

ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ДОСТУПНОСТЬ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Ю.В. Шикова^{1,2}, доктор фармацевтических наук, **В.А. Лиходед**¹, доктор фармацевтических наук, профессор, **А.И. Булгакова**¹, доктор медицинских наук, профессор, **Н.А. Васильева**¹, кандидат медицинских наук, **Е.С. Солдатова**¹

¹Башкирский государственный медицинский университет;
Российская Федерация, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3;

²Институт стратегических исследований республики Башкортостан;
Республика Башкортостан, 450008, г. Уфа, ул. Кирова, д. 15

Введение. Совершенствование лекарственных форм в рамках одной нозологии направлено на повышение фармацевтической доступности активных компонентов, входящих в их состав, а также степени пролонгации и многоцелевой направленности. В стоматологии при лечении пародонтита необходимы лекарственные препараты, оказывающие выраженное пролонгированное, регенерирующее, иммуномодулирующее, анестезирующее, антибактериальное действие.

Цель исследования – изучение влияния вспомогательных веществ стоматологических мазей на пролонгирующее действие препарата и степень высвобождения активных компонентов.

Материал и методы. Объекты исследования – 6 экспериментальных образцов стоматологических мазей с разным составом вспомогательных веществ. Определение фармацевтической доступности проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Результаты. Установлено, что солюбилизатор лутрол оказывает положительное влияние на высвобождение активного компонента препарата. Определено его оптимальное количество с точки зрения реологических и технологических характеристик мази. Выявлено, что отсутствие в составах диметикона-1000 приводит к снижению высвобождения активных компонентов препарата. Исследовано *in vitro* влияние вспомогательного вещества коллидона CL-M на высвобождение активного компонента из мазевой основы.

Заключение. Определены оптимальные концентрации вспомогательных веществ в составе мягкой лекарственной формы с эффектом пролонгации для лечения пародонтита.

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, стоматологическая мазь, вспомогательные вещества, тонкослойная хроматография.

E-mail: shikmann@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

На современном фармацевтическом рынке представлен широкий спектр лекарственных препаратов (ЛП) для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Наиболее востребованные и часто назначаемые препараты: защитный гель «Асепта», содержащий анестезирующее средство бензалкония хлорид и пролонгирующие компоненты; «Асепта, гель адгезивный» (включает действующие вещества: метронидазол, хлоргексидина биглюконат, масло мяты эфирное, ментол; оказывает антибактериальное, противомикробное действие на ткани пародонта, но не имеет выраженного пролонгированного, регенерирующего, иммуномодулирующего, анестезирующего действия; «МетрогилДента» – гель, оказывающий антибактериальное действие благодаря содержанию метронидазола и хлоргексидина; «Холисал гель» – противовоспалительный и обезболиваю-

щий препарат, содержащий холина салицилат и цеталкония хлорид [1–3].

Совершенствование лекарственных форм (ЛФ) с целью фармацевтической доступности активных компонентов, входящих в их состав, а также для усиления пролонгации и разнонаправленного действия в рамках одной нозологии является актуальной задачей. Так, для лечения пародонтита обоснована разработка ЛП, оказывающего выраженное пролонгированное, регенерирующее, иммуномодулирующее, анестезирующее, антибактериальное действие [1, 2, 4, 5].

Цель настоящей работы – изучение влияния вспомогательных веществ стоматологических мазей на пролонгирующее действие препарата и степень высвобождения активных компонентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения эксперимента были изготовлены пробы стоматологической мази различных составов (см. таблицу).

Технология приготовления мазей заключалась в следующем: в воде очищенной растворяли лутрол F-68, добавляли сополимер стирола с малеиновым ангидридом (ССМА) до получения геля. Эмульгатор Т-2 и вазелиновое масло сплавляли на водяной бане. Сплав и гель объединяли, полученную смесь тщательно перемешивали, добавляли коллидон СL-М и диметикон 1000, вновь перемешивали. В готовую мазевую основу вводили предварительно измельченные метронидазол и анестезин, экстракт личинок большой восковой моли (ЭЛБВМ) и эфирное масло апельсина.

Определение фармацевтической доступности осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках марки «Silufol» в системе подобранных ранее растворителей этилацетат: этиловый спирт:аммиак (85:10:5) восходящим способом. Время хроматографирования – 15 мин [6, 7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что разработанные стоматологические мази составов 1–3, 5 и 6 однородны, стабильны, pH-5,9. Композиции характеризовались удовлетворительной консистенцией, легко намазывались на область десен с образованием тонкого ровного сплошного мазка и имели характерный апельсиновый аромат. За счет наличия коллидона СL-М в составе 5 – 5%, в составах 1–3 – 7%, в составе 6 – 10% и 0,5% масла эфирного апельсинового маскировался горький вкус метронидазола. Состав 4 имел жидкую консистенцию, при нанесении стекал с поверхности десен, мазок был неравномерным, аппликация фиксировалась недостаточно.

В ходе изучения фармацевтической доступности мазевых проб составов 1–3 было установлено, что со-

СОСТАВЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ МАЗИ, ПОДГОТОВЛЕННЫЕ ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Ингредиенты	Состав					
	1	2	3	4	5	6
Метронидазол	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
ЭЛБВМ*	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Анестезин	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Диметикон 1000	1,0	-	0,5	-	1,0	1,0
ССМА**	2,0	2,0	2,0	1,0	2,0	2,0
Эмульгатор Т-2	4,0	3,0	4,0	1,0	4,0	4,0
Масло вазелиновое	5,0	5,0	5,0	10,0	5,0	5,0
Лутрол F-68	1,5	0,5	0,5	1,5	1,5	1,5
Коллидон СL-М	7,0	7,0	7,0	7,0	5,0	10,0
Эфирное масло апельсина	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Вода очищенная	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание. *ЭЛБВМ — экстракт личинок большой восковой моли; **ССМА — сополимер стирола с малеиновым ангидридом.

любилизатор лутрол оказывает положительное влияние на высвобождение ЭЛБВМ (рис. 1). Оптимальное количество указанного компонента с точки зрения реологических и технологических характеристик мази составляло 1,5%. Кроме того, отсутствие в составе 2 диметикона-1000 способствовало снижению высвобождения активных компонентов экстракта.

Дополнительно исследовали влияние вспомогательного вещества коллидона СL-М на высвобождение метронидазола из мазевой основы (рис. 2). Установили, что на 60-й минуте высвобождение метронидазола составило 80% для композиций с содержанием коллидона в количестве 7% и 10% (составы 1 и 6 соответственно). Дальнейшее увеличение концентрации коллидона СL-М и введение его в состав мази в количестве 10% и более нецелесообразно, так как высокое высвобождение метронидазола достигается уже при 7% концентрации коллидона СL-М, причем достигается также маскировка горького вкуса метронидазола. Высвобождение метронидазола из состава

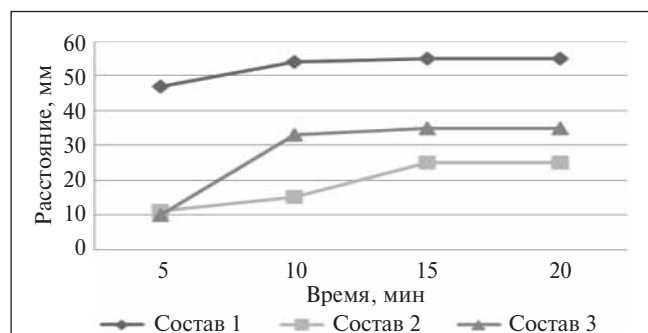


Рис. 1. Влияние вспомогательных веществ на высвобождение экстракта личинок большой восковой моли из мази

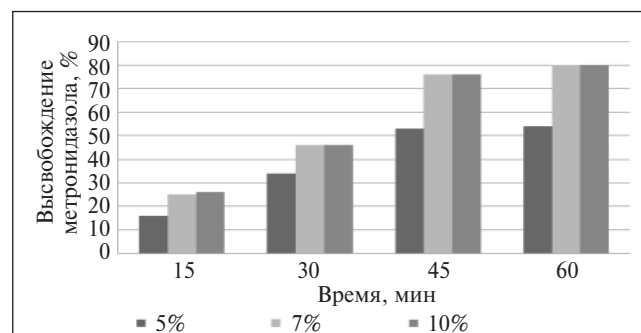


Рис. 2. Влияние концентрации коллидона СL-М на высвобождение метронидазола из мази

5, включающего 5% коллидона, оказалось минимальным и составило на 60-й минуте 54%.

Для изучения параметра нанесения на слизистую оболочку были изучены реологические показатели ЛФ при малых и больших скоростях сдвига от 0,3 до 134,1 с⁻¹ [5]. При изменении скорости вращения внутреннего цилиндра и неподвижном внешнем цилиндре анализировали эффективную вязкость препарата. Скорость сдвига мази определяли как отношение сдвигающего напряжения к вязкости ЛФ. Установлено, что мазь обладает псевдопластическим типом течения. Способность полностью восстанавливаться после полного разрушения системы под действием сдвигающих сил до первоначальных реологических параметров характеризует разработанный состав мази как стабильную систему и обеспечивает ее восстановление без расслаивания и седиментации. Мазь может фиксироваться на поверхности слизистой, обеспечивая необходимое взаимодействие действующих и вспомогательных веществ ЛФ, адсорбционный эффект и пролонгацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, *in vitro* показано положительное влияние вспомогательных веществ, входящих в состав стоматологической мази, на процессы высвобождения

активных компонентов. Оптимальное содержание лутрола и коллидона в композиции составило 1,5 и 7% соответственно. Согласно экспериментальным данным, оптимальным с точки зрения фармацевтической доступности *in vitro*, консистенции, удобства применения, выраженности и пролонгации лечебного действия оказался состав 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жулев Е.Н. Моделирование и лечение воспалительных заболеваний пародонта в эксперименте. Медицинский альманах, 2015; 3: 165–8.
2. Иванов П.В., Малайкин И.В., Стоматов А.В., Грибовская Ю.В. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении пародонтита. Фундаментальные исследования, 2008; 11: 23–7.
3. Скорикова Л.А., Лапина Н.В. Комплексное ортопедическое лечение больных с заболеваниями пародонта. Кубанский научный медицинский вестник, 2015; 6: 154–7.
4. Мазь с метронидазолом, экстрактом личинок большой восковой моли и анестезином для комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта. Патент RUS № 256494410.10.2015. Бюлл. 28.
5. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Булгакова А.И. и др. Сравнительное изучение реологических свойств мази на эмульсионной и гелевой основе. Медицинский альманах, 2013; 26 (2): 194–6.
6. Тумаков С.А., Тимирбулатов Р.А., Кириллова В.Я. Хроматография на бумаге и в тонком слое. Теория и практика. Самара: СамГМУ, 1999; 70.
7. Епифанова А.В., Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Бахтиярова С.Б. Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств. Фармация, 2011; 6: 33–6.

Поступила 11 апреля 2017 г.

EFFECTS OF THE PRESENT-DAY EXCIPIENTS ON THE PHARMACEUTICAL AVAILABILITY OF SOFT DOSAGE FORMS

Professor Yu.V. Shikova^{1,2}, PhD; Professor V.A. Likhoded¹, PhD; Professor A.I. Bulgakova¹, MD; N.A. Vasilyeva¹, MD; E.S. Soldatova¹

¹Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa 450008, Russian Federation

²Institute for strategic studies of the Republic of Bashkortostan; Republic of Bashkortostan, 450008, Ufa, Kirova str., 15

SUMMARY

Introduction. Improvement of dosage forms within one nosological entity is aimed at increasing the pharmaceutical availability of their active ingredients and the degree of prolongation and the multi-purpose usage. In dentistry, the treatment of periodontitis requires drugs having pronounced long-term, regenerative, immunomodulatory, anesthetic, and antibacterial effects.

Objective: to investigate the effects of dental ointment excipients on the long-term activity of an agent and on the degree of release of active ingredients.

Material and methods. The investigation objects were 6 experimental samples of dental ointments containing excipients of varying composition. Pharmaceutical availability was determined by thin-layer chromatography.

Results. The solubilizer lutrol was ascertained to have a positive effect on the release of the drug's active ingredient. Its optimal amount was determined from the rheological and technological characteristics of the ointment. The absence of Dimethicone-1000 in the agent was found to result in decreased release of its active ingredients. The excipient Kollidon CL-M was investigated *in vitro* for its effect on the release of an active ingredient from the ointment base.

Conclusion. The optimal concentrations of excipients were determined in the soft dosage forms with an effect of prolongation for the treatment of periodontitis.

Key words: periodontal inflammatory diseases, dental ointment, excipients, thin-layer chromatography.

REFERENCES

1. Zhulev E.N. Modeling and treatment of inflammatory periodontal diseases in the experiment. Meditsinskiy almanah, 2015; 3: 165–8 (in Russian).
2. Ivanov P.V., Malan'in I.V., Stomatov A.V., Gribovskaya Yu.V. Antioxidant therapy in the complex treatment of periodontitis. Fundamentalnie issledovaniya, 2008; 11: 23–7 (in Russian).
3. Skorikova L.A., Lapina N.V. Complex orthopedic treatment of patients with periodontal diseases. Kubanskiy meditsinskiy vestnik, 2015; 6: 154–7 (in Russian).
4. Ointment with metronidazole, an extract of large wax moth larvae and anesthesin for complex treatment of inflammatory periodontal diseases. Patent RUS № 256494410.10.2015. Bull. 28 (in Russian).
5. Shikova Yu.V., Likhoded V.A., Bulgakova A.I. et al. Comparative study of the rheological properties of the ointment on an emulsion and gel basis. Meditsinskiy almanah, 2013; 26 (2): 194–6 (in Russian).
6. Tumafov S.A., Timirbulatov R.A., Kirillova V.Ya. Chromatography on paper and in a thin layer. Theory and practice. Samara: SamGMU, 1999; 70 (in Russian).
7. Epifanova A.V., Shikova Yu.V., Likhoded V.A., Bakhtiyarova S.B. Modern auxiliary substances in the manufacture of medicines. Farmatsiya, 2011; 6: 33–6 (in Russian).