

Рекомендовано д. фарм. н., професором Л. І. Шульгою

УДК 616.31-002:616.311.2-002:616.314.17-008.1:616-08

ВИБІР ОСНОВИ-НОСІЯ ГЕЛЮ «АЛОЕ-ДЕНТАЛ» ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У СТОМАТОЛОГІЇ

Іроко Імамузо Метью*, Н. В. Хохленкова*, Ю. М. Столпер**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків. E-mail: hohnatal@gmail.com*
ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків**

Незважаючи на різноманітність лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва для застосування у стоматологічній практиці на фармацевтичному ринку України, ефективність лікування захворювань пародонта залишається недостатньою. Метою роботи була розробка науково обґрунтованого складу основи гелю з рослинними екстрактами для застосування у стоматології, а саме для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота та пародонта. Для забезпечення фармакотерапевтичного ефекту до складу препарату уведено біологічно активні субстанції природного походження: густий екстракт кори дуба, що являє собою комплекс рослинних поліфенолів та виявляє антимікробну, мембраностабілізуючу, кровоспинну активність, і сухий екстракт алое, який має виражені протизапальні властивості та прискорює процеси регенерації. На підставі експериментальних досліджень як гелеутворювач у складі основи-носія гелю, що розробляється, обрано карбомер 934 Р у концентрації 3%. Вивчено вплив введення діючих речовин на структурно-механічні властивості основи. Так, обраний склад забезпечить широкий спектр фармакологічної активності розробленого гелю з мінімальними побічними проявами, що дозволить ефективно застосовувати його при лікуванні стоматологічних захворювань.

Ключові слова: гель; запальні захворювання пародонта; густий екстракт кори дуба; екстракт алое; карбомер.

Постанова проблеми. Хвороби і патологічні зміни пародонта у стоматологічній практиці сьогодні становлять близько 98%. При цьому приблизно у 90% дорослого населення розвинених країн спостерігаються симптоми гінгівіту, у 3% – тяжкі форми захворювань пародонта, у 50% – симптоми захворювань пародонта середнього ступеня тяжкості. Запалення слизової оболонки рота розвиваються внаслідок травм, бактеріальної або вірусної інфекції та часто супроводжують деякі інфекційні захворювання, гіповітаміноз, алергічні стани [2, 3, 12].

Іроко Імамузо Метью – аспірант кафедри технології ліків Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Ю. М. Столпер – кандидат фарм. наук, старший науковий співробітник лабораторії технології і аналізу лікарських засобів ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків)

Велике значення в розвитку патології пародонта мають спадковість, соціальні фактори, місцевий вплив мікробного фактора, оклюзійної травми, дефектів пломбування, вплив системних факторів, лікарська терапія. Численність факторів патогенезу хвороб пародонта обумовлює головний принцип і характер їх лікування – комплексність і необхідність проведення загальної та місцевої терапії [2, 3, 11, 12].

Зростаючі вимоги сучасної терапії запальних процесів слизової оболонки порожнини рота і запальних захворювань пародонта обумовили цілеспрямований пошук та створення нових ефективних препаратів.

Для проведення раціональної патогенетичної терапії необхідне конструювання багатокомпонентних лікарських препаратів із поліфакторним впливом на різні

ланки патологічного процесу. Лікарські препарати для терапії захворювань пародонта повинні відповідати комплексу вимог, тобто мати антимікробну активність, проти-запальну дію, здатність покращувати кровообіг і нормалізувати обмін, посилювати регенерацію тканин, пролонгований ефект, комфортність застосування для пацієнта протягом тривалого часу. В межах реалізації такого підходу особливо актуальним є застосування лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини, що поєднують практично всі вищезазначені види активності [2, 3, 8].

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Незважаючи на різноманітність лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва для застосування у стоматологічній практиці на фармацевтичному ринку України, ефективність лікування захворювань пародонта залишається недостатньою, що підтверджує актуальність і своєчасність розробок нових ефективних лікарських засобів для лікування стоматологічних захворювань [5, 7]. Над вирішенням проблеми зі створення ефективних лікарських засобів для застосування у стоматології працюють вітчизняні вчені Т. Г. Калинюк, О. Ф. Пімінов, Р. С. Коритнюк, Л. Л. Давтян, Т. О. Дев'яткіна, І. І. Баранова, Л. І. Шульга та інші.

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. Як відомо, вибір лікарської форми має істотне значення для забезпечення ефективності фармакотерапії різних захворювань [4]. Зокрема істотного прогресу в наданні стоматологічної допомоги вдалося досягти завдяки застосуванню пролонгованих лікарських форм аплікаційної дії у вигляді гелів.

У порівнянні з іншими лікарськими формами гелі мають низку переваг: легко наносяться на поверхню слизової оболонки порожнини рота, добре утримуються на ній і забезпечують тривалий контакт з обробленою поверхнею, значно пролонгуючи дію препарату. Форма гелю дозволяє вводити до його складу хімічно несумісні речовини, оскільки висока в'язкість дисперсійного середовища перешкоджає взаємодії між ними [4, 10].

Аналіз асортименту гелів на сучасному фармацевтичному ринку показав, що до складу

гелів, які використовуються у стоматологічній практиці, входять переважно активні фармацевтичні інгредієнти синтетичного походження, яким властиві деякі недоліки, що обмежують їх застосування [7]. Головний недолік цих препаратів, як лікарських засобів для місцевого лікування захворювань пародонта, пов'язаний із виникненням у процесі лікування резистентності мікроорганізмів до антибіотиків і появою великої кількості госпітальних штамів бактерій. У зв'язку з цим багато хворих страждають від лікарських алергій [2, 11, 12].

Формулювання цілей статті. Метою нашої роботи є розробка науково обґрунтованого складу основи гелю з рослинними екстрактами для застосування у стоматології, а саме для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота та пародонта.

Викладення основного матеріалу дослідження. Об'єктами дослідження були експериментальні зразки основи, основи з густим екстрактом кори дуба (ГЕКД) і з сухим екстрактом алое (СЕА), гель «Алое-дентал».

Дослідження проводили за допомогою ротаційного віскозиметра «Rheolab QC» фірми Anton Paar (Австрія) з коаксіальними циліндрами, обладнаного вимірювальною системою типу СС27/S. Прилад дозволяє вимірювати дотикову напругу зсуву в інтервалі 0,5-3,0 10⁴ Па, швидкість зсуву – від 0,1 до 4000 с⁻¹, в'язкість – 1-10⁹ мПа·с.

На підставі поглибленого аналізу літературних джерел щодо застосування лікарських рослин при лікуванні стоматологічних захворювань як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) гелю, що розробляється, було обрано рослинні екстракти з дуба кори та алое [8, 13, 15].

На підставі досліджень, раніше проведених на кафедрі технології ліків НФаУ, була розроблена технологія ГЕКД, який упродовжено у промислове виробництво [15]. Основними діючими речовинами ГЕКД є дубильні речовини, які належать до класу фенольних сполук й обумовлюють основну фармакологічну дію екстракту, а саме в'язучу, протизапальну, антимікробну та противірусну [8, 15]. Тому застосування ГЕКД як АФІ у складі гелю під умовною назвою «Алое-дентал» є актуальним.

Таблиця

ОРГАНОЛЕПТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЗРАЗКІВ ГЕЛІВ

№ зразка	Гелеутворювач та його концентрації	Органолептичні характеристики
1	ГЕЦ 1,5 %	Гель неоднорідної консистенції коричневого кольору зі специфічним запахом, що розшаровувався одразу після приготування
2	ГЕЦ 2,0%	
3	Карбомер 934 Р 1,0%	В'язка рідина коричневого кольору зі специфічним запахом
4	Карбомер 934 Р 2,0%	Однорідний гель коричневого кольору зі специфічним запахом
5	Карбомер 934 Р 3,0%	Однорідний гель коричневого кольору зі специфічним запахом
6	Натрію альгінат 2,0%	В'язка рідина коричневого кольору зі специфічним запахом
7	Натрію альгінат 3,0%	

Для забезпечення комплексної дії гелю «Алое-дентал» до його складу, крім ГЕКД, доцільним було введення додаткового АФІ рослинного походження – СЕА, який має виражені протизапальні властивості, низьку токсичність, сприяє швидкому очищенню ран і виразок від некротичних тканин, прискорює епітелізацію ран [13].

Для досягнення бажаного терапевтичного ефекту необхідно враховувати не лише фармакологічні властивості діючих речовин, але і властивості допоміжних речовин. На думку цілої низки авторів, при створенні стоматологічних гелів доцільно використовувати гідрофільні гелеутворювачі [1, 4, 9].

Виходячи з аналізу літературних джерел для подальшого вивчення як гелеутворювачі нами були обрані карбомер з індексом «Р», призначений для орального застосування та аплікацій на слизові оболонки, гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ) та натрію альгінат, які утворюють кришталево прозорі гелі в концентрації 1-3% [1, 4, 10, 14].

Нами були приготовані зразки гелів з різними концентраціями гелеутворювачів. ГЕКД та СЕА вводили до складу гелів у передбачуваній активній концентрації (5 та 3% відповідно). Концентрації діючих речовин були обрані на підставі попередніх мікробіологічних та фармакологічних досліджень [6]. Отримані зразки аналізували за органолептичними характеристиками. Результати досліджень наведено у таблиці.

За результатами експерименту з подальших досліджень було виключено зразки на основі ГЕЦ та натрію альгінату. Зразки № 1, 2 на основі ГЕЦ розшаровувались одразу після приготування, введення АФІ до зразків № 3, 6, 7 на основі натрію альгінату та

карбомеру в концентрації 1% призвело до отримання дисперсних систем рідкої консистенції. Зниження в'язкості зразків на основі ГЕЦ та натрію альгінату, а також карбомеру з низькою концентрацією пояснюється, на наш погляд, наявністю у складі СЕА фруктових кислот, що знижує рН системи і призводить до руйнування гелевої структури. Тому для подальших досліджень нами було обрано зразки № 4, 5.

Наступним етапом досліджень було вивчення реопараметрів зразків гелів № 4, 5 на основі карбомеру 934 Р та впливу введення діючих речовин на реологічні властивості основ. Для цього нами були приготовані модельні зразки основ з концентрацією карбомеру 934 Р 2 та 3% відповідно, а також зразки гелів № 4, 5 і досліджено їх структурно-механічні властивості. Як препарат порівняння використовували «Камістад-гель» («Stada Arzneimittel AG», Німеччина).

За результатами досліджень встановлено, що введення діючих речовин істотно знижує в'язкість системи (рис.). У порівнянні з основою структурна в'язкість гелів на основі карбомеру в концентрації 2% (зразок № 4) знижується у середньому в 2,5 рази; на основі карбомеру у концентрації 3% (зразок № 5) – в 1,6 разу.

Враховуючи, що реопараметри зразка № 2 не відповідають структурно-механічним властивостям препарату порівняння, а зразок № 4 має задовільні структурно-механічні властивості, як основу-носію у складі гелю, що розробляється, було обрано карбомер 934 Р у концентрації 3%.

Як видно з рисунка, введення діючих речовин з кислим рН розчину значно знижує

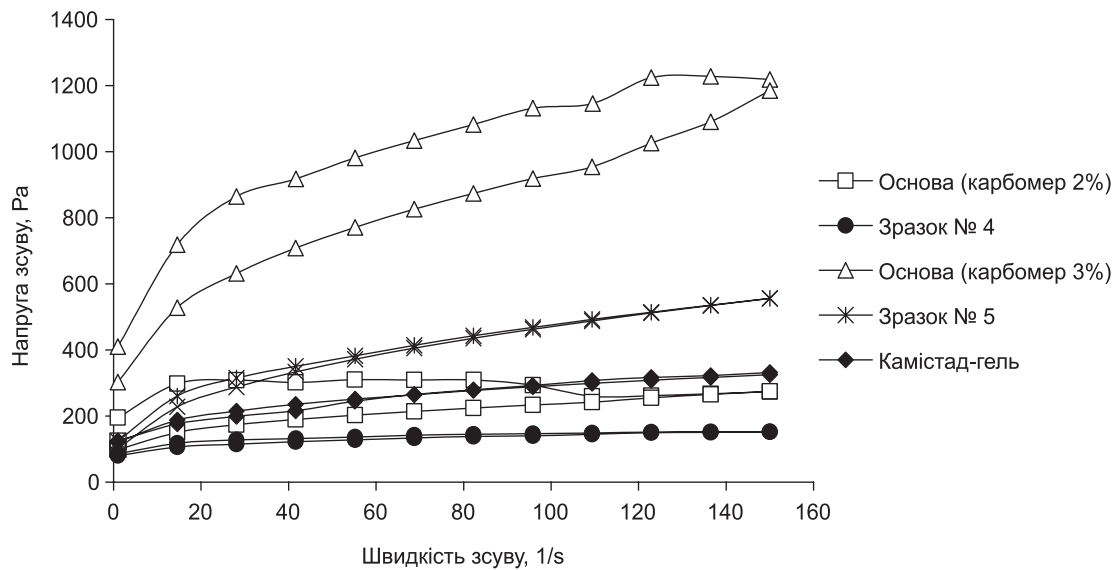


Рис. Реограми модельних зразків гелів

в'язкість карбомерної основи, однак отриманий гель володіє достатньою в'язкістю для збереження гелеподібної консистенції. Під впливом високої напруги зсуву структура гелю руйнувалася, а при зниженні напруги зсуву структурна в'язкість гелю відновлювалася. Мала величина площі петлі гістерезису свідчить про невисоку тиксотропію препарату, тобто про його високу стійкість до будь-яких режимів перемішування і швидкості фасування без істотного руйнування структури.

Висновки

1. Обґрунтовано доцільність розробки гелю на основі сировини рослинного походження (екстракту кори дуба та сухого екстракту алое) для лікування запальних захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота.

2. Проведено дослідження щодо вибору основи-носія гелю «Алое-дентал», на підставі яких обрано карбомер 934 Р як гелетворювач, що найкраще відповідає вимогам до препаратів для використання на слизовій оболонці ротової порожнини та дозволяє отримати гелі належної консистенції.

3. На підставі експериментальних досліджень обрано оптимальну концентрацію гелетворювача 3%, що забезпечить задовільні структурно-механічні властивості та споживчі характеристики розробленого гелю «Алое-дентал».

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Баранова, И. И. Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения / И. И. Баранова, С. Н. Запорожская // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 81-83.
2. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / [Григорьян, А. С., Грудянов, А. И., Рабухина, Н. А., Фролова, О. А.]. – М.: Медицинское информационное агенство, 2004. – 320 с.
3. Данилевский, Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – 464 с.
4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І. М. Перцев [та ін.]; за ред. І. М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
5. Дослідження асортименту стоматологічних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України / Л. І. Шульга, Т. С. Безценна, О. Ф. Пімінов [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 110-113.
6. Дослідження ефективності нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое за умов протамінового пародонтиту

- / Н. А. Цубанова, Н. В. Хохленкова, Д. С. Журенко, Іроко Імамузо Метью // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 29 (3). – С. 27-31.
7. Іроко Імамузо, Метью. Дослідження асортименту гелів на фармацевтичному ринку України / Іроко Імамузо Метью, Н. В. Хохленкова // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, № 3 (84). – С. 40-43.
 8. Коритнюк, Р. С. Деякі питання застосування лікарських рослин у якості місцевої протизапальної терапії при стоматологічних захворюваннях / Р. С. Коритнюк, О. Я. Коритнюк, С. А. Гладішева // Запорозький медичинський журнал. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 106-109.
 9. Ляпунов, Н. А. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами / Н. А. Ляпунов, Н. В. Воловик // Фармаком. – 2001. – № 2. – С. 52-61.
 10. Стоматологічні гелі як сучасна лікарська форма для лікування й профілактики інфекційно-запальних захворювань порожнини рота / Н. М. Дев'яткіна, О. М. Важнича, Т. О. Петрушанко, Т. О. Дев'яткіна // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 3. – С. 3-7.
 11. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease / Amir Savage, A. Kenneth Eaton, R. Moles David, Ian Needleman // Journal of Clinical Periodontology. – 2009. – Vol. 36, № 6. – P. 458-467.
 12. Axelsson, P. Diagnosis and risk prediction of periodontal disease. Vol. 3. – Chicago: Quintessence, 2002. – 472 p.
 13. Bhatt, G. Aloe vera: Nature's soothing healer to periodontal disease / G. Bhatt, K. Praveen, V. Dodwad // J. of Indian Soc. Periodontology. – 2011. – № 15 (3). – P. 205-209.
 14. Carbomers // European Pharmacopoeia, 2000. – P. 488-489.
 15. Khokhlenkova, N. V. Study of Oak bark's technological properties and their influence on extraction / N. V. Khokhlenkova, M. V. Buryak // A Journal of Pharmacy Research. – 2013. – Vol. 8. – P. 83-87.

REFERENCES

1. Baranova YY, Zaporozhskaiia SN. Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal. 2008;4:81-83.
2. Grigorian A, Grudianov A, Rabukhina N, Frolova O. Bolezni parodonta. Patogenez, diagnostika, lechenie. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo; 2004. 320 p.
3. Danilevskiy N, Borisenko A. Zabolevaniya parodonta. Kiev: Zdorov'ya; 2000. 464 p.
4. Pertsev I. Dopomizhni rechovyny v tehnologii likiv: vplyv na tehnologichni, spozhyvchi, ekonomichni harakteristyky i terapevtychnu effektivnist: navch. posib. dlya stud. vysch. farmats. navch. zakl. – Kharkiv: Zoloti storinki; 2010. 600 p.
5. Shulga L, Beztsenna T, Piminov O. Zaporozhskii meditsinskii zhurnal. 2012;5:110-113.
6. Tsubanova NA, Khokhlenkova NV, Zhurenko DS, Iroko Imamuzo Met'yu. Ukrayins'kyi biofarmatsevtichnyi zhurnal. 2016;29(3):27-31.
7. Iroko Emamuzo Matthew, Khokhlenkova NV. Ukrayinskyi visnik psyhonevrologii. 2015;23(84):40-43.
8. Koritniuk RS, Koritniuk OYa, Gladisheva SA. Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal. 2011;13(6):106-109.
9. Liapunov NA, Volovik NV. Farmakom. 2001;2:52-61.
10. Dev'yatkina NM, Vazhnicha OM, Petrushanko TO, Dev'yatkina TO. Ukrayinskyi stomatologichnyi almanah. 2010;3:3-7.
11. Savage Amir, Eaton Kenneth A, Moles David R. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. Journal of Clinical Periodontology. 2009;36(6):458-467.
12. Axelsson P. Diagnosis and risk prediction of periodontal disease. London: Quintessence; 2002. 463 p.
13. Bhatt Geetha, Praveen K, Dodwad Vidya. Aloe vera: Nature's soothing healer to periodontal disease. J. of Indian Soc. Periodontology. 2011;15(3):205-209.
14. Carbomers. European Pharmacopoeia. 2000; 488-489.
15. Khokhlenkova NV, Buryak MV. Study of Oak bark's technological properties and their influence on extraction. A Journal of pharmacy research. 2013;8:83-87.

УДК 616.31-002:616.311.2-002:616.314.17-008.1:616-08

ВЫБОР ОСНОВЫ-НОСИТЕЛЯ ГЕЛЯ «АЛОЭ-ДЕНТАЛ» ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СТОМАТОЛОГИИ**Ироко Имамусо Мэтью, Н. В. Хохленкова, Ю. М. Столпер**

Несмотря на разнообразие лекарственных средств отечественного и зарубежного производства для применения в стоматологической практике на фармацевтическом рынке Украины, эффективность лечения заболеваний пародонта остается недостаточной. Целью работы была разработка научно обоснованного состава основы геля с растительными экстрактами для применения в стоматологии, а именно для лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта. Для обеспечения фармакотерапевтического эффекта в состав препарата введены биологически активные субстанции природного происхождения: густой экстракт коры дуба, который представляет собой комплекс растительных полифенолов и проявляет антимикробное, мембраностабилизирующее, кровоостанавливающее действие, и сухой экстракт алоэ, который обладает выраженными противовоспалительными свойствами и ускоряет процессы регенерации. На основании экспериментальных исследований в качестве гелеобразователя в составе основы-носителя разрабатываемого геля выбран карбомер 934 Р в концентрации 3%. Изучено влияние введения действующих веществ на структурно-механические свойства основы. Так, выбранный состав обеспечит широкий спектр фармакологической активности разработанного геля с минимальными побочными проявлениями, что позволит эффективно применять его при лечении стоматологических заболеваний.

Ключевые слова: гель; воспалительные заболевания пародонта; густой экстракт коры дуба; экстракт алоэ; карбомер.

UDC 616.31-002:616.311.2-002:616.314.17-008.1:616-08

THE CHOICE OF A CARRIER BASE FOR "ALOE-DENTAL" GEL FOR USE IN DENTISTRY**Iroko Emamuzo Matthew, N. V. Khokhlenkova, Yu. M. Stolper**

Despite the variety of drugs of domestic and foreign manufacture using in dental practice at the pharmaceutical market of Ukraine the effectiveness of treatment of periodontal disease remains insufficient. The aim of this work was to develop the science-based composition of the gel base with plant extracts for use in dentistry, in particular for the treatment of inflammatory diseases of the oral mucosa and periodontal disease. To provide the pharmacotherapeutic effect of the drug the following biologically active substances of the natural origin have been introduced: a thick extract from oak bark, which is the complex of plant polyphenols with the antimicrobial, membrane-stabilizing, and hemostatic activity, and a dry aloe extract, which has a pronounced anti-inflammatory properties and accelerates regeneration. Based on the experimental research carbopol 934 in the concentration of 3% has been selected as a gelation agent in the carrier base for the gel developed. The effect of introduction of active substances on the structural and mechanical properties of the base has been studied. Thus, the composition selected will provide a wide range of the pharmacological activity of the gel developed with minimal side effects, and it will allow using it effectively in the treatment of dental diseases.

Key words: gel; periodontal inflammatory disease; thick extract from oak bark; aloe extract; carbopol.