

Обґрунтування вибору носія комбінованого стоматологічного гелю

С.М.Ролік, О.Ф.Пімінов, Т.О.Шитеєва, Л.І.Шульга

Національний фармацевтичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
кафедра технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою
Харків, Україна

При розробці складу комбінованого стоматологічного гелю вивчені структурно-механічні властивості основ з різними гелеутворювачами та гелів з німесулідом та настойкою софори японської на цих основах. Доведено, що найбільш перспективною для створення стоматологічної м'якої лікарської форми є карбополна основа, яка забезпечує кращі консистентні, технологічні та споживчі властивості препарату.

Ключові слова: гель, основа, карбопол, захворювання пародонту, реологічні властивості.

ВСТУП

Запальні захворювання пародонту та слизової оболонки порожнини рота, згідно з даними ВООЗ, у багатьох країнах світу зустрічаються у 60% дитячого та 80% дорослого населення [3]. До цих захворювань відносяться пародонтит, пародонтоз, гінгівіт, захворювання ясен, розповсюдженість яких свідчить про те, що існує необхідність покращення лікування і впровадження у стоматологічну практику створених нових високоефективних лікарських препаратів багатоспрямованої дії.

Специфічними характеристиками патологічних процесів у тканинах пародонту є запалення ясен, утворення кровоточивих та гнійних ясеневих кишень, резорбція альвеолярної кістки, розхитування та випадіння зубів. Головною причиною, що призводить до таких уражень, є бактеріальні інфекції, присутні в зубному нальоті, який утворюється на поверхні зуба та в ясеневій кишени [5, 16]. Тому пошук раціональних комбінацій лікарських речовин, які будуть ефективно пригнічувати активність мікроорганізмів

та чинити протизапальну дію, тобто підібраних з урахуванням патогенетичних проявів запальних захворювань слизової оболонки ротової порожнини, та нових способів введення до осередку ураження є поштовхом для створення багатокомпонентних стоматологічних препаратів.

Виходячи з вищевикладеного, в якості діючих речовин нами обрані настойка софори японської (НСЯ), що знайшла широке застосування в сучасній стоматології [12], та німесулід – нестероїдний протизапальний засіб, який ефективно впливає на процеси запалення і проліферації та останнім часом привертає все більшу увагу лікарів-стоматологів [14, 18].

Серед лікарських форм, які традиційно застосовуються для лікування захворювань ротової порожнини, – розчини, аерозолі, емульсії, краплі, порошки. Однак на фармацевтичному ринку з'явився цілий ряд стоматологічних препаратів у формі гелю (Метрогіл Дента, Дентінокс, Дентагель, Метрогекс, Диклоран Дента, Холісал) [7].

Метою роботи було обґрунтувати вибір носія на підставі реологічних досліджень для створення комбінованого препарату з обраними діючими речовинами, призначеного для лікування та профілактики запальних захворювань пародонту і слизової оболонки порожнини рота.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи медико-біологічні вимоги до основ стоматологічних м'яких лікарських форм, були виключені з експерименту жирові основи та поліетиленоксидні основи [13]. Перспективними, на наш погляд, є гелеві основи, які, проявляючи гідрофільні властивості, добре розподіляються на слизових, володіють охолоджуючим ефектом, утворюючи найтонші плівки, завдяки чому досягається пролонгація дії [1, 2, 9, 11].

Для розробки гелевої основи в якості гелеутворювачів були обрані метилцелюлоза (МЦ),

натрій-карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ) та карбопол 934Р, дозволений до використання у фармацевтичній промисловості для внутрішнього застосування, зокрема для препаратів, що наносяться на слизову оболонку [4, 6, 10].

Об'єктами дослідження були гелеві основи МЦ, Na-КМЦ, карбополу 934Р, нейтралізованого трометамолом (зразки №1-3) [17], гелі з НСЯ на цих основах (зразки №4-6), а також гелі з НСЯ та німесулідом (зразки №7-9). НСЯ додавали до модельних зразків основ у кількості 10%. Вміст німесуліду складав 1%, введення до складу гелів здійснювали, враховуючи його фізико-хімічні властивості [15], а саме у вигляді суспензії в пропіленгліколі.

Вивчення реологічних властивостей досліджуваних зразків проводили на ротаційному віскозиметрі «Reotest RV-2» з коаксіальними циліндрами. Реєстрували показники шкали приладу в діапазоні швидкостей зсуву D_r від 1 до 437 c^{-1} при температурі $20 \pm 1^\circ \text{C}$. За результатами вимірювання розраховували напругу зсуву τ_r (Па) і структурну в'язкість η (Па*с) та будували реограми зразків у координатах: напруга зсуву — швидкість деформації, а також графічну залежність їх в'язкості від швидкості деформації в натуральних та логарифмічних одиницях. Аналізуючи розраховані та графічні дані, оцінювали консистентні властивості модельних зразків.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Реограми досліджуваних основ та зразків гелів із діючими речовинами наведені на рис. 1.

Реограми всіх досліджених зразків виявляють нелінійну залежність швидкості деформації від напруги зсуву, що характерно для

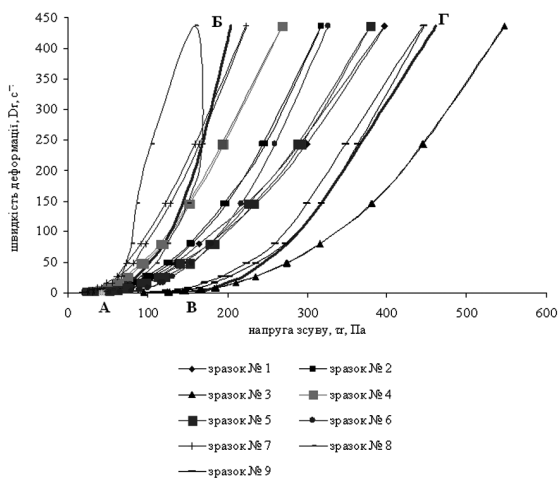


Рис. 1. Реограми гелевих основ та зразків гелів з німесулідом та настойкою софори японської на різних основах.

неньютонівських дисперсних систем, і характеризуються наявністю нижньої межі плинності та пластичним типом течії. Оцінку результатів проведених досліджень проводили в порівнянні основ гелів та характеру впливу на їх реологічні властивості діючих та допоміжних речовин з огляду на відповідність отриманих реограм реологічному оптимуму, межі якого окреслені кривими АБ та ВГ. Реологічний оптимум консистенції для гідрофільних мазей (або гелів) характеризується межами плинності 45-160 Па і структурною в'язкістю 0,34-108 Па*с [8]. За такою оцінкою реограми основ МЦ та Na-КМЦ (зразки №1, 2) знаходяться в межах оптимальних значень реопараметрів, але нижня межа плинності цих основ, що складає 42,77 Па та 24,44 Па відповідно, нижче припустимого значення. У той же час, незважаючи на те, що реограма карбопольної основи (зразок №3) виходить за рамки реологічного оптимуму, значення нижньої межі плинності даної основи 94,71 Па відповідає оптимальним параметрам. Зміщення реограми карбопольної основи в ділянку великих значень напруги зсуву характеризує її консистенцію як дуже в'язку структуру.

Передбачена нами зміна реологічних характеристик обраних гелевих основ при додаванні до них інших компонентів була підтверджена експериментально при аналізі реограм зразків №4-9. Так, послідовне додавання спиртової НСЯ та суспензії німесуліду в пропіленгліколі до основи з МЦ призвело до зменшення напруги зсуву при зростанні швидкості деформації (зразки №4 і №7). При цьому реограма зразка готового гелю на цій основі (зразок №7) виходить за межі мінімальних значень реологічного оптимуму, що свідчить про його недостатні консистентні властивості. Було відмічено, що всі досліджувані зразки на основі МЦ мають незначні тиксотропні властивості, що характеризує їх як дуже слабо структуровані системи.

Основа з Na-КМЦ характеризується зростанням реопараметрів при додаванні НСЯ (зразок №5). Але при подальшому введенні до складу гелю суспензії німесуліду в пропіленгліколі, незважаючи на те, що структура виявляє більші тиксотропні властивості, реограма зразка №8 також зміщується за межі нижньої границі реологічного оптимуму.

Реопараметри зразків на основі карбополу, навпаки, значно зменшуються при додаванні НСЯ і зростають при введенні суспензії німесуліду. При цьому реограми зразків №6 і №9 знаходяться в межах реологічного оптимуму. Слід відзначити, що НСЯ не впливає на тиксотропні

ТАБЛИЦЯ 1
Залежність структурної в'язкості гелів з німесулідом та настійкою софори японської на різних основах від швидкості деформації при $D_r = 1,0-437,4 \text{ c}^{-1}$

Швидкість деформації, $D_r, \text{ c}^{-1}$	Структурна в'язкість гелів, $\eta, \text{ Па}\cdot\text{с}$		
	На основі МЦ	На основі Na-КМЦ	На основі карбополу
1	24,44	27,49	106,92
3	11,20	14,26	45,82
5,4	7,35	10,18	28,29
9	4,75	7,13	18,33
48,6	1,69	2,26	4,84
145,8	0,88	1,03	2,18
243	0,67	0,69	1,50
437,4	0,51	0,36	1,02

властивості гелю на основі карбополу. Введення німесуліду збільшує його тиксотропність, що свідчить про зростання структуроутворюючих процесів у дисперсній системі.

Таким чином, проведений аналіз реограм досліджуваних зразків гелевих основ, що містять МЦ або Na-КМЦ, виявив реологічні якості недостатні для створення гелю з німесулідом та НСЯ. Більш структурована карбопольна основа забезпечує придатні консистентні властивості розроблюваному препарату, які характеризуються оптимальними параметрами напруження зсуву, меж плинності та помірною тиксотропністю.

На основі експериментальних даних було розраховано значення структурної в'язкості досліджуваних зразків. У табл. 1 наведені величини структурної в'язкості η гелів з німесулідом та НСЯ на різних основах при швидкостях деформації D_r в досліджуваному діапазоні.

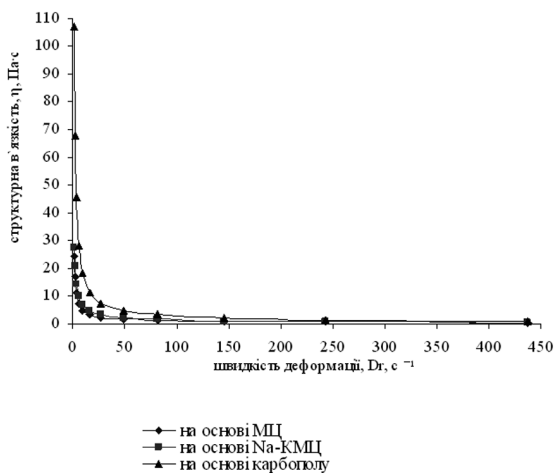


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості від швидкості деформації для гелів з німесулідом та настійкою софори японської на різних основах.

Графічна залежність в'язкості гелів з німесулідом та НСЯ від виду носія наведена на рис. 2.

Згідно з отриманими результатами, величини в'язкості гелю на основі карбополу значно перевищують величини в'язкості гелів на основі МЦ та Na-КМЦ. З теоретичного припущення можливої втрати в'язкості гелю на водорозчинній основі при контакті зі слизовою оболонкою порожнини рота цей фактор виявляється переважним для визначення карбопольної гелевої основи як найперспективнішої для приготування стоматологічного препарату.

Графічне зображення логарифмічної залежності в'язкості гелів від швидкості деформації, побудоване за обчисленими значеннями цих величин (рис. 3), чітко виявляє більшу прямо пропорційну залежність $\lg \eta$ від $\lg D_r$ для гелю на карбопольній основі. Це характеризує зразок гелю на основі карбополу як більш структуровану дисперсну систему в порівнянні зі зразками гелів на МЦ та Na-КМЦ основах.

Таким чином, у результаті проведених реологічних досліджень було експериментально визначено переваги застосування в якості носія гелевої основи з карбополом, яка забезпечує отримання стоматологічного лікарського засобу з німесулідом та НСЯ з належними реологічними властивостями.

ВИСНОВКИ

1. Проведено вивчення реологічних властивостей досліджуваних гелевих основ, а також гелів з німесулідом та настійкою софори японської на основі МЦ, Na-КМЦ та карбополу. Доведено, що для розробки складу стоматологічного лікарського засобу у формі гелю най-

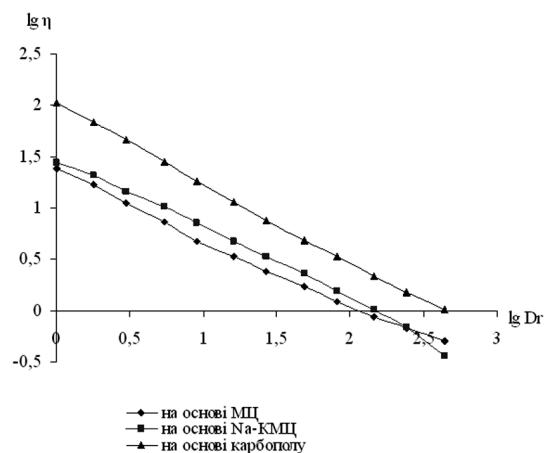


Рис. 3. Логарифмічна залежність структурної в'язкості від швидкості деформації для гелів з німесулідом та настійкою софори японської на різних основах.

перспективнішою є карбопольна основа, яка забезпечить кращі консистентні, технологічні та споживчі властивості препарату.

2. Встановлено лінійну залежність $\lg \eta$ від $\lg D_r$ для гелю на карбопольній основі, що характеризує його структурованість і підтверджує оптимальність вибору цієї основи як носія для створення гелю з німесулідом та настійкою софори японської.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воловик Н.В. Розробка гелевих основ для м'яких лікарських засобів / Н.В.Воловик, М.О.Ляпунов // Вісник фармації. — 2001. — №3 (27). — С. 51.
2. Гель и пленки как перспективные лекарственные формы / Л.Л.Давтян, Р.С.Корытнюк, И.А.Ковалевская, Т.Ф.Олифирова // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Мат. VI Національного з'їзду фармацевтів України. — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 210-211.
3. Голейко Д.М. Обґрунтування складу комбінованого лікарського засобу з метронідазолом та хлорофіліптом для місцевої терапії запальних захворювань пародонту / Д.М.Голейко, М.В.Голейко, Ю.І.Гавась // Ліки — людині. Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів: Мат. XXVI наук.-практ.конф. з міжнар. участю (12 березня 2009 року). — Х.: Вид-во НФаУ, 2009. — С. 16-17.
4. Давтян Л.Л. Вивчення технологічних і фізико-хімічних властивостей стоматологічного гелю / Л.Л.Давтян, Р.С.Корытнюк // Зб. наук. праць співробітн.КМАПО ім П.Л.Шупика. — 2004. — Вип.13. — Кн.1. — С. 659-665.
5. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф.Данилевский, А.В.Борисенко. — К.: Здоровье, 2000. — 464 с.
6. Козир Г.Р. Вивчення структурно-механічних властивостей гелів з препаратом прополісу / Г.Р.Козир, О.І.Тихонов, Н.В.Живора // Фармац. журн. — 2002. — №6. — С. 53-57.
7. Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2008. — 2270 с.
8. Контроль качества и производство мягких лекарственных средств в свете требований Государственной фармакопеи Украины / И.М.Перцев, С.А.Гуторов, Г.В.Загорий, Е.Л.Халеева // Провизор. — 2002. — №8. — С. 28-31.
9. Набо Махмуд. Обоснование состава геля для лечения пиодермий / Набо Махмуд, А.Г.Башура // Збір. наук. ст. «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики». — Запоріжжя, 2006. — Вип. XV, Т.2. — С. 350-356.
10. Основы фармацевтической разработки, стандартизации и технологии лекарственных препаратов в форме гелей на основе карбополов / Е.П.Безуглая, Н.В.Воловик, Н.А.Ляпунов, Е.В.Дунай, В.В.Либина // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Мат. VI Національного з'їзду фармацевтів України. — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 319-320.
11. Патент 23754 Україна, МКІ А61К9/10, 31/115, 33/02. Основа для гелів / Т.М.Губіна, В.А.Данельянц, І.П.Ковальов [та ін.]. — №97031187; Заявл. 18.03.97; Опубл. 16.09.02; Бюл. №9. — 2002. — 6 с.
12. Ролік С.М. Перспективи застосування настійки софори японської у сучасній стоматології / С.М.Ролік, О.Ф.Пімінов // Експериментальна та клінічна медицина. — 2007. — №1. — С. 41-42.
13. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / І.М.Перцев, О.Х.Пімінов, М.М.Слободянюк [та ін.] / За ред. І.М.Перцева. — Вінниця: Нова книга, 2007. — 728 с.
14. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats / M.Holzhausen, C.Rossa Jr., E.Marcantonio Jr., P.O.Nassar, D.M.P.Spolidorio, L.C.Spolidorio // J. Periodontol. — 2002. — Vol. 73. — P. 1030-1036.
15. European Pharmacopoeia. — 4-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
16. Mitchell D. Oxford handbook of clinical dentistry / D.Mitchell, L.Mitchell. — Oxford University Press, 1999. — 804 p.
17. Neutralization Procedures // Bul. Pharmaceutical Polymers. — 2002. — №10. — P. 1-4.
18. Salvi G.E. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases / G.E.Salvi, N.P.Lang // Curr. Pharm. Des. — 2005. — №11 (14). — P. 1757-1769.

С.Н.Ролік, А.Ф.Пімінов, Т.А.Шитеєва, Л.І.Шульга. Обоснование выбора носителя комбинированного стоматологического геля. Харьков, Украина.

Ключевые слова: заболевания пародонта, гель, основа, карбопол, реологические свойства.

При разработке состава комбинированного стоматологического геля изучены структурно-механические свойства основ с разными гелеобразователями и гелей с нимесулидом и настійкой софоры японской на этих основах. Доказано, что наиболее перспективной для создания стоматологической мягкой лекарственной формы является карбопольная основа, обеспечивающая лучшие консистентные, технологические и потребительские свойства препарата.

S.N.Rolik, A.F.Piminov, T.A.Shiteeva, L.I.Shulga. Substantiation of choice transmitter the combined stomatological gel. Kharkiv, Ukraine.

Key words: periodontal diseases, gel, basis, carbo-pol, rheological properties.

The structural and mechanical properties of bases with different gel former and gels with nimesulide and tincture of scholar-tree on these bases were studied during development of combined dental gel. It is well proven that most perspective for creation of stomatological soft medicinal form is carbopol basis providing the best consistency, technological and consumer properties of preparation.

Надійшла до редакції 10.07.2010 р.