

УДК 615.454.12

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДЕНТАЛЬНОГО ГЕЛЯ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ^{1,2}Князькова А.С., ^{1,2}Семкина О.А., ¹Фатеева Т.В.¹Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растенийРоссельхозакадемии, Москва, e-mail: egorovaalexandra@yandex.ru;²ФБГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Цель исследования заключается в разработке состава и технологии изготовления дентального геля с эвкалимином и ибупрофеном, обладающего антимикробным, противовоспалительным и обезболивающим действием. Проведены химиотерапевтические исследования в опытах *in vitro* антимикробной активности эвкалимина в модельных смесях с различным содержанием ибупрофена, которые показали отсутствие взаимодействия между субстанциями (значение и спектр активности эвкалимина не изменяется). С учетом физико-химических свойств субстанций (резко выраженная гидрофобность эвкалимина и ибупрофена, уменьшение антимикробной активности эвкалимина в присутствии производных целлюлозы) осуществлен выбор вспомогательных веществ для изготовления дентального геля (карбомер, маннит, фруктоза, ПЭГ, спирт этиловый) и способ введения активных компонентов. Определены параметры оценки качества дентального геля в процессе хранения (внешний вид, отсутствие расслоения, консистенция).

Ключевые слова: лечение пародонтита, стоматологические гели, эвкалимин, ибупрофен**DEVELOPMENT OF MANUFACTURING AND TECHNOLOGY DENTAL GEL COMBINED ACTION**^{1,2}Knyazkova A.S., ^{1,2}Semkina O.A., ¹Fateeva T.V.¹All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Russian Academy of Sciences, Moscow,e-mail: egorovaalexandra@yandex.ru;²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the study is to develop a composition and manufacturing dental gel with eucalimin and ibuprofen characterized by antimicrobial, anti-inflammatory and analgesic effect. Chemotherapeutic studies *in vitro* have been carried out to explore eucalimin antimicrobial activity in model mixtures with different contents of ibuprofen. Experiments have demonstrated the absence of interaction between substances (value and range of eucalimin activity are not changed). Selection of auxiliary substances for the manufacture of dental gel was done on the basis of data on the physical and chemical properties of active substances. There is evidence of reduction of antimicrobial activity in the presence of eucalimin cellulose derivatives. Thus a gelling agent was used as carbomer. The gel composition comprises fructose, mannitol, alcohol and PEG.

Keywords: periodontitis, antimicrobials, analgesic, dental gel, eucalimin, ibuprofen

В настоящее время достаточно хорошо изучены и описаны в литературе ведущие факторы развития гингивита и пародонтита как самых частых проявлений воспалительных заболеваний полости рта. Общепринятым считается, что наличие микробного налета на зубах является постоянным патогенетическим источником бактериальных эндотоксинов, которые проникают через эпителий десневой борозды и инициируют воспаление десны [2,7].

В связи с этим широкое распространение получило использование синтетических антимикробных препаратов. Однако способность данной группы препаратов приводить к значительному снижению иммунитета, как местного, так и общего, к нарушению функции пищеварения и развитию дисбактериоза, аллергическим реакциям и другим нарушениям является существенным недостатком их использования, а развитие антибиотикорезистентности снижает эффективность их назначения [3].

В современной стоматологической практике при лечении заболеваний пародонта отдают предпочтение препаратам, которые наряду с высоким терапевтическим эффектом не обладают побочными действиями, описанными выше. К таким препаратам можно отнести средства растительного происхождения.

Одним из действенных средств для лечения различных заболеваний полости рта является эвкалимин, представляющий собой очищенную сумму терпеноидных альдегидофенолов (эуглобалин) и тритерпеноидов, выделяемых из листьев и побегов эвкалипта. Препараты на основе эвкалимина оказывают антимикробный и противовоспалительный эффект [1]. Имеются данные о том, что применение эвкалимина не приводит к нарушению нормальной микробной флоры и оказывает лечебный эффект при осложнениях, вызванных антибиотико- и химиотерапией, проявляющихся дисбактериозом, установлено отсутствие ингибиру-

ющего действия эвкалимина на бактерии кишечной группы (слабовыраженное или отсутствие ингибирующего действия на бактерии рода *ESCHERICHIA*) [4].

Учитывая болезненность, которая сопровождает практически все формы воспалительных заболеваний пародонта, целесообразным является назначение обезболивающих препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Эффективным и широко применяемым в стоматологии НПВС является ибупрофен, назначаемый в виде таблеток, капсул, растворов или сиропов (в педиатрии).

Однако для эффективного лечения заболеваний полости рта необходимо учитывать лекарственную форму препарата. Ассортимент используемых в настоящее время средств для лечения гингивита, стоматита, пародонтита и пр. представлен в основном жидкими формами (настойки, жидкие экстракты), а также мазями и гелями. Большим преимуществом обладают аппликационные лекарственные формы в виде гидрофильных гелей, так как они способны уменьшать отечность и мокнутие, хорошо распределяются на слизистой оболочке, создают локальные терапевтические концентрации, удобны в применении. Полимеры, входящие в состав гелей, могут способствовать пролонгированию действия препарата.

В связи с актуальностью проблемы лечения воспалительных заболеваний полости рта и внедрением отечественных инновационных лекарственных препаратов в фармацевтическую промышленность в рамках научного сотрудничества на базе ГНУ ВИЛАР и ЦКП (НОЦ) РУДН проводится научно-исследовательская работа по разработке состава дентального геля, содержащего эвкалимин и ибупрофен.

Целью настоящего исследования является изучение комбинации эвкалимина и ибупрофена в лекарственной форме в виде геля, что позволит сочетать антимикробный, противовоспалительный и анальгезирующий эффект, способствующий комплексному подходу к лечению.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи: проведение исследований антимикробной активности эвкалимина в присутствии ибупрофена; осуществить выбор вспомогательных веществ и технологии получения геля с учетом физико-химических свойств субстанций.

Материалы и методы исследований

Для приготовления дентального геля использовали субстанцию эвкалимина (получена в лаборатории фитохимии ГНУ ВИЛАР) с антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*

(штамм 209–P) 15,6 мкг/мл и микронизированную субстанцию ибупрофена (средний размер частиц 25 мкм, производитель BASF, Германия).

Приготовление геля проводилось методом набухания полимера в воде с последующей гомогенизацией активных субстанций. Микрофотографии выполнены на растровом электронном микроскопе Jeol JSM-6490LV при ускоряющем напряжении 15 и 20 кВ.

Для определения антимикробного действия эвкалимина в присутствии ибупрофена использовали метод разведений [6]. Навеску исследуемого образца смеси субстанций в различных соотношениях помещали в пустую стерильную пробирку, добавляли спирт этиловый 96% из расчета 0,1 мл на 4 мг субстанции и выдерживали в течение 1 часа для стерилизации субстанций. Далее добавляли соответствующую питательную среду (мясопептонный бульон) в количестве, необходимом для создания исходной концентрации препарата – 1000 мкг/мл. Путем двукратных разведений готовили ряды убывающих концентраций смеси испытуемых веществ (1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,2, 15,6, 7,8 и т.д.). Последняя пробирка с чистой средой без добавления испытуемого образца служила контролем культуры микроорганизма. После этого все пробирки (опытные и контрольные) засеивали соответствующими культурами патогенных тест-микроорганизмов. Взвеси грамположительных и грамотрицательных бактерий готовили в изотоническом растворе натрия хлорида по бактериальному стандарту мутности 10^9 микробных тел в 1 мл (10 ED). Затем в каждую пробирку с испытуемыми веществами вносили 0,2 мл взвеси, содержащей 10^4 микробных тел в 1 мл. Посевы бактерий инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 часов. Активность эвкалимина в присутствии ибупрофена определяли по минимальной подавляющей рост бактерий концентрации, при которой визуально не наблюдали роста микроорганизмов, выражающегося в наличии мутности в различной степени. Значение активности эвкалимина в смесях с ибупрофеном сравнивали со значением антимикробной активности индивидуальных веществ.

Результаты исследований и их обсуждение

При разработке состава комбинированного препарата нами было исследовано взаимодействие субстанций. Для проведения микробиологических исследований готовились смеси эвкалимина и ибупрофена в соотношениях 1:1, 1:2, 1:5, 2:1 соответственно. Параллельно проводился контроль активности отдельных веществ. Так, активность эвкалимина в отношении *S. aureus* составила 15,6 мкг/мл, что указывает на высокую антимикробную активность. При этом ибупрофен обладал слабым бактериостатическим действием в концентрации 1000 мкг/мл.

При изучении антимикробной активности смесей субстанций получены следующие результаты: в образцах с соотношением эвкалимина к ибупрофену 1:1, 2:1 антимикробная активность эвкалимина составила 31,2 мкг/мл, в образцах с соот-

ношением 1:2, 1:5 – 62,5 и 85 мкг/мл соответственно. При этом при пересчете на эвкалимин его антимикробная активность и спектр действия остаются прежними. Таким образом, проведенные исследования показали отсутствие взаимодействия и ингибирования антимикробной активности эвкалимина в присутствии ибупрофена, что позволяет использовать обе субстанции в одной лекарственной форме.

В процессе изучения антимикробной активности эвкалимина с ибупрофеном учитывались физико-химические и морфологические свойства субстанций при их совместном введении в лекарственную форму. Изучены растворимость эвкалимина и ибупрофена в различных растворите-

лях и их системах (вода, спирт этиловый 40–96 %, ПЭГ–400, глицерин, пропиленгликоль, гидрогенизованное масло касторовое, триглицериды средней цепи и др.). Эвкалимин практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте этиловом 96 %. Ибупрофен также практически нерастворим в воде, растворим в спирте этиловом 40–96 % и др. органических растворителях. Были проведены исследования микроструктуры поверхности частиц субстанций (рис. 1). Данные о морфологических характеристиках частиц эвкалимина и ибупрофена наряду с дисперсностью, имеют большое значение для понимания процессов улучшения растворения субстанций.

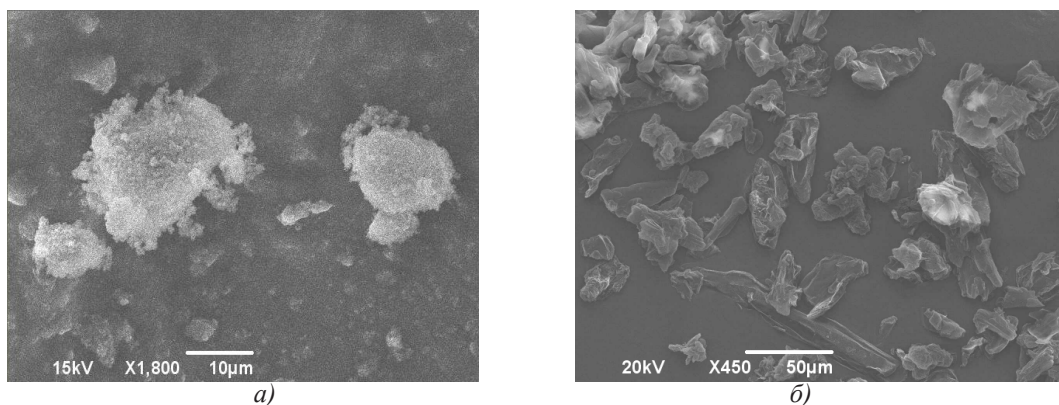


Рис. 1. Микроструктура поверхности частиц активных субстанций:
а) – эвкалимина, б) – ибупрофена

Частицы ибупрофена представляют собой в основном плоские многогранники с чешуйчатой поверхностью размером 20–80 мкм. Форма частиц эвкалимина близка к сферической, поверхность бугристая, размер частиц 10–500 мкм. Гранулометрический состав эвкалимина показал наличие преимущественно фракций частиц 200–250 мкм (50–60%). Для повышения солюбилизации эвкалимин измельчали до размера частиц 100–150 мкм, растворяли при нагревании (50°C) в ПЭГ–400 и добавляли к раствору ибупрофена в спирте этиловом 96%. Данная технология позволяла добиться относительно быстрого растворения субстанций и возможности введения их в состав препарата в виде раствора. Параллельно проводились опыты по созданию солюбилизированного комплекса эвкалимина и ибупрофена с β-циклодекстрином. Однако данный способ имел ряд недостатков, в частности, необходимость длительного механического перемешивания субстанций.

При выборе гелеобразующего компонента учитывали ингибирующее влияние некоторых вспомогательных веществ на активность эвкалимина (например, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза) [5]. Поэтому в качестве основы использовали карбомер средней вязкости марки ETD 2020 (USP, EP). Для уменьшения горького вкуса в состав включены подсластители – маннит (USP, EP) и фруктоза (USP, EP), а также вкусовая добавка «грейпфрут» (USP, EP). В результате исследований получен дентальный гель зеленоватого цвета с приятным травянистым запахом и сладким вкусом, однородный и непрозрачный, без механических включений. Для оценки качества полученного геля в процессе хранения были заложены 3 серии готового продукта. Образцы оценивают по следующим характеристикам: внешний вид, отсутствие расслоения, консистенция.

Выводы

В результате проведенных исследований изучены морфологические особен-

ности частиц эвкалимина и ибупрофена, растворимость субстанций, определен способ введения активных веществ в лекарственную форму, изучена индивидуальная антимикробная активность эвкалимина, а также его активность в присутствии ибупрофена, подтверждено отсутствие взаимодействия между субстанциями, что позволяет продолжать исследования в области разработки инновационного комплексного стоматологического средства.

Список литературы

1. Вичканова С.А., Крутикова Н.М. Новые аспекты применения эвкалимина. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – №1. – С. 214–221
2. Дроботко Л.Н., Страхова С.Ю. Профилактика и лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта // Русский медицинский журнал. – 1999. – №19. – URL: http://www.rmj.ru/articles_1974.htm (дата обращения 12.05.2014)
3. Мануйлов Б.М. Особенности строения и физиологии пародонта, особенности лечения и профилактики заболеваний тканей пародонта фитопрепаратами // Некоторые особенности фитотерапии в стоматологии: методические рекомендации. – М., 2005. – URL: http://www.e-stomatology.ru/company/saluta/article_8.htm (дата обращения: 29.01.2011)
4. Патент РФ № 2410112, 07.07.2009
5. Семкина О.А. Разработка состава и технологии мягких лекарственных форм эвкалимина: дис....канд. фарм. наук. – М., 2005. – С.82–85
6. Фатеева Т.В. Экспериментальные исследования в опытах *in vitro* отечественного противогрибкового препарата Анмарин из *Ammi majus* L. // От растения к препарату: традиции и современность: тезисы докл. Всерос. конф. с междунар. участием (Москва, 23–24 апр. 2014 г.). – М., 2014. – С.281–284
7. Цепов Л.М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л.М.Цепов, А.И.Николаев, Е.А.Михеева. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 88

References

1. Vichkanova S.A., Krutikova N.M. Questions to biological, medical and pharmaceutical chemistry, 2012, no. 1, p. 214–221
2. Drobotko L.N., Strakhova S.U., Russian Medical Journal, 1999, No.19, available at: www.rmj.ru/articles_1974.htm (accessed 12 May 2014)
3. Mainulov B.M. Osobennosti stroeniya I fiziologii parodontosaosobnostilecheniya I profilacticzabolevaniitkaneiparodontafitopteparataminekotorieosobnostifitoterapii v stomatologiiimethodicheskierecomendacii [Features of the structure and physiology of periodontal, particular disease treatment and prevention of periodontal tissue fitopreparatami. Some features of herbal medicine in dentistry. Guidelines.]. Moscow, 2005, available at: URL: http://www.e-stomatology.ru/company/saluta/article_8.htm (accessed 29 January 2011)
4. Patent № 2410112 (RU) 07.07.2009
5. Semkina O.A. Razrabotkasostava i tekhnologiimyagki khlekarstvennikhformevkalinina [Development of technology soft medicinal forms eucalimin]. Moscow, 2005, pp.82–85
6. Fateeva T.V. Sbornik nauchnikh trudov Vserossiiskoi konferencii «Otrasteniya k preparatu: tradicii i sovremennost» (Proc. of the nat. conf. «From the plant to the drug: tradition and modernity»), Moscow, 2014, pp.281–284
7. Tsepov L.M. Diagnostikalechenie i profilactikazabolevanii parodonta [Diagnosis, treatment and prevention of periodontal disease]. Moscow, Medpress–inform Publ., 2008, p.88

Рецензенты:

Каленикова Е.И., д. фарм. н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва;
Алексеев К.В., д. фарм. н., профессор, зав. лабораторией готовых лекарственных форм НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.