

УДК 616.314-08-039.71

Гайошко О.Б.

Експериментальні дослідження здатності фармакопейних формуютьючих засобів до вивільнення активних діючих речовин при розробці стоматологічної пов'язки

Кафедра стоматології інституту післядипломної освіти (зав.каф.-проф.М.М.Рожко)

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Lenbog76@mail.ru

Резюме. Біофармацевтичними дослідженнями достовірно доведено, що фармакопейні формуютьючі речовини на поліетиленоксидній основі, на основі натрій карбоксиметилцелюлози та яблучного пектину здатні вивільняти активні діючі речовини та утворювати фармакопейні форми у вигляді мазі та пасти. Динаміка дифузії біологічно активних речовин в агаровий гель протягом 6 годин експерименту із усіх зразків була практично однотипною. Під час проведення експерименту найменші зміни консистенції зразків та збереження пастоподібної консистенції відбулося в фармакопейних формуютьючих зразках на основі пектинів, що є показником доцільності їх застосування у специфічному середовищі ротової порожнини.

Ключові слова: формуютьювання лікарських засобів, загоювання ран.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Особливості порушень фізіології ротової порожнини вимагають від науковців стоматологів та фармакологів розробки новітніх засобів та доцільних фармакологічних форм. Актуально, при місцевому лікуванні, є проблема пролонгованого контакту ліків із органами ротової порожнини при наявності патологічних процесів та ран. Крім того, актуально залишається проблема їх ізоляції від агресивного середовища ротової порожнини [10].

За фармакологічними формами, найефективнішими в плані довготривалих експозицій, показали себе пасти. В стоматологічній практиці використовуються пасти на основі полімерів, похідних целюлози, крохмалю. Довготривала експозиція пасти в клінічній стоматології отримала назву пов'язки. Пов'язки в стоматології поділяють на твердіючі та не твердіючі [1]. До останніх відносять пасти. Основною паст є допоміжні речовини гідрофільного характеру. До таких речовин належать синтетичні та природні полімери. Вони характеризуються функціональними властивостями і здатні удосконалити технологію м'яких лікарських форм, орієнтовану на співвідношення ефективності та якості [3].

Мета. Вивчити *in vitro* здатність фармакопейних формуютьючих засобів до вивільнення активних діючих речовин та доцільність їх застосування в якості стоматологічної пов'язки.

Матеріал і методи дослідження

Першим етапом досліджень з обґрунтування складу стоматологічної пов'язки став вибір фармакопейних формуютьючих засобів в якості типу носія або основи. Для вивчення впливу типу носія на ефективність препарату було досліджено основи різної природи, які дозволені МОЗ України [6]. Склад основ наведено у таблиці 1. Основною вимогою до носія, як майбутньої основи стоматологічної пов'язки, була їх здатність утворювати мазі та пасти на водному розчиннику.

Поліетиленоксиди (ПЕО-4000) – являють собою полімери оксиду етилену. Консистенція і властивості ПЕО залежать від ступеня полімеризації. Вони можуть бути в'язкими прозорими рідинами до твердих речовин білого кольору. ПЕО добре розчинні у воді і спирті, мало чутливі до зміни рН, стабільні при зберіганні, мало токсичні. Основи для мазей являють собою суміш рідких та твердих ПЕО, що мають в'язкопластичну консистенцію.

Гліцерин (трьохатомний спирт) – безбарвна прозора в'язка рідина із слабким специфічним запахом. Добре розчинний у воді, спирті, гігроскопічний. Відрізняється здатністю поглинати воду з поверхні шкіри. Володіє пом'якшувальними властивостями. Може використовуватись як консервант та засіб, що попереджує висихання.

Яблучний пектин. Із усіх видів пектинів в Україні в якості

фармакопейних формуютьючих засобів сертифіковано тільки яблучний. Пектини - це високомолекулярні сполуки, що являють собою за структурою полігалактуронову кислоту, частково етерифіковану метанолом. Розчини пектинів мають високу желуючу здатність.

Натрій карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ) – натрієва сіль простого ефіру целюлози і гліколевої кислоти. Являє собою білий або сіруватий порошок без запаху і смаку, здатний до набухання в воді. В концентрації 4- 6 % застосовується як формуютьювач у мазах, кремах, гелях.

Із інгредієнтів готувалися суміші – модельні зразки, які поміщали в чашки Петрі. Кожному із груп зразків було присвоєно порядковий номер, що відображено в Таб.1. Серійність складала N = 10 в кожному. Згідно порядкових номерів всі модельні зразки піддавалися одночасному нагріванню в термостаті. В кожному номері 5 чашок серії закривали, 5 - лишали відкритими. Дані фіксували через 15, 30, 45 хв та 6 годин.

Другим етапом досліджень було вивчення вивільнення лікарських речовин із модельних зразків. Дослідження проводили в *in vitro* стандартним методом дифузії в агаровий гель, відомого за назвою "агарових пластинок". Для цього в кожний номер серії спостережень модельних зразків фармакопейних формуютьючих засобів додатково вводили біологічно активні речовини, що здатні розчинятися у водних розчинах: аскорбінову кислоту, левоміцетин та лінкоміцин. Критерієм вибору лікарських засобів було їх активне всмоктування слизовими оболонками ротової порожнини та накопичення в кісткових структурах [11]. Метод засновано на утворенні забарвленої зони в результаті взаємодії аскорбінової кислоти із 2,6 – дихлоріндофенолятом натрію з утворенням рожевого забарвлення на синьому фоні. Для цього 3% агаровий гель з додаванням реактиву (2,6 – дихлоріндофенолятом натрію) розливали в чашки Петрі з горизонтальною поверхнею дна двома порціями по 20 мл. Після застигання першої порції агару на її поверхню в кожному чашку поміщали 3 циліндри з нержавіючої сталі із зовнішнім діаметром 9 мм. Надалі заливали другий шар агару. Після застигання другого шару циліндри виймали. У лунки, що утворилися, поміщали досліджувані зразки паст по 0,2 г. Всього було виготовлено 60 модельних зразків по 20 в кожному номері. Чашки закривали і витримували в термостаті при 45°C. Дані фіксували через 15, 30, 45 хв та 6 годин. Для кожного зразка вимірювали діаметр забарвленої зони. Підрахунки результатів проводили за методом Стьюдента.

Таблиця 1. Склад основ та їх органолептичні характеристики

№ п/п	Тип основи	Склад основи, г		Органолептична характеристика основи
№1	Гідрофільна	ПЕО-4000	50,0	Однорідна маса густої консистенції білого кольору із слабким специфічним запахом
		Гліцерин	30,0	
		Вода очищена	20,0	
№2	Гідрофільна	Яблучний пектин	50,0	Однорідна маса пластичної консистенції світло-коричневого кольору із слабким специфічним запахом
		Вода очищена	50,0	
№3	Гідрофільна	Na-КМЦ	5,0	Однорідна маса в'язкої, желеподібної консистенції, безбарвна, прозора, без запаху
		Гліцерину	47,5	
		Води очищеної	47,5	

Примітка: *N = 10 – кількість модельних зразків в групах №1, №2, №3

Результати дослідження

Серія модельних зразків, що виготовлені на основі ПЕО-4000 в групі №1, перед постановкою в термостат, представляли собою однорідну масу густої консистенції білого кольору із слабким специфічним запахом. Консистенція зразків дозволяла легко вносити їх на поверхню в чашки Петрі. Зразки на основі яблучного пектину в групі №2 – являли собою однорідну масу пластичної консистенції світло-коричневого кольору із слабким специфічним запахом. Безпосередньо після замішування зразки в групах №1 та №2 не розтікалися. Серію модельних зразків, що виготовлені на основі Na-КМЦ в групі №3 можна було охарактеризувати як однорідну, безбарвну, прозору масу в'язкої, гелеподібної консистенції без запаху, яка розтікалася по поверхні. Її перенесення в чашки Петрі, з метою подальших досліджень, вимагало додаткових зусиль. При постановці в термостат всі зразки групи №1 втратили пастоподібну консистенцію через 15 хв експерименту. Зразки групи №3 ставали більш текучими як в закритих, так і у відкритих чашках Петрі. Зразки в групі №2 в закритих чашках незначно ущільнилися без висихання. У відкритих чашках, на 45-й хв експерименту на всіх поверхнях зразків з'явилося затвердіння. У зв'язку з отриманими результатами в групі №2 були додатково проведені дослідження із варіабельністю кількості розчинника. Результати показали, що незважаючи на те, що їх консистенція змінювалася у бік розм'якшення маси, зразки не розтікалися та витримували задану 6 годинну експозицію.

Експериментальні дані, що отримані *in vitro* методом дифузії в агаровий гель, показали процес вивільнення лікарських речовин із модельних зразків. Результати досліджень представлені в табл. 2 свідчать, що з усіх запропонованих основ в групах №1, №2, №3 спостерігалось майже однакове вивільнення діючих речовин. В зразках групи №2 на перших 15-ти хвилинах експерименту процес вивільнення був найповільніший. При тривалому експерименті (через 6 год) навпаки – дещо прискорювався у порівнянні із зразками в групах №1 та №3. Під час проведення біофармацевтичних досліджень встановлено, що пасти на поліетиленоксидній основі та на основі з натрій карбоксиметилцелюлози в групах №1, №3 втрачали свою в'язку консистенцію та ставали текучими. Зразки на основі пектину в групі №2 навпаки, при нагріванні в закритих чашках Петрі були більш щільнішими, не припиняючи при цьому вивільнення діючих речовин. Наші дослідження свідчать, що зразки №1 та №3 подібні до мазевої основи. Для утворення пастоподібної консистенції вимагали введення додаткових формоутворюючих засобів. Зразки №2 не вимагали додаткових інгредієнтів для утворення пасти і можуть бути використані для виготовлення стоматологічних пов'язок.

Обговорення

Сучасні фармацевтичні препарати являють собою певний вид фармацевтичної системи, що складається з активних фармацевтичних інгредієнтів та різних допоміжних засобів.

Таблиця 2. Дифузія біологічно активних речовин із зразків фармакопейних формоутворюючих речовини в агаровий гель

Номер групи основи	Час дифузії в агаровий гель			
	15 хв M±m	30 хв M±m	45 хв M±m	6 год M±m
№1 *N=20	20,0±0,02	24,7±0,02	27,3±0,02	48,6±0,02
№2 N=20	17,6±0,00	23,7±0,00	26,0±0,00	50,7±0,00
№3 N=20	20,0±0,02	23,7±0,02	26,3±0,02	45,3±0,02
**p	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Примітка: * N =20 – кількість модельних зразків в групах №1, №2, №3. **p<0,05 – вірогідність різниці показників, що отримані при нагріванні у порівнянні із показниками, що отримані при кімнатній температурі

В науковій літературі все частіше відстоюється точка зору про умовність межі між активними та допоміжними речовинами [2]. Ми поділяємо точку зору авторів, враховуючи важливе практичне значення фармакологічних форм для використання стоматологами при патологічних процесах, раневих поверхнях, хірургічних втручаннях та видаленні зубів. Пектини відносяться до групи допоміжних засобів. В класифікації допоміжних речовин вони займають місце природних органічних засобів. Доцільність використання в стоматології також обумовлена тим, що пектини одночасно являється харчовими продуктами, що здатні утворювати колоїдні структури. Завдяки своїм властивостям природній біополімер яблучний пектин може бути використаний в стоматології як активна, так і допоміжна речовина.

Висновки

1. Біофармацевтичними дослідженнями встановлено, що зразки допоміжних речовин на поліетиленоксидній основі та на основі натрій карбоксиметилцелюлози здатні вивільняти діючі речовини. При нагріванні втрачають в'язку консистенцію та стають текучими, що унеможливило їх застосування в стоматології для утворення пасти, як лікарської форми без використання додаткових згущувачів.

2. Зразки на основі яблучного пектину, при нагріванні в закритих чашках Петрі густішають, не припиняючи вивільнення діючих речовин. Для утворення пасти не вимагають додаткових інгредієнтів і можуть бути використані для виготовлення стоматологічних пов'язок.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення процесу вивільнення допоміжними речовинами активних – є одним із етапів на шляху потрапляння лікарських речовин до організму хворого. Подальші наші дослідження розкриють іншу експериментальну частину роботи. З метою зменшення вживання антибіотиків в процесі видалення зубів буде досліджуватися *in vitro* вплив на стандартні мікроорганізми складових фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин в різних концентраціях та одній лікарській формі.

Література

1. Башура Г.С., Дмитрієвський Д.І., Перцев І.М., Пилипенко М.К. До питання взаємодії деяких консервантів з допоміжними речовинами // Фармац. журн. – 1975. – № 2. – С. 43-47.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: довідник-посібник / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан – Львів: Центр Європи, 1996. – 96 с.
4. Косенко С.В., Сорока О.Б. Інформаційний лист. № 231-2012. Стоматологічна пов'язка довготривалої дії для лікування ран, дефектів слизової оболонки різної етіології та запальних процесів порожнини рота.
5. Лазарева Е. Б. Опыт и перспективы использования пектинов в лечебной практике. / Е. Б. Лазарева // Научно - практический журнал "Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, – №2, – С. 37-40.
6. Наказ МОЗ України № 336 від 19.06.2007 «Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу».
7. Настанова 42-3.6:2004. Допоміжні речовини. – К.: МОЗ України, 2004. – 11 с.
8. Настанова 42-02-2002. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів. – К.: МОЗ України, 2002. – 36 с.
9. Настанова 42-3.1:2004 Фармацевтична розробка. – К.: МОЗ України, 2004.
10. Фармацевтична енциклопедія. Видання друге / Голова ред. ради В.П. Черних. – К.: МОРИОН, 2010. – 1632 с.
11. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / за ред. проф. І.М. Перцева. – Вінниця: Нова книга, 2007. – 728 с.

Гайошко О.Б.

Экспериментальные исследования способности фармакопейных формообразующих средств к высвобождению активных действующих веществ при разработке стоматологической повязки

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

Резюме. Биофармацевтическими исследованиями достоверно доказано, что фармакопейные формообразующие вещества на полиэтиленоксидной основе, на основе карбоксиметилцелюлозы и яблочного пектина способны освобождать активно действующие вещества, создавать фармакопейные формы в виде мазей и паст. Динамика диффузии биологически активных веществ в агаровый гель в течение 6 часов эксперимента из всех образцов была однотипной. Образцы с формообразующими веществами на полиэтиленоксидной основе и на основе натрий карбоксиметилцелюлозы в течение 15 мин нагревания теряли вязкую консистенцию и становились текучими до конца эксперимента, то есть были подобны мази. Образцы на основе яблочного пектина, наоборот, при нагревании уплотнялись без отвердевания, имели консистенцию пасты, незначительно ускоряя освобождение активно действующих веществ. Данные эксперимента свидетельствовали о целесообразности использования веществ на основе пектинов для разработки фармакопейных формообразующих форм в виде

паст для использования в специфической среде полости рта.

Ключевые слова: *формообразование лекарственных средств, заживление ран.*

O.B. Haioshko

Experimental Studies of the Ability of Pharmacopoeial Excipients to Release Pharmacologically Active Substances when Developing Dental Dressing

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract. The biopharmaceutical studies have undoubtedly proven that pharmacopoeial excipients based on polyethylene oxide, sodium carboxymethyl cellulose and apple pectin can release pharmacologically active substances and produce pharmacopoeial excipients in the form of ointments and pastes. The dynamics of diffusion of biologically active substances in agar gel within 6 hours of the experiment was practically the same in all samples. The least significant changes in samples consistency and preservation of paste-like consistency were observed in pharmacopoeial excipients based on pectin indicating the advisability of its application in the specific medium of the oral cavity.

Keywords: *formation of dosage forms; wound healing.*

Надійшла 15.02.2016 року.

УДК: 616-08+616-084+616.34-008.8+616-092.9+547.462.3

Гаморак Г. П.

Принципи корекції та профілактики лактобактерином порушень якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки у тварин після 20-денної аплікації на шкіру ітаконової кислоти

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

ВДНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", м. Івано-Франківськ, Україна

E-mail: galina1004@ukr.net

Резюме. Аплікації на шкіру ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см² протягом 20 днів призводять до суттєвих порушень якісного і кількісного складу головної, додаткової і залишкової мікрофлори як порожнини, так і приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки. Використання протягом 15 днів лактобактерину для нормалізації мікрофлори біотопів показало ефективність деконтамінуючої і корегуючої активності пробіотика у білих щурів, яким попередньо проводили аплікацію ітаконової кислоти, яка характеризувалася зростанням популяційного рівня і коефіцієнту кількісного домінування *Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Bacteroides sp.* та аеробних *Enterococcus sp.* Разом з тим, елімінація умовно патогенних ентеробактерій, стафілококів, пептокока та інших мікроорганізмів через 15 днів не настає, що вимагає продовження лікування дисбактеріозу.

Використання лактобактерину в експериментальних тварин, яким проводили 20-денні аплікації ітаконової кислоти на шкіру, з метою профілактики порушень видового складу і популяційного рівня мікрофлори порожнини і приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки показало його ефективність. Лактобактерин, що використовувався через день протягом всього експерименту (20 днів) запобігає порушенню колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки.

Ключові слова: *нормальна мікрофлора, товста кишка, лактобактерин, ітаконова кислота.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Ітаконова кислота застосовується у виробництві миючих

засобів і являється невід'ємним їх компонентом. Вона також знаходиться у різноманітних стирилах, полімерах, є пластифікатором полівінілхлориду. Всі ці речовини, що містять ітаконову кислоту, широко використовуються у побуті та у промисловому виробництві та контактують із шкірними покривами працюючих. У роботах показаний суттєвий вплив 20-денних аплікацій ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см² на шкіру білих щурів на мікрофлору порожнини і приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки [6]. Крім того, з'ясовано, що після 20-денної аплікації ітаконової кислоти самовідновлення якісного і кількісного складу мікрофлори протягом 15 днів не настає [6].

Стабільність компонентів мікрофлори товстої кишки і фізіологічних функцій підтримується складними механізмами симбіозу з макроорганізмом, які сформувались у процесі тривалої адаптації спільного існування у формі єдиної екологічної системи [4]. Як і в будь-якому біоценозі, так і в товстій кишці завжди домінують «характерні» автохтонні облигатні групи мікроорганізмів, кількість видів яких невелика, але у кількісному відношенні вони складають основу мікробіоценозу [1]. Сюди відноситься автохтонна облигатна, ендогенна, резидентна, головна мікрофлора, якій належить провідна роль у підтримці взаємовигідних, симбіотичних відносин між організмом хазяїна та його мікрофлорою, а також у регуляції міжмікробних взаємовідносин.