдающегося отечеств. ученого в области технологии лекарств Ю.К. Сандера». СПб., 2012; 75–77.
3. Государственная фармакопея СССР XI изд. вып.1. М.: Медицина, 1987; 335.
4. Калий фосфорнокислый двузамещенный 3-водный. ГОСТ 2493-75; 7.
5. Калия фосфат (двузамещенный). ФС 42-1297-79; 4.
6. Хоменко Л.Л., Биденко Н.В. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта. Киев: Книга плюс, 2001; 208.

*Поступила 30 апреля 2014 г.*

**DEVELOPMENT OF PROCEDURES TO DETERMINE PHOSPHATES IN MEDICATED REMINERALIZING FILMS**

**E.S. Berezina, PhD; A.L. Golovanenko, PhD; I.V. Alekseeva, PhD; E.V. Tretyakova, PhD**

*Perm State Pharmaceutical Academy; 2, Polevaya St., Perm 614990*

**SUMMARY**

To simulate the properties of saliva in remineralizing agents is a new area in enamel remineralization therapy. The composition of medicated films has been designed for active enamel remineralization. Optimal procedures have been proposed for the qualitative and quantitative determination of disubstituted potassium phosphate that is one of the major mineral components of medicated remineralizing films. The latter contributes to the enhanced buffering capacity of saliva and takes an active part in an exchange between saliva and enamel. A photoelectric colorimetric assay is recommended for the qualitative determination of potassium phosphate as a component of the films.

**Key words:** remineralizing agents, medicated films, disubstituted potassium phosphate, determination.

**REFERENCES**

1. Golovanenko A.L., Smirnova M.M., Alekseeva I. V., Blinova O.A. Basic approaches to standardisation of medicinal films// Modern problems of science and education. 2012; 2 (E-source / access Mode: <http://www.science-education.ru/102-5694>) (in Russian).
2. Golovanenko A.L., Berezina Y.S., Pavlova G.A., Kozhuhar V.Y. Development of composition and technology of gel enamel remineralization. Proceedings of the Intern. scient.-method. conference «Sander's Readings» in the memory of the outstanding scientist in the field of technology of medicines J.K. Sander». St. Petersburg, 2012: 75–77 (in Russian) (in Russian).
3. The state Pharmacopoeia of the USSR. XI edition. Issue 1. M.: Medicine, 1987; 335 (in Russian).
4. Potassium phosphate disubstituted 3-hydro. GOST 2493-75; 7 (in Russian).
5. Potassium phosphate (disubstituted). FS 42-1297-79; 4 (in Russian).
6. Khomenko L.L., Bidenko N.V. Modern means of exogenous prevention of diseases of the oral cavity. Kyiv: the Book plus, 2001; 208 (in Russian).