

Особливості розробки основи стоматологічного гелю

О.В.Лебединець, І.І.Баранова, Л.С.Петровська

Національний фармацевтичний університет, кафедра косметології і ароматології
Харків, Україна

Розроблена гелева основа для стоматологічного препарату із хондроїтину сульфатом. Доведено залежність значення рН і структурної в'язкості гелевої основи від концентрації хондроїтину сульфату та морської солі. На основі реологічних досліджень обрано їх оптимальну концентрацію.

Ключові слова: стоматологія, гель, хондроїтину сульфат, реологія.

ВСТУП

Захворювання пародонту на сьогодні залишаються найбільш розповсюдженими формами патології ротової порожнини. За статистичними даними, в осіб віком від 15 до 19 років частота захворювань становить 30,5%, у 25-29 років — 88,4%, а до 45-49 років — 98,7% [1, 3-5]. Серед них 92-95% складають запальні ураження пародонту: **гінгівіт, пародонтит, пародонтоз**, де **основним етіологічним фактором** є мікробний. Ефективна фармакотерапія захворювань здійснюється в двох напрямках — це, насамперед, усунення місцевих симптомів та системне лікування. Місцева терапія при патології пародонту спрямована на усунення мікроциркуляторних порушень, набряку, зменшення негативного впливу мікрофлори, нормалізацію тканинного обміну та здатності до регенерації пародонтальних тканин [1, 8].

Для лікування захворювань пародонту найчастіше використовуються такі лікарські форми, як розчини, мазі, порошки, аерозолі, плівки, гелі. Останні представлені невеликим асортиментом, але користуються достатньо широким попитом у населення [6, 7, 9, 13, 15, 17].

Вибір лікарської форми та шлях введення препарату в організм мають велике значення

для успішного лікування. Неправильно підібрана лікарська форма може викликати посилення чи послаблення терапевтичного ефекту діючої речовини або його відсутність. Оптимальна дисперсна система повинна забезпечувати достатнє вивільнення та всмоктування діючих речовин, створюючи їх високу терапевтичну концентрацію в місцях нанесення препарату без впливу на системну циркуляцію. У цьому сенсі, на наш погляд, гель є найбільш раціональною лікарською формою для місцевої терапії захворювань пародонту, добре розподіляється і всмоктується на слизовій, що обумовлює високу біодоступність активних речовин. Тісний зв'язок гелю зі слизовою оболонкою полегшує проникнення діючих речовин. Сучасні гелеутворювачі роблять можливим досягнення необхідної в'язкості, яка зменшує дифузію активної речовини в місці нанесення, наприклад, ясна. Відносно повільне розмивання слиною гелю дозволяє зберегти оптимальну концентрацію діючої речовини на локалізованій ділянці ясен. До складу гелів можна вводити гідрофільні та деякі ліпофільні лікарські субстанції, впливати на їх вивільнення та біодоступність, на ефективність та нешкідливість готового засобу. Беручи до уваги вищезазначені фактори, під час нашої роботи була обрана м'яка лікарська форма у вигляді гелю [6, 7, 13, 14, 16].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були зразки, які склалися з діючої речовини — хондроїтину сульфату — та гелевих основ з гідроксиетилцелюлозою (ГЕЦ), карбополу марки 974Р, натрію альгінату.

Структурно-механічні дослідження експериментальних зразків проводили на реовіскозиметрі типу Брукфілд НВ DV-II PRO (США), використовували шпindel SC4-21. Вимірювали наступні показники: структур-

на в'язкість η (мПа*с), напруга зсуву τ_r (Па), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (s^{-1}), а також розраховували значення механічної стабільності (МС) [2, 10-12]. Показники рН зразків визначали потенціометричним методом на іонOMETRІ універсальному ЕВ-74.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою вибору оптимального гелеутворювача на початковому етапі дослідження були приготовлені експериментальні зразки з різною концентрацією гелеутворювачів: ГЕЦ, карбополу марки 974Р, натрію альгінату. Для подальших дослідів обрані такі концентрації: 1,5% та 2% ГЕЦ, 0,5% карбополу марки 974Р, 2% натрію альгінату [2, 7, 10, 12, 18].

Наступний етап експерименту складався з вивчення впливу обраної діючої речовини — хондроїтину сульфату — на реологічні властивості гелевих основ. Хондроїтину сульфат (сульфатований глікозаміноглікан) сприяє відновленню уражених запаленням тканин за допомогою синергічної дії. Дана дія спрямована на зниження активності протеолітичних ферментів та гіалуронідази бактеріальної флори. Ця субстанція має протизапальну, анальгезуючу, регенеративну, ранозагоюючу дію. Хондроїтину сульфат сприяє зниженню медіаторів запалення та больових факторів, пригнічує секрецію лейкотриєну В4 і простагландину Е2 [1, 15].

Нами були приготовлені зразки №1-2 з різною концентрацією ГЕЦ та 1% хондроїтину сульфату (табл. 1). Гелі готували за наступною технологією: гелеутворювач заливали частиною води очищеної (15-20% від необхідної кількості згідно з рецептурою) та залишали на 2 год. для набухання при періодичному перемішуванні (не більше 50 об./хв.). Потім додавали залишок води та підігрівали при постійному перемішуванні до 80-90 С до повного розчинення. У результаті отримували гелі із задовільними споживчими властивостями (прозорі, без запаху, не липкі), до яких додавали необхідну кількість хондроїтину сульфату.

Зразок №3: необхідну кількість карбополу марки 974Р додавали до води очищеної та залишали на 30 хв. для набухання. Потім додавали натрію гідроксид (10% розчин) до рН 6,5-7 та отримували однорідний прозорий гель без запаху, до складу якого вводили 1% хондроїтину сульфату.

Зразок №4: до води очищеної при постійному перемішуванні частинами вводили натрію альгінат та залишали на 12 год. для набухання

ТАБЛИЦЯ 1
Експериментальні зразки гелів із хондроїтину сульфатом

№ зразка	Склад	Структурна в'язкість, мПа*с	рН
1	1,5% ГЕЦ, 1% хондроїтину сульфату, вода очищена	2240	5,2
2	2% ГЕЦ, 1% хондроїтину сульфату, вода очищена	6340	5,4
3	0,5% карбополу 974Р, 0,5% NaOH (10%), 1% хондроїтину сульфату, вода очищена	-	6,5
4	2% натрію альгінату, 1% хондроїтину сульфату, вода очищена	200	4,6

на (періодично перемішуючи). У результаті отримували гелі світло-медового кольору, напівпрозорі, липкі, зі специфічним запахом, потім вводили необхідну кількість хондроїтину сульфату.

Дані досліджень наведені в табл. 1.

За експериментальними даними був виключений з подальших досліджень зразок на основі карбополу, тому що він через 10 хв. розшарувався.

Таким чином, для подальшого дослідження був відібраний зразок №2, тому що він мав задовільні споживчі, фізико-хімічні та структурно-механічні властивості.

Відомо, що природа та концентрація діючих речовин суттєво впливає на рН та реологічні характеристики препарату. Тому наступним етапом досліду був вибір концентрації діючих речовин. Зразки гелів ми przygotowали вище наведеним способом та ввели діючу речовину — хондроїтину сульфат — у концентраціях 0,5%, 1% та 1,5%.

За допомогою потенціометричного методу визначали, що підвищення концентрації хондроїтину сульфату призводить до підвищення рН гелю до 6,8-7,2 (оптимальною рН стоматоло-

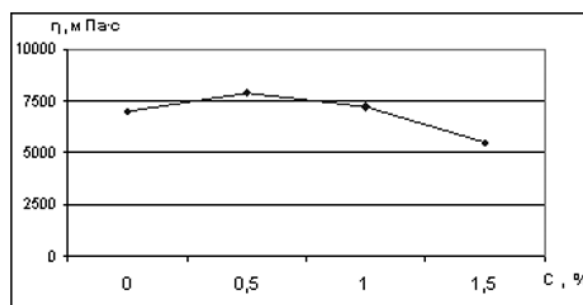


Рис. 1. Залежність структурної в'язкості зразків від концентрації хондроїтину сульфату (при 20 об./хв., 20°C, шпindelь SC4-21.)

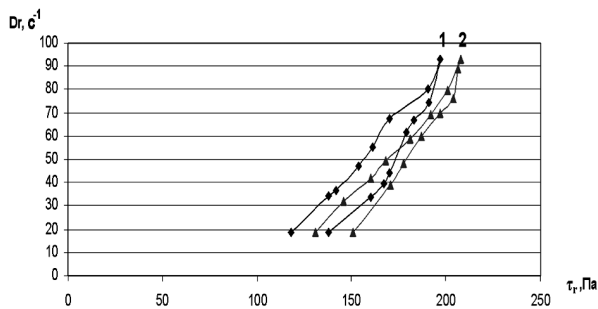


Рис. 2. Реограми: 1 — гелевої основи, 2 — гелевої із хондроїтину сульфатом.

логічних препаратів за літературними даними є слаболужна) [1].

Дані рис. 1 свідчать про те, що введення хондроїтину сульфату в концентрації 0,5% та 1% несуттєво збільшує в'язкість зразків. Концентрація хондроїтину сульфату більш ніж 1,5% призводить до руйнування полімеру та різкого зменшення структурної в'язкості гелю.

Таким чином, зразок з концентрацією хондроїтину сульфату 1% має значення рН та структурну в'язкість, що відповідають вимогам до стоматологічних препаратів.

З метою дослідження структурно-механічних властивостей гелю з хондроїтину сульфатом були збудовані реограми основи та основи з діючою речовиною (рис. 2). Приведено петлі гістерезису основи та зразка з 1% хондроїтину сульфату, які свідчать про наявність тиксотропії. Зразки відносяться до неньютонівського типу течії та володіють пластичними властивостями.

Однією з важливих характеристик міцності структури гелю є механічна стабільність (МС). МС — показник ступеня руйнування системи в процесі необоротної деформації. Значення МС гелевої основи становить 0,75, а основи з 1% хондроїтину сульфату — 0,87. Близькі значення МС для цих гелевих основ та зразків з досліджуваною речовиною свідчать про відсутність взаємодії між нею та самою основою, що дозволяє прогнозувати стабільність стоматологічного препарату при зберіганні [12].

На наступному етапі ми вивчали вплив концентрації іншої діючої речовини — морської солі. Відомо, що морська сіль зміцнює ясна та нормалізує кровообіг.

Як видно з рис. 3, введення морської солі значно впливає на значення рН гелю. Кількісний вміст солі (до 1%) знижує структурну в'язкість гелю в 3 рази, однак в інтервалі від 1% до 1,5% є плато (в'язкість не змінюється). Необхідно відмітити, що підвищення концентрації

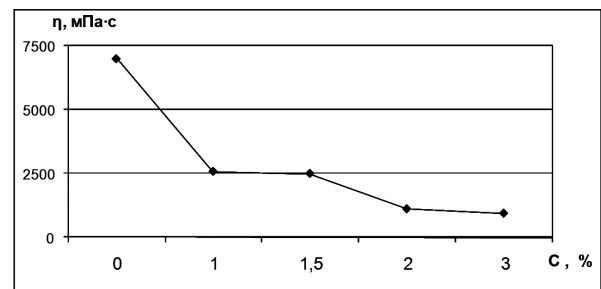


Рис. 3. Залежність в'язкості експериментальних зразків від концентрації морської солі (при 20 об./хв., 20°C, штибель SC4-21).

ції морської солі призводить до зниження рН гелю від 6,8 до 6,0. Таким чином, цю діючу речовину можна вводити до гелю в мінімальній концентрації.

ВИСНОВКИ

У результаті вивчення структурно-механічних властивостей гелевих зразків підібрано оптимальний гелеутворювач — гідроксиетилцелюлоза в концентрації 2%. Встановлено, що структурна в'язкість та рН гідрогелів залежать від концентрації обраних діючих речовин — хондроїтину сульфату та морської солі. Експериментально обґрунтовано концентрацію хондроїтину сульфату (1%), а вміст морської солі встановлюється. Отримані дані будуть використані при розробці стоматологічного гелю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Американская академия пародонтологии. Системное применение антибиотиков в пародонтологии // Новое в стоматологии. — 1999. — №4 (9). — С. 68-79.
2. Баранова И.И. Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения / И.И.Баранова, С.Н.Запорожская // Запорожский медицинский журнал. — 2008. — №4. — С. 81-84.
3. Боровский Е.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е.В.Боровский, А.Л.Машкилейсон. — М.: МЕДпресс, 2001. — 320 с.
4. Воложин А.И. Воспаление (этиология, патогенез, принципы лечения) / А.И.Воложин, Д.Н.Маянский. — М.: ММСИ, 1996. — С. 111.
5. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта. Атлас. 2-е изд. / Н.Ф.Данилевский, Е.А.Магид, Н.А.Мухин, В.Ю.Миликевич. — М.: Медицина, 1999. — 328 с.
6. Дафтян Л.Л. Гелі як засіб нового покоління в стоматологічній практиці: Мат. VI Національного з'їзду фармацевтів України «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України» / Л.Л.Дафтян. — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 208-209.

7. Козир Г.Р. Розробка носія для стоматологічного гелю з препаратом прополісу / Г.Р.Козир, О.І.Тихонов // Фармац. журнал. — Т.2-3. — №1. — С. 78-82.
8. Кузьмина Э.И. Профилактика стоматологических заболеваний / Э.И.Кузьмина. — М., 1997. — 136 с.
9. Куцевляк В.І. Лікування та реабілітація хворих з стоматологічною патологією: Зб. Наук. праць мед. ін-ту / В.І.Куцевляк. — Х., 1993. — 91 с.
10. 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.
11. Малкин А.Я. Реология: концепции, методы, приложения / А.Я.Малкин, А.И.Исаев. — СПб.: Профессия, 2007. — 557 с.
12. Назарова О.С. Розробка складу та технології виготовлення комбінованих препаратів протизапальної та венотонічної дії на гелевій основі / О.С.Назарова // Фармаком. — 2004. — №2. — С. 59-65.
13. Ролік С.М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології виготовлення стоматологічного гелю / С.М.Ролік, Ш.Ф.Пімінов, О.В.Лукієнко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2009. — Т.4, №1. — С. 12-15.
14. Руденко В.В. До проблеми запальних захворювань порожнини рота / В.В.Руденко // Український медичний часопис. — 2005. — №2 (46). — С. 110-112.
15. Ebersole J.L. The protective nature of host responses in periodontal diseases / J.L.Ebersole, M.A.Taubman // Periodontal. — 2000. — №5. — С. 112-141.
16. Ofner Clyde M., Klech-Gelotte Cathy M. Gels and jellies // Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. — 2002. — P. 1327-1344.
17. Penn L.E. Gel Dosage Form: Theory, formulations and processing / L.E.Penn. — New York: Marcel Dekker, 1990. — P. 338-381.
18. Carbopol Resins: Handbook. — Cleveland: BF Goodrich Company, 1991. — 15 p.

О.В.Лебединец, И.И.Баранова, Л.С.Петровская. Особенности разработки основы стоматологического геля. Харьков, Украина.

Ключевые слова: стоматология, гель, хондроитина сульфат, реология.

Разработана гелевая основа для стоматологического препарата с хондроитина сульфатом. Доказана зависимость значения pH и структурной вязкости гелевой основы от концентрации хондроитина сульфата и морской соли. На основании реологических исследований выбрана их оптимальная концентрация.

O.V.Lebedynets, I.I.Baranova, L.S.Petrovskaja. Features of working out of a basis of stomatological gel. Kharkiv, Ukraine.

Key words: stomatology, gel, chondroitin sulphate, rheology.

The gel basis is developed for a stomatologic preparation with chondroitin sulphate. Dependence of value pH and structural viscosity gel bases from concentration chondroitin sulphate and sea salt is proved. On the basis rheology researches, their optimum concentration is chosen.

Надійшла до редакції 02.05.2010 р.