

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ БЎИШ

БУЙИЧА ТОШИРИКЛАР

На правах рукописи
УДК 615.32:615.414

ШАРАПОВА ЗУЛФИЯХОН БОБУРХООНОВНА

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ДУШИЦЫ
МЕЛКОЦВЕТНОЙ**

5A510603 - Промышленная технология лекарств

ДИССЕРТАЦИЯ

для получения академической степени магистра

Научный руководитель:

доцент, к.ф.н. Шодмонова Ш.Н.

Ташкент 2013

Кафедра муdiri

"18" 06 2013 й

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНИ ЁЗИШ
БЎЙИЧА ТОПШИРИҚЛАР

Тошкент Фармацевтика институти ректорининг 2012й " __ " февраль __
сон буйруғи билан тасдиқланган

Дори турлари технологияси кафедраси бўйича
майдонини тоғрайхон дивини
магистрлик диссертациясининг номи

асосида гвль технологиясини шмаб
шқши мавзудаги магистрлик диссертацияси

Илмий рахбар доцент, фармацевтика фанлари ном
зоди Шодрмонова Шахноза Н. бошчилигида
(илмий рахбарнинг исми-фамилияси, лавозими, илмий даражаси ва илмий унвони)

Шаропова Зумрайхон Бобураон кизи томонидан
(тингловчининг исми-фамилияси)

тугалланган ҳолда 2013 й "16" май да 17 соми
кафедрасига дастлабки химоя учун тақдим этилади.

Тадқиқот ишида мавзуга тегишли адабиёт
лар, илмий намуналар, ақборот ресурслар
ри, замонавий тахлий усуллари ва ин
тернет манбаълардан фойдаланилади
Фармацевтика соҳаси, тиббиёт соҳаси бўйича чоп этилган адабиётлардан, замонавий усул
ва услублардан ва х.к.)

Ишда гвльнинг тахлий кўриниши реоло
гик хоссалари, шқдорий тахлий
берилиши кўзда тутилади

Ишда куйидаги масалалар баён этилади:

1-боб шқнинг дозарблги, адабиётлар
(номи)
тахлий кўриниши

2-боб суноқ эжектрат ва шқдан сто
(номи)
матологик таркибини шмаб шқши

3-боб гвльни шқрат курсаткилари аниқ
ланди. (номи)
Шаввеля яшилётган талабларни
турғунлиги урганиши.

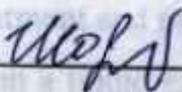
(сана, ой, йил)

Илмий рахбар доцент, ф.ф.н. Шодрмонова Ш.Н.
(исми, фамилияси, илмий даражаси ва унвони)

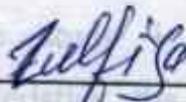
Магистрант 2012 й "16" февралда топшириқни қабул қилди.

- **Практическая значимость результатов исследования.** Установлены показатели качества и их нормы для стоматологического геля.
- **Структура работы и его содержание.** Магистерская диссертация состоит из трёх глав: в первой главе изложены результаты литературного анализа, приведены обзор мягких лекарственных форм применяемых в стоматологии, во второй главе излагаются объекты и методы исследования; в третьей главе излагаются результаты исследования стоматологического геля.
- **Основные результаты выполненной работы.** Нами был подобран состав и разработана технология стоматологического геля, были изучены физико-химические показатели и сроки хранения.
- **Выводы и краткие обобщённые рекомендации.** Разработанный нами стоматологический гель должен обладать следующими фармакологическими свойствами: противовоспалительным, болеутоляющим.

Научный руководитель _____


(подпись)

Магистр _____


(подпись)

THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Department of Industrial Pharmacy Master Z.B. Sharapova

Char of technology of medicinal forms Scientific tutor: Sh.N. Shodmonova

The academic year 2011-2013, Specialty 5A 510603 - Industrial
technology of medicine

ABSTRACT to master's THESIS

- **Relevance of the theme.** In modern dental practice and pharmaceutical topical issue is to provide a new and effective means on the basis of vegetable origin for the treatment of inflammatory processes of the oral cavity.
- **The goals and mission of the work.** Selection of optimal dental gel technology based on liquid extract of oregano tyttanthum for use in dentistry.
- **The object and purpose of the study.** The object of study is the dental gel, recommended for the treatment and prevention of periodontal disease, which includes in its composition a liquid extract of medicinal plants. The subject of the study is to structure, technology, physical and chemical characteristics, the storage conditions of the drug for the treatment and prevention of periodontal disease.
- **Methodology and methods of the study.** The methodological basis of this work is the analysis of the literature in the field of dentistry, medicine technology, which helped to rationally choose the composition and to develop the technology of dental gel.
- **The degree of novelty of the results of scientific research.** First developed and validated dental gel composition for the prevention and treatment of periodontitis.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	8
Глава I. Обзор литературы.....	11
1. Классификация и этиопатогенез пародонтита.....	11
2. Проблема лечения и профилактики пародонтита и роль фитопрепаратов в её решении.....	15
3. Душица мелкоцветная как перспективное растительное сырье для применения в стоматологической практике.....	20
4. Душица мелкоцветная.....	21
5. Роль мягких лекарственных форм в терапии и профилактике стоматологических заболеваний. Стоматологические гели: современный взгляд на лекарственные формы.....	23
6. Особенности создания мягких лекарственных форм из лекарственного растительного сырья.....	27
Заключение по обзору литературы.....	30
Глава II. Объекты и методы исследования.....	32
1. Объекты исследования.....	32
2. Методы получения стоматологических гелей на основе жидкого экстракта.....	34
3. Получение жидкого экстракта из лекарственного растительного сырья.....	34
4. Получение стоматологических гелей.....	36
5. Методы, применяемые для стандартизации полученных стоматологических гелей.....	37
6. Установление норм качества стоматологических гелей.....	37
7. Методы биологических исследований гелей для применения в стоматологической практике. Определение антимикробной активности.....	37
8. Количественное определение флаваноидов, входящих в состав стоматологических геля.....	38
Глава III. Разработка мягких лекарственных форм (гелей) на	

основе водно-спиртовых извлечений из душицы мелкоцветной.....	40
1. Оценка физико-химической совместимости ингредиентов.....	40
2. Технология приготовления стоматологических гелей.....	44
3. Анализ и стандартизация гелей для лечения и профилактики пародонтита.....	45
Выводы к главе III.....	56
Общие выводы.....	57
Список литературы.....	58

Для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта наряду с противовоспалительными лекарственными средствами, назначаемыми путем смыва, широко используются и препараты растительного происхождения.

Лекарственные средства растительного происхождения и препараты, содержащие в своем составе растительные компоненты, давно и успешно применяются в стоматологии. Несмотря на это, интерес к препаратам на основе лекарственных растений только увеличивается с каждым годом. Такую тенденцию объясняют интересом к лекарственным растениям благодаря следующим недостаткам синтетических лекарственных средств: токсичность, побочные действия и возможность вызвать аллергическую реакцию. По данным ВОЗ, лекарственные растения, донимковские и результаты применения спиртовых лекарственных средств, применяются у 12-18% населения.

При приеме во внимание слизистую оболочку полости рта, к стоматологическим лекарственным формам предъявляются такие требования, как протуморосцидирующая, антибактериальная активность, способность улучшить кровообращение.

Следует отметить, что при хронических воспалительных процессах в полости рта причиной не только локальных воспалений, но и является общее состояние организма. В первую очередь это касается заболеваний

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В современной фармацевтической и стоматологической практике актуальным вопросом является создание новых эффективных средств, для лечения острых и хронических воспалительных процессов полости рта. Актуальность профилактики и лечения данных заболеваний обусловлена высокой распространённостью данной патологии. По данным ВОЗ, около 95% взрослого населения планеты и 80% детей имеют те или иные признаки заболевания пародонта.

Для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта наряду с противовоспалительными лекарственными средствами, полученными путём синтеза, широко используются и препараты растительного происхождения.

Лекарственные средства растительного происхождения и препараты, содержащие в своем составе растительные компоненты, давно и успешно применяются в стоматологии. Несмотря на это, интерес к препаратам на основе лекарственного растительного сырья повышается с каждым годом. Такую тенденцию возрождения интереса к лекарственным растениям объясняют следующие недостатки синтетических лекарственных средств: токсичность, побочные действия и вызываемые ими аллергические реакции. По данным ВОЗ, аллергические явления, возникающие в результате применения синтетических лекарственных средств, возникают у 12-18% населения.

Принимая во внимание слизистую оболочку полости рта, к стоматологическим лекарственным формам предъявляются такие требования, как противовоспалительная, антибактериальная активность, способность улучшать кровообращение.

Следует отметить, что эти хронические воспалительные процессы являются причиной не только локальных воспалений, но и влияют на общее состояние организма. В перечне осложнений, которые вызваны

болезнями пародонтита, значительное количество воспалительных процессов челюстно - лицевой области, нарушение функции пищеварения, влияние на психоэмоциональную сферу, снижение резистентности организма к влиянию инфекционных и других факторов. Таким образом, разработка стоматологического геля для лечения и профилактики заболеваний пародонтита на основе растительного сырья (душицы мелкоцветной - *Origanum tyttanthum*), является актуальной задачей, так как, предложенные нами в качестве действующих веществ растения по своей биоцидной активности, противовоспалительному действию эффективнее многих используемых в стоматологической практике, но при этом менее токсичны, а гелевая композиция позволяет пролонгировать действие активных компонентов и снижать раздражающее действие за счет вспомогательных веществ.

Цель и задачи исследования. Целью данной работы явились разработка средств на основе растительного сырья для применения в стоматологической практике для профилактики и лечения пародонтита.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Анализ литературных данных. Провести физико-химические исследования изучаемых объектов для включения в состав стоматологического геля;
2. Разработать способ получения рационального состава и технологию стоматологических гелей;
3. Изучить структурно-механические свойства разработанных гелей;
4. Установить показатели качества для стоматологического геля;
5. Провести стандартизацию стоматологического геля по основным показателям: внешний вид, величина рН, количественное определение, структурно-реологические свойства, антимикробную активность, стабильность при ускоренном хранении.

Научная новизна работы. Впервые разработан и обоснован состав стоматологического геля для профилактики и лечения пародонтита.

Практическая значимость работы. Установлены показатели качества и их нормы для стоматологического геля.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 1 статья в «Фармацевтическом журнале» и 1 тезис «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Получение жидкого экстракта душицы мелкоцветной методом предложенным Пулатовой Т.П. и Шодмоновой Ш.Н.
2. Технология получения предложенного состава геля.
3. Результаты качественного и количественного анализа действующих веществ, антимикробной активности разработанных средств и обоснование методов стандартизации предложенной лекарственной формы.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 67 стр. машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), собственных исследований (главы 3), заключения, выводов, списка литературы, который включает в себя 93 источников, из них 1 на иностранных языке. Работа иллюстрирована 8 таблицами, 5 рисунками.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Классификация и этиопатогенез пародонтита

Заболевания пародонта, так же как и кариес зубов, получили очень широкое распространение. По данным ВОЗ, около 95% взрослого населения планеты и 80% детей имеют те или иные признаки заболевания пародонта [1]. После 35 лет в 50% случаев причиной потери зубов являются заболевания пародонта, в том числе пародонтит.

Пародонтит — воспаление тканей пародонта, характеризующееся прогрессирующей деструкцией пародонта и кости альвеолярного отростка челюстей. Пародонтит, как правило, является следствием гингивита (воспаления десны, обусловленное неблагоприятным воздействием местных и общих факторов и протекающее без нарушения целостности зубодесневого соединения), поэтому гингивит и пародонтит — стадии развития воспаления в пародонте. Профилактика и лечение гингивита — это и профилактика пародонтита, развитие которого обычно не вызывает боли и пациент обращается к врачу, когда процесс переходит в запущенную стадию.

В течение и гингивита, и пародонтита выделяют фазы: острую, хроническую, обострение и ремиссию. По протяжённости выделяют генерализованные и локализованные формы [1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 1.85, 1.86, 1.87].

Среди всех заболеваний пародонта 90-95% приходится на воспалительные, такие как гингивит и пародонтит. Гингивит — это воспалительный процесс в тканях десневого края, при котором поражаются только поверхностные ткани десны. Гингивит характеризуется отёком десны, гиперемией, изменением обычного её контура, кровоточивостью и появлением жидкого экссудата. За счёт отёка углубляется десневая борозда между десной и зубом и образуется десневой карман. Пародонтит — это воспалительный процесс, в который вовлекаются все структуры пародонта. Он характеризуется разрушением

зубодесневого соединения и прогрессирующей деструкцией альвеолярных отростков челюстных костей. Убыль костной ткани сопровождается расшатыванием зубов и атрофией десны. Для поздних стадий болезни характерно выпадение зубов. Боль, как правило, отсутствует и появляется лишь в случае присоединения острой инфекции (например, образование абсцесса в одном или нескольких пародонтальных карманах). Пародонтит — самая частая причина потери зубов у взрослых [I.6, I.7, I.8, I.85, I.86, I.87].

Фактически гингивит и пародонтит — это две взаимосвязанные формы заболевания, поскольку воспалительный процесс возникает сначала в тканях десны, и постепенно в него вовлекаются подлежащие структуры пародонта: зубодесневая связка и альвеолярная кость [I.9, I.10, I.11, I.2].

В настоящее время установлены основные местные патогенетические факторы, лежащие в основе воспалительных заболеваний пародонта. Это скопление зубного налёта (микробный фактор), нарушение строения преддверия полости рта, зубочелюстные аномалии и супраконтакты [I.12].

Применительно к воспалительным заболеваниям пародонта главным этиологическим фактором является микробный, который в клинике отождествляется с зубной бляшкой или мягким зубным налётом. Мягкий зубной налет следует рассматривать как живую структуру, так как основную его массу составляют продукты жизнедеятельности, погибшие микробы и остатки пищи, которые одновременно для них являются питательной средой [I.9, I.13].

Микрофлора зубного налёта — это ведущий этиопатогенетический фактор, ответственный за возникновение, развитие и прогрессирование заболеваний пародонта. Связь между состоянием пародонта и характером обсеменения полости рта, зубодесневого кармана, зубного и десневого

налётов очевидна, они находятся в постоянной взаимосвязи и взаимозависимости.

Микробный налёт располагается под пелликулой зуба. Основу его составляет комплекс полисахаридов и протеинов. Главными неорганическими компонентами являются кальций, фосфор, магний, калий, натрий, связанные с органической матрицей [1.1].

Микроорганизмы в зубном налёте расселяются с определённой закономерностью: через 2-3 суток определяются грамотрицательные и грамположительные кокки, через 4-6 суток — фузобактерии, на 7-е сутки — спирохеты, спираиллы. По мере роста налёта в толщину в его глубоких отделах преобладают анаэробные формы. Факторами, способствующими образованию микробного налёта, являются недостаточное самоочищение зубов, неудовлетворительный уход за зубами, качественные и количественные изменения ротовой жидкости и слюны [1.1, 1.13].

Действие микроорганизмов на пародонт имеет двухфазный характер. Первая фаза — это адгезия бактерий к тканям пародонта и колонизация десневой борозды. Вторая фаза — инвазия бактерий в ткани пародонта [1.1].

Скопление бактерий в области десневого края через 3-4 дня приводит к гингивиту, при котором создаются новые благоприятные условия для роста бактерий, и продолжает изменяться состав микрофлоры. На основании данных микроскопических исследований различают 3 фазы формирования зубного налёта. В первую фазу (до 4 часов после гигиенических процедур) преобладают Г+ кокки, одиночные Г+ палочки и Г- кокки, во вторую фазу (45 сут.) появляется значительное количество Г+ нитевидных форм и жгутиковые микроорганизмы, в третью фазу наблюдают смещение микробного спектра в сторону преобладания Г- форм, бактериоидов, спираилл и спирохет.

На ранних стадиях пародонтита бактериальная флора пародонтального кармана сходна с таковой при гингивите. При

развившемся заболевании преобладает грамотрицательная анаэробная флора: бактероиды, фузобактерии и др. Специфические пародонтальные микроорганизмы показывают большое разнообразие вирулентных свойств и способность к колонизации [I.14, I.15, I.16].

Разрушающее действие бактерий на ткани пародонта определяется выделением ряда токсических веществ — токсинов, энзимов, антигенов, мутагенов, хемотаксического фактора и других. Наиболее токсичны грамотрицательные бактерии и анаэробы [I.1].

Среди общих факторов, снижающих резистентность организма и создающих предрасположенность к возникновению заболеваний пародонта (пародонтита), следует отметить эндокринные заболевания, нервно-соматические болезни, заболевания крови, гиповитаминозы, заболевания ЖКТ, снижение реактивности организма [I.1, I.2].

По распространённости выделяют локализованный и генерализованный пародонтит; по течению — острый, хронический, обострение (в том числе абсцедирование), ремиссия; по тяжести процесса — легкую, средней тяжести и тяжелую степень.

Критериями тяжести пародонтита являются глубина пародонтального кармана, резорбция костной ткани челюстей, патологическая подвижность зубов.

Пародонтит выявляется чаще у лиц старше 30-40 лет, хотя за последние годы возраст пациентов с пародонтитом снизился. Характерно наличие в анамнезе жалоб на кровоточивость дёсен в течение нескольких лет, болевых ощущений в дёснах в острый период и период обострения, появление подвижности и нарушение функции зубов. Локализованный пародонтит вызывается местными причинами: травмированием тканей пародонта пломбировочным материалом, ортопедическими или ортодонтическими конструкциями, коффердамом или раздражающими, токсичными средствами (мышьяковистая паста, формальдегид и др.), окклюзионной травмой вследствие патологии прикуса или раннего

удаления моляров, физической травмой с последующим посттравматическим остеолитом кости. Локализованный пародонтит встречается часто, прогноз благоприятный при возможности прекращения действия травмирующего фактора и проведения курса адекватного лечения.

2. Проблемы лечения и профилактики пародонтита и роль фитопрепаратов в её решении

Основным условием успешного лечения патологий пародонта является обязательное составление плана, предусматривающего правильную последовательность лечебно-диагностических мероприятий с указанием поэтапности применения того или иного метода и лекарственного средства. Основным требованием лечения является направленность на устранение причинного фактора [1.17].

Комплексное лечение включает в себя как местные, так и общие лечебные мероприятия. Местное лечение осуществляется с применением: терапевтических, хирургических, ортопедических и физиотерапевтических методов [1.3]. Терапевтические методы включают аппликации и лечебные повязки с различными веществами: антисептическими, антимикробными, противовоспалительными, витаминными, кортикостероидными, препаратами пчелиного клея и др. [1.1, 1.3, 1.4, 1.15]. Общее лечение заболеваний пародонта проводят с учётом сопутствующей патологии, укрепляя защитно-компенсаторные силы организма [1.1, 1.3, 1.4].

В нашей стране разрешено применение многих средств, оказывающих противомикробное, противовоспалительное и часто, обезболивающее действие при заболеваниях дёсен. Для местного воздействия на инфекцию назначаются гели (метрогил-дента, пародиум, пародонтакс, пансорал, холисал, лидохлор, пиралвекс, солкосерил и др.), растворы для полосканий (например, корсодил, элюдрил) и специальные зубные пасты (такие как эльгидиум, элогель, эльгифлюор).

Последние годы отмечены появлением новых разнообразных видов химиотерапевтических средств для местного применения в полости рта. Препараты, которые в течение последних десятилетий изучались в аспекте химического воздействия на зубную бляшку, разделены на 5 основных категорий:

1) Антисептические средства с широким спектром антибактериального действия. К ним относят: феноловые эфирные масла (листерин); триклозан; производные гуанидина (наиболее известен хлоргексидин, на его основе созданы множества препаратов [I.18, I.19, I.20, I.21], которые изучены и активно применяются); четвертичные аммониевые соединения (холина салицилат и цеталконий хлорид входят в состав известных гелей и ополаскивателей [I.22, I.23]); фтористые соединения. Все вышеперечисленные соединения обладают рядом побочных свойств, проявление которых может стать не только неприятным, но и опасным для жизни.

2) Антибиотики, способные подавлять или уничтожать определенную группу бактерий. Антибиотики при лечении заболеваний пародонта назначают строго по показаниям: при обострении пародонтита, особенно с гноетечением из пародонтальных карманов, и в стадии абсцедирования. С этой целью чаще всего назначают линкомицин, рондомицин, левомицетин, ампициллин, рифампицин, азитромицин, таривид и др. Ограниченная возможность применения антибиотиков связана с их высокой аллергенностью и токсичностью. В целом, преобладает мнение, что при применении антибиотиков в качестве антибляшковых и антигингивитных средств, осложнения, связанные с побочным действием при назначении их, оказываются более весомыми, чем их потенциальная польза. Все чаще появляются устойчивые к действию антибактериального препарата штаммы микроорганизмов.

3) Отдельные комплексы ферментов, способные расщеплять или диспергировать гелеподобную оболочку бляшки или каким-либо иным образом изменять её метаболизм;

4) Неферментные, диспергирующие или модифицирующие агенты, способные изменять структуру или метаболическую активность бляшки;

5) Средства, препятствующие прикреплению всей или некоторой части бактерий полости рта к поверхности кутикулы или друг к другу.

Год от года увеличивается ассортимент препаратов на основе лекарственного растительного сырья [I.24, I.25, I.26, I.27, I.28, I.29, I.30]. Современную тенденцию возрождения интереса к лекарственным растениям определяют следующие обстоятельства:

- токсичность, побочные действия и аллергия, вызванные применением синтетических лекарственных средств. По данным ВОЗ аллергические явления, возникающие в результате применения синтетических лекарственных средств, возникают у 12-18% населения;

- при некоторых заболеваниях препараты из растений являются наиболее эффективными и на сегодняшний день остаются незаменимыми (ЛС, содержащие сердечные гликозиды, стероидные гормоны, природные цитостатики) [I.31, I.32, I.1].

Лекарственные средства растительного происхождения и препараты, содержащие в своем составе растительные компоненты, давно и успешно применяются в стоматологии [I.33]. На сегодняшний день данная группа составляет значительную часть арсенала средств, используемых для профилактики и лечения стоматологических патологий. Они обладают выраженным физиологическим действием на ткани пародонта, стимулируют регенеративные процессы, оказывают также противовоспалительный, бактериостатический, гемостатический,

дезинтоксикационный и дезодорирующий эффекты [I.34, I.17, I.35, I.36, I.37, I.38, I.39, I.40, I.41].

Для антисептической обработки полости рта используют препараты ромашки ободранной, календулы, шалфея лекарственного, эвкалипта шарикового и др. ЛР [I.42, I.43, I.1, I.44, I.45].

Хороший лечебный эффект на ткани пародонта оказывает *ромазулан* (содержит экстракт ромашки, эфирные масла, гликозиды, применяется в виде полосканий, аппликаций на десну на 20 мин.) [I.25, I.11].

Широко применяются препараты календулы (настойка календулы, ротокан, спирто-масляная взвесь и др.; применяется в виде полосканий, аппликации на десневой край после разведения на облепиховом масле 1:5).

Хлорофиллит — препарат из листьев эвкалипта (в виде спиртовых и масляных растворов).

Новоиманин — препарат, полученный из зверобоя продырявленного (полоскания, аппликации).

При гиперпластических разрастаниях десны применяют настои и отвары чаги. *Мараславин* — отвар на винном уксусе из смеси растений: полынь понтийская, цветочные почки гвоздичного дерева, чабрец, черный перец. Мараславин на ватных турундах вводят в межзубные промежутки и апплицируют на десну.

Используются линимент и сок алоэ, сок каланхоэ.

Производственно-экспериментальный завод "ВИЛАР" выпускает следующие лечебно-профилактические средства:

- *"Ротокан"* (смесь жидких экстрактов ромашки, календулы и тысячелистника)
- *"Сангвиритрин"* (представляет собой сумму бисульфатов природных алкалоидов сангвинарина и хелеритрина, полученных из травы маклеи; выпускается в виде 0,2% спиртового раствора и 1% линимента) [I.11].

- Зубной эликсир "Глист" (активные компоненты: сангвиритрин, глицирам, полученный из корней солодки, масло мяты перечной).

Известно, что в пародонтологии довольно широко распространены рекомендации по использованию растворов, отваров различных трав (В. С. Иванов и др.). Вместе с тем, надо отметить, что концентрация лекарственных веществ в растворах и отварах недостаточна для устранения воспаления. Такая экстракция позволяет выделить 10-15% биологически активных веществ, находящихся в растительном сырье. Кроме того, частое применение полосканий приводит к сухости рта, снижению защитных свойств слюны. Следует заметить, что особое внимание уделяется не только разработке препаратов, но и поиску новых лекарственных форм, которые отвечали бы следующим требованиям: дозированная минимальная необходимая концентрация лекарственных веществ, возможность пролонгированного действия, защита и изоляция очага поражения, хорошая адгезия к слизистой оболочке полости рта, отсутствие раздражающего действия и дискомфорта для пациента, простота использования.

Научно-производственным фармацевтическим предприятием "Салута-М" разработаны и производятся препараты противовоспалительного действия пластины "ЦМ" и "Тонзинал". В состав "ЦМ" входят водорастворимые экстракты трав: зверобоя, шалфея, тысячелистника, кроме того, в них содержится комплекс витаминов С и группы В, минеральные вещества и гомеопатическая доза гентамицина. Порошок "Тонзинала" представляет собой водорастворимый экстракт нескольких лекарственных растений: зверобоя, календулы, тысячелистника, солодки, плодов шиповника, содержит морскую соль, декаметоксин, лимонную кислоту, лактозу. Авторы использовали его как альтернативное средство раствору хлоргексидина и др. антисептическим препаратам [1.11].

Красногорский завод лекарственных средств выпускает "Стоматофит" — многокомпонентный растительный препарат с противовоспалительным, антисептическим, вяжущим, заживляющим действием. Препарат представляет собой экстракт из смеси дуба, ромашки, шалфея, арники, тимьяна, мяты и аира.

Также в стоматологии практикуется лечение продуктами пчеловодства: мёдом, прополисом, маточным молоком, цветочной пылью [I.22, I.1, I.23].

3. Душица мелкоцветная как перспективное растительное сырье для применения в стоматологической практике

Несмотря на достаточно разнообразный и широкий выбор растительных препаратов, интерес к лекарственным растениям повышается с каждым годом. Все чаще современная медицина обращается к фитопрепаратам, которые используются народами разных стран и культур для лечения и профилактики самых различных заболеваний. Достоверно известно, что все лечебные эффекты, проявляемые тем или иным растением, обусловлены наличием определенных биологически активных веществ (фенолы, гликозиды, сапонины) и др.

Многие виды сырья, которые широко применяются в медицинской практике и используются в приготовлении настоев, отваров, для получения лекарственных средств в промышленном производстве хорошо изучены. Однако, существующая устойчивая тенденция роста интереса населения и практических врачей к использованию лекарств природного происхождения, выражающаяся в увеличении научных работ, направленных на дальнейшее расширение номенклатуры растительного сырья [I.45, I.46, I.47, I.48, I.49].

Стандартизация и контроль качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) и препаратов из него производится в соответствии с требованием общих и частных статей Государственной фармакопеи СССР

XI издания (ГФ XI) — как основного сборника нормативных документов на лекарственные средства [I.46, I.31]. Требования к качеству 83 видов ЛРС приведены в фармакопейных статьях (ФС) ГФ XI, в то время, как к медицинскому использованию в Узбекистане в настоящее время разрешено около 200 видов сырья. Для остальных видов сырья продолжают действовать, чаще всего, устаревшие государственные стандарты (ГОСТы), отдельные фармакопейные статьи, по различным причинам не включены в ГФ XI.

Постоянно расширяющийся ассортимент лекарственных растений и препаратов на их основе требует эффективного контроля их качества, поэтому, исследования, направленные на разработку и совершенствование нормативной документации, а так же методам эффективного контроля препаратов на их основе имеет большое значение.

Ниже приведёна краткая характеристика растительного сырья использованного в данном исследовании.

4. Душица мелкоцветная

Душица мелкоцветная — *Origanum tythantum* Gontsch. Семейство Яснотковые — *Lamiaceae*, (губоцветные - *Labiatae*)

Душица мелкоцветная — многолетнее растение, высотой 30-90 см., с прямостоящими, мягко-волосистыми стеблями. Листья супротивные, черешковые продолговато-яйцевидные, цельно крайние. Сверху листья темно, снизу серовато-зелёные. Цветки мелкие, бледно-сиреневые, почти сидячие, в колосовидных полузонтиках, собранных в щитковидно-головчатые соцветия. Плоды — состоит из четырёх орешков; орешки тёмно-бурого цвета, округло-яйцевидной формы. Душица обыкновенная цветёт с июня до конца сентября, плоды созревают в августе — сентябре. Размножается семенами. Распространена почти по всей европейской части СНГ, на Кавказе, в южных районах Сибири, горных районах Средней Азии и Восточного Казахстана. Душица обыкновенная растёт на полянах

лесов, среди кустарников, при лесных дорогах, на опушках лесов, на сельских кладбищах. Запах растения ароматный. Своим ароматом и окраской цветов напоминает тимьян с той разницей, что тимьян имеет стелющиеся стебли, а душица – прямостоящие.

1) Химический состав

Трава душицы мелкоцветной содержат 0,17 -0,6% эфирного масла светло-коричневого цвета, в составе которого имеется 35-66% фенолов (в основном тимол и карвакрол), семена- до 25% жирного масла.

В надземной части душицы мелкоцветной, собранной в Бостанлыкском районе Ташкентской области, найдено 0,4% эфирного масла, 10,7% смолистых веществ, 0,7% тритерпеновых кислот, 1,35% кумаринов а также 11,06% полифенольных соединений, из них розмариновой кислоты – 3,8%, флавоноидов – 3,2%.

По данным представленным учёными нашего института (жидкий экстракт) душицы мелкоцветной (*Origanum tyttanthum*), обладает высокой противовоспалительной активностью [II.84]. Противовоспалительный эффект (жидкого экстракт) душицы мелкоцветной обусловлен содержанием в нём 0,3-1,2% эфирных масел, до 40% фенольных соединений (тимол, карвитол), витамина С, [II.78].

2) Роль флавоноидов в медицинской практике

Флавоноиды – производные бензо-γ-пирона-хромона, которые в основном локализуются в виде гликозидов (рутин, гиперозид, авикулярин. Кверцитрин. Скутеллярин и др.) или агликонов (кверцетин, кемпферол, лютеолин, апигенин, скутелляреин и др.). Препараты флавоноидов и лекарственных растений, содержащие флавоноиды, используются в медицине как вещества Р-витаминного действия, желчегонное, гипотензивное, седативное и мочегонное средство [II.79]. Они оказывают спазмолитическое и отхаркивающее действие, эффективны при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Флавоноиды и

витамин С (кислота аскорбиновая) взаимно усиливают действие друг — друга [П.80].

3) *Использование в медицине*

Целебные свойства душицы мелкоцветной давно используются в народной медицине.

Трава и препараты из душицы мелкоцветной обладают противовоспалительным, отхаркивающим, успокаивающим действием на центральную нервную систему, значительно повышает секрецию потовых, пищеварительных и заложённых в бронхах желёз, усиливает перистальтику кишечника. Её применяют при атонии кишечника в виде настоя, также употребляют для возбуждения аппетита и при пониженной секреции желудочного сока. Как успокаивающее средство его пьют при гипертонии, повышенной нервной возбудимости, при головных болях, бессоннице. Траву душицы мелкоцветной включают в состав потогонных сборов, она входит в состав ветрогонного чая. Установлено глистогонное действие душицы мелкоцветной, произрастающей в Узбекистане. Результаты фитохимического исследования травы душицы мелкоцветной позволили рекомендовать её для применения в научной медицине наряду с душицей обыкновенной [П.79, П.81, П.82].

В народной медицине употребляется только трава, идущая в ароматический сбор. Из свежей цветущей травы перегоняется с водою эфирное душицевое масло, названное немецким хмелем, так как траву пользуют иногда в пивоварении вместо хмеля. Трава и настой внутри служат как желудочное, противосудорожное средство; снаружи — для сухих влажных компрессов, ароматических ванн. Масло используют против зубной боли. В народе душица и душица мелкоцветная имеет широкое употребление. В польских литовских и белорусских губерниях она служит при маточных припадках у женщин. Кроме того применяется при удушье, простуде, болезни горла (припарки), головной боли (моют голову теплым отваром и обвязывают платком) и от бессонницы.

5. Роль мягких лекарственных форм в терапии и профилактике стоматологических заболеваний. Стоматологические гели: современный взгляд на лекарственные формы.

В стоматологической практике находят применение многие лекарственные формы, но мази и гели являются наиболее распространёнными для лечения заболеваний пародонтита и слизистой оболочки полости рта (помимо растворов), а зубные пасты — для профилактики этих заболеваний [1.4].

Однако, несмотря на наличие столь действенного и доступного профилактического средства (зубная паста), проблема воспалительных заболеваний пародонтита остаётся очень актуальной, а вместе с ней и проблема препаратов для лечения этих заболеваний. Выгодное отличие мазевых лекарственных форм от полосканий заключается в том, что они могут влиять на биодоступность лекарственных веществ, пролонгируя их фармакологический эффект. Их применяют следующим образом:

- аппликации на десну и слизистую оболочку полости рта;
- твердеющие пародонтальные повязки;
- инсталляции, т. е. введения в пародонтальные карманы [1.51, 1.52].

Достаточно полное определение гелей в ГФ не даётся, но сказано, что: «...в зависимости от консистентных свойств выделяют — собственно мази, пасты, кремы, гели и линименты». ГЕЛИ — это мази вязкой консистенции, способные сохранять форму и обладающие упругостью и пластичностью. Как и другие разновидности мазей (такие как собственно мази, кремы, пасты, линименты) гели являются мягкой лекарственной формой, предназначенной для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки" (ГФ XI изд. Вып. 2, стр.145). Они представляют собой, как правило, сложные композиции, состоящие из лекарственных веществ, равномерно распределённых в основе, являющейся их носителем и

обладающие нужным фармакологическим действием. По типу дисперсных систем различают гидрофильные и гидрофобные гели [I.53, I.54].

Гели занимают промежуточное положение между жидкостями и твердыми телами. От жидкостей гели отличаются менее заметной текучестью, что обусловлено наличием сложной внутренней структуры (так называемой структурированной сетки-каркаса из соединённых между собой частиц дисперсной фазы). От твердых тел гели отличаются незначительной упругостью, высокой пластичностью и легкой деформируемостью [I.55, II.56, II.57, II.58, II.59, II.60, II.61].

В зарубежных фармакопеях различные группы мазей описаны в отдельных монографиях. Так, в USP 24 представлены общие статьи о мазях, кремах, гелях и пастах. Основы, используемые для их получения, USP делит на углеводородные, абсорбционные, водорастворимые и водосмываемые. Согласно этому разделению, гели готовят на водорастворимых основах. Гели представляют собой структурированные системы, состоящие из небольших неорганических или органических макромолекул, равномерно и взаимно диспергированных с жидкостью. Гели могут быть однофазными (например, гель карбомера или трагаканта) или двухфазными (например, гель оксида алюминия, гель бентонита). В состоянии покоя гели имеют вязкопластичную упругую структуру, а после взбалтывания — жидкую текучую [II.62, II.63, II.64, II.65, II.66, II.67, II.68, II.69, II.70, II.71, II.72].

Мази и гели обычно состоят из основы и лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных. Основы придают мази определённый объём, консистенцию, и свойства. От удачного сочетания лекарств зависит скорость высвобождения лекарственного вещества, и, следовательно, фармакологический эффект.

Наибольший интерес для нас представляет современный ассортимент мазей и гелей, нашедших свое применение в стоматологической практике. Одним из наиболее интересных и

перспективных препаратов в данный момент является препарат "Метрогил-дента" фирмы Unique Pharmaceutical Laboratories — гель, содержащий метронидазол и хлоргексидин. Метрогил-дента, вошедший на узбекский рынок безусловно, встретил конкуренцию, но его популярность заметно возросла за это время, что говорит о необходимости подобных препаратов в Узбекистане [II.73, II.74, II.19].

Французская фирма Pierre Fabre Medicament выпускает 0,2% хлоргексидиновый гель под торговым названием "Элюгель". Также Пьер Фабр выпускает гель "Пародиум" — комбинированный препарат для местного применения в стоматологии. Гель для десен Пародиум содержит три активных компонента и обладает тройным действием. Хлоргексидин — активное антисептическое средство — разрушает бактериальный налёт, экстракт ревеня дланевидного оказывает противовоспалительное и дубящее действие, формальдегид обладает прижигающим и кровоостанавливающим действием, а также способствует устранению неприятного запаха при воспалении десен. Также в арсенале фирмы Пьер Фабр присутствует гель для полости рта "Пансорал", содержащий холина салицилат, цеталкония хлорид и этиловый спирт. Препарат показан при воспалении, боли и высыпаниях на слизистой оболочке полости рта (язвочки; повреждения, связанные с ношением зубных протезов).

В виде геля также выпускается препарат "Пиралвекс", обладающий противовоспалительным, противомикробным и обезболивающим действием. В его состав входят: экстракт ревеня, салициловая кислота, этиловый спирт, глицерин, триэтаноламин, сахаринат натрия, карбоксиполиметилена, очищенная вода. Используется в качестве местного, а также дополнительного лечения поражений слизистой оболочки ротовой полости, в частности при раздражении дёсен, вызванных зубными протезами, болезненном росте зубов, зубов мудрости.

Одним из лидирующих на фармацевтическом рынке препаратов является дентальная адгезивная паста "Солкосерил", представляющая

собой комбинацию активных ингредиентов полидоканола и солкосерила. Полидоканол представляет собой алифатический поверхностный анестетик, не всасывающийся слизистыми и не вызывающий аллергии. Солкосерил представляет собой низкомолекулярный безбелковый диализат, полученный из крови молодых телят, и ускоряющий процессы заживления.

В 1999 году в Санкт-Петербурге было запатентован состав (с хвойной хлорофилло-каротиновой пастой) для лечения и профилактики заболеваний пародонта, обладающая высокой вирулицидной активностью [П.75].

В 2001 году выдан патент на мазь "Валеодонт" [П.76], где в качестве действующих веществ используются фитоэкдистероиды и 40% настойка цветков календулы и плодов лимонника. Средство обладает анаболической, противовоспалительной, иммуномоделирующей активностью.

В качестве средства для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта предложен Тизоль (аквакомплекс глицеросольвата титана, гель), который может использоваться самостоятельно и в качестве основы с нистатином, обладает противоотёчным, противовоспалительным и пенетрационным действием [П.7].

6. Особенности создания мягких лекарственных форм с лекарственным растительным сырьём

Лекарственное растительное сырьё, лекарственные средства из него находят все более широкое применение в мягких лекарственных формах. Многие официальные мази содержат спиртовые, масляные извлечения, соки, экстракты и эфирные масла. Например: мазь "Венорутон" (экстракт плодов конского каштана); мазь «Линимент алоэ» (масло эвкалиптовое, и сок алоэ); линименты метилсалицилата и хлороформный сложный (масло

беленное); гель «Бадяга плюс» (измельчённая бадяга); мазь календулы, гамомелиса (настойку календулы и гамомелиса) и т.д.

В экстемпоральной рецептуре эта группа биологически активных веществ также встречается довольно часто. В зависимости от того, каким образом использовано лекарственное растительное сырьё, различают мази:

1) экстракционные;

2) содержащие в своём составе: мелко измельченное растительное сырьё; настойки, экстракты; водные извлечения; эфирные масла; соки растений. [П.83].

Технологически, создание новой мазевой композиции с растительным лекарственным сырьём подчиняется общим законам и правилам создания любого препарата [I.4]. Прежде чем приступать к изготовлению, следует решить ряд следующих вопросов:

- учесть возможность возникновения фармацевтической несовместимости между лекарственным сырьём и основой, которая может выразиться в образовании комплекса между основой и действующим веществом, выпадении осадка, коагуляции, изменении физико-химических свойств основы и появлению нежелательных (опасных) свойств лекарственного сырья;

- при введении вспомогательных веществ, следует установить их полную совместимость с основой действующим веществом;

- выбрать оптимальную технологическую схему изготовления, соблюдая основные требования, предъявляемые для данной лекарственной формы;

Анализ данных литературы [П.62, I.42, I.4] о фармакологической активности лекарственных препаратов, назначаемых в виде мазей, позволяет сделать вывод, что соблюдение вышеперечисленных условий возможно только на основе тщательного экспериментального исследования всех сторон зависимости её действия от различных факторов.

Как было уже отмечено выше, мягкие лекарственные формы из душицы мелкоцветной на данный момент ещё нет.

Различные формы промывания и орошения из душицы применяются в профилактике очагов хронической инфекции, профилактике кариеса, гингивита, как средство, снижающее рыхлоспособность и нарушение микроциркуляторной сферы определяют актуальность решения проблемы этой патологии. Трудоемкость, недостаточная эффективность применяемых методов лечения, отсутствие единой системы профилактики настоятельно требуют искать новые методы и средства профилактического воздействия на ткани пародонта.

Изученная литература по современному состоянию проблемы лечения и профилактики инфразонно-воспалительных заболеваний пародонта показывает, что, несмотря на многообразие стоматологических лекарственных форм, потребность в создании препаратов с новыми и перспективными действующими веществами все же высока.

Выявлено, что душица мелкоцветная является перспективным лекарственным сырьем для применения в стоматологической практике. Препараты на основе душицы мелкоцветной широко применяются в гинекологии и стоматологии с давних времен. Однако, анализ литературы, посвященный методам пародонто-лечения, свидетельствует о том, что применяемая в настоящее время лекарственная форма является как средство лечения при различных заболеваниях.

Анализ рынка стоматологических препаратов позволяет сделать вывод о том, что, несмотря на существующий широкий арсенал различных лекарственных средств, среди них достаточно мало средств инновационных, предпочтительных в которых отдается антибактериальным и противовоспалительным действующим веществам химической природы, которые имеют ряд побочных действий и в той или иной мере оказывают токсическое воздействие на организм человека. Лекарственные же средства, в большинстве своем, представляют собой жидкие

Заключение по обзору литературы

Высокая частота распространения гингивита и пародонтита, различные формы проявления и тяжесть их течения, появление в организме очагов хронической инфекции, преждевременная потеря зубов и, как следствие, снижение работоспособности и нарушение психоэмоциональной сферы определяют актуальность изучения проблемы этой патологии. Трудоёмкость, недостаточная эффективность применяемых методов лечения, отсутствие надёжной системы профилактики заставляют искать новые методы и средства терапевтического воздействия на ткани пародонта.

Изучение литературы по современному состоянию проблемы лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта показало, что, несмотря на многообразие стоматологических лекарственных форм, потребность в создании препаратов с новыми и перспективными действующими веществами все же высока.

Выявлено, что душица мелкоцветная является перспективным лекарственным сырьём для применения в стоматологической практике. Препараты на основе душицы мелкоцветного широко применяются в медицине и стоматологии с давних времен. Однако, анализ литературы, посвящённый методам народного лечения, свидетельствует о том, что измельчённая и настоянная душица мелкоцветная славится как средство помощи при различных заболеваниях.

Анализ рынка стоматологических препаратов позволяет сделать вывод о том, что, несмотря на существующий широкий арсенал растительных лекарственных средств, среди них достаточно мало гелевых композиций, предпочтение в которых отдаётся антибактериальным и антисептическим действующим веществам химической природы, которые имеют ряд побочных действий и в той или иной мере оказывают токсическое воздействие на организм человека. Лекарственные же растения, в большинстве своём, представляют собой жидкие

лекарственные формы, которые по своей эффективности уступают гелевым препаратам.

Исходя из вышесказанного, нам представляется, что разработка стоматологических гелей на основе растительного сырья является актуальной задачей. Предложенные нами в качестве действующих веществ растение (душица мелкоцветная) по своей биоцидной активности, противовоспалительному действию эффективнее многих используемых в стоматологической практике, и при этом менее токсична.

Сырьё было получено в Ташкентской области в период вегетации в соответствии с требованиями ГФ XI по сбору и сушке подземных органов. Высушенные подземные органы упаковывали и хранили в бумажных мешках [11,9].

Вспомогательные вещества:

В качестве эксципента для получения мазей применяли этанол 90% концентрации, полученный путём разделения водой 95% спирта в соответствии с пропорциями, указанными в разделе ГФ XI «Аналитическая таблица» (табл. 1, с. 303). В работе использовался спирт этиловый производства (ФС 42 Уэ – 0171 – 2010 ГОСТ 5962-67) и вода очищенная (ФС 42 Уэ – 0511 2007; действительная жесткость 0,1 мг/л и менее, pH 5,0-7,0).

Несколько гидрофильных веществ: Метил целлюлоза (МЦ) – порошок белого цвета. МЦ – простой эфир целлюлозы получаемый взаимодействием щелочной целлюлозы хлористого метила. Продукт получают промышленно Европейской фармакорпорацией.

Введение МЦ в мазь на жировых основах придает им гидрофильность и более быструю высвобождаемость лекарственных веществ, улучшает контактируемость лекарственных веществ с различными участками кожи. Служит водорастворимым свойством, МЦ выполняет различную роль в процессе взаимодействия с кожей и создает

ГЛАВА II. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Объекты исследования

Действующие вещества: в качестве объектов исследования использовали душицу мелкоцветную, на основе водно-спиртовых извлечений на которых проводилась разработка гелей для лечения и профилактики заболеваний пародонтита.

Душица мелкоцветная (*Origanum thythantum Gontsch.* Семейство Яснотковые – *Lamiaceae*, (губоцветные - *Labiatae*)). Сырьё было заготовлено в Ташкентской области и приведено в стандартное состояние в соответствии с требованиями ГФ XI по сбору и сушке подземных органов. Высушенные подземные органы упаковывали и хранили в тканевых мешках [III.93].

Вспомогательные вещества:

В качестве экстрагента для получения извлечений применяли этанол 30% концентрации, полученный путём разведения водой 95% спирта в соответствии с пропорциями, указанными в разделе ГФ XI «Алкоголиметрические таблицы» (вып. 1, с. 303). В работе использовался спирт этиловый производства (ФС 42 Уз – 0171 -2010 ГОСТ 5962-67;) и вода очищенная (ФС 42 Уз – 0511 2007; бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса, рН 5.0-7.0).

Носители (гелеобразующие вещества): Метил целлюлоза (МЦ) - порошок белого цвета. МЦ - простой эфир целлюлозы получаемый взаимодействием щелочной целлюлозы хлористого метила. Продукт отвечает требованиям Европейской фармакопей.

Введение МЦ в мази на жировых основах придаёт им гидрофильность и более быструю высвобождаемость лекарственных веществ, улучшается контактируемость лекарственных веществ с поражёнными участками кожи. Обладая адсорбционными свойствами, МЦ поглощает различного рода выделения поврежденной кожи и создает

защитную плёнку на поверхности кожи. МЦ совместима со многими лекарственными препаратами.

Натрий карбоксиметил целлюлоза (Na – КМЦ) — Растворы Na – КМЦ как основа для мазей применяется ограниченно.

Установлено, что гели NaКМЦ, в отличие от липофильных основ имеют высокую осмотическую активность, в связи, с чем способствует отторжению некротических масс, очищают рану, впитывая раневое отделяемое.

Основы на базе МЦ и NaКМЦ обычно получают смешивания их с глицерином по прописям:

1. метилцеллюлозы 6,0 глицерина 20,0 воды 74 мл
2. Na – КМЦ 6,0 В глицерина, 10,0 воды 84 мл. в основы прибавляют консерванты. Основы легко смешиваются с секретами слизистых оболочек, что способствует лучшему контактированию лекарственных веществ.

Желатино (Gelatina) - глицериновая основа которая содержит 1-3% желатина, 10-30% глицерина и 70-80% воды. Это прозрачный гель светло – жёлтого цвета, легко разжижающийся при втирании в кожу. Желатино-глицериновая основа растворяет многие лекарственные средства, но быстро портится, т.к. является хорошей средой для микроорганизмов. Его плотность и упругость зависят от количественного содержания желатина. Применяются желатиновые гели для получения защитных мазей, так называемых кожных клеев, застывающих на коже в виде прочной упругой пленки.

Пластификатор для изготовления стоматологических гелей:

Глицерин — прозрачная, бесцветная сиропообразная жидкость, слегка сладковатого вкуса, без запаха, гигроскопична. Получают из глицерина дистиллированного динамитного, разбавлением водой до плотности 1,223-1,233 г/мл. В работе использовался глицерин производства ОАО «Radiks».

2. Методы получения стоматологических гелей на основе жидкого экстракта.

3. Получение жидкий экстракт из лекарственного растительного сырья

В частности, учёными нашего института разработан жидкий экстракт душицы мелкоцветной (*Origanum tyttanthum*). Изучено методика получения жидкого экстракта методом реперколяции и мацерации в несколько этапов (70% и 30% этиловым спиртом с глицерином) [П.78]. С целью достижения максимального выхода БАВ — мы выбрали метод реперколяции.

Суть этого метода получения жидких экстрактов заключается в исключении стадии выпаривания. Необходимая концентрация вытяжки достигается применением батареи из 3-5 перколяторов, причем извлечение из одного перколятора используется для перколирования сырья в следующем перколяторе. Пропустив, таким образом, вытяжку через несколько перколяторов со свежим или менее истощенным (при непрерывном процессе) сырьем, ее можно насытить действующими веществами в должном количестве

Навеску сырья измельчают до размера частиц, проходящих через сито с диаметром 2,0 мм замачивают однократным количеством (по отношению к массе загруженного сырья) 100 мл 30% спирта этилового с глицерином в отдельном сосуде и оставляют для набухания. Набухшее сырье укладывают в перколятор I, заливают двукратным количеством экстрагента (в данном и во всех последующих случаях при открытом спускном кране до появления первых капель, после чего кран закрывают) до образования зеркала 30-40 мм жидкости над поверхностью растительного сырья и оставляют до следующего дня. Для замачивания сырья и залива его экстрагентом принято условно троекратное количество жидкости по отношению к массе загруженного растительного сырья. В

случае работы с сырьём, требующим большего количества экстрагента (4-5-кратного), соответственно увеличивают количество перколяторов.

День 2-й из перколятора I сливают однократное количество извлечения. Этим сливом замачивают вторую порцию сырья (в количестве, по массе равной первой загрузке) для перколятора II и оставляют для набухания. В это время в перколятор I при открытом кране заливают троекратное количество свежего 30% спирта этилового с глицерином (экстрагента) и дают стечь в отстойник № 1 только двукратному количеству извлечения, после чего перколятор оставляют до следующего дня. Набухшее сырьё перегружают в перколятор II, заливают двукратным количеством извлечения из отстойника № 1 и оставляют до следующего дня.

День 3-й из перколяторов I и II сливают по однократному количеству извлечений в отстойники № 1 и 2. Извлечением, слитым из отстойника № 2, замачивают новую порцию сырья для перколятора III и оставляют для набухания. Через перколятор I пропускают троекратное количество свежего экстрагента, давая стечь в отстойник № 1 только двукратному количеству извлечения, после чего перколятор оставляют до следующего дня. Через перколятор II пропускают троекратное количество извлечения из отстойника № 1, давая стечь в отстойник № 2 только двукратному количеству, после чего перколятор оставляют до следующего дня. В перколятор III загружают набухшее сырьё, заливают его двукратным количеством извлечения из отстойника № 2 и оставляют до следующего дня.

День 4-й открывают краны перколяторов I, II, III и сливают в отстойники № 1, 2, 3 по однократному количеству извлечений. Через перколятор I пропускают троекратное количество свежего экстрагента, давая стечь в отстойник № 1 только двукратному количеству извлечения, после чего перколятор I оставляют до следующего дня. Через перколятор II пропускают троекратное количество извлечения, давая стечь в

отстойник № 2 только двукратному количеству извлечения, после чего перколятор оставляют до следующего дня. Через перколятор III пропускают троекратное количество, давая стечь в отстойник № 3 только двукратному количеству извлечения, после чего перколятор оставляют до следующего дня.

Слив из отстойника № 3 заливают в перколятор из отстойника № 2 - в перколятор III, из отстойника № 1 - в перколятор II и оставляют в этих перколяторах при закрытых кранах. Полученные извлечения объединяют. Выход полученного продукта доводят до 1 л 40% спиртом этиловым.

Собранный экстракт фильтровали и анализировали. Была произведена оценка процесса фильтрования на качество экстракта.

4. Получение стоматологических гелей

При изготовлении стоматологических гелей придерживались общепринятой технологической схемы изготовления мягких лекарственных форм. В качестве активного компонента в гели вводились полученные водно-спиртовые извлечения.

В процессе работы были приготовлены гели на следующих основах: Метил целлюлоза (МЦ) и натрий карбоксиметил целлюлоза (Na - КМЦ)
Методики изготовления геля: сухую основу заливают водой при температуре 18-22° С в количестве 1/2 от общего объема, оставляют до образования гелевой структуры, доливают оставшийся объем воды. Получается прозрачный гель, который мутнеет при нагревании и восстанавливает свой цвет при охлаждении. Желатин - это прозрачный гель свекло-жёлтого цвета, легко разжижающаяся при втирании в кожу.

Методика изготовления геля: порошок (сухую основу) заливают холодной водой и оставляют на сутки для набухания, затем нагревают до 80- 90°С, постоянно перемешивая до полного растворения.

Для изготовления гелей с водно-спиртовыми извлечениями отработана следующая методика: к сухой основе одновременно приливается весь

объём жидкости (вода и извлечение), тщательно перемешивается в течение 1 минуты и оставляется до образования структуры геля. Затем при лёгком перемешивании вводится глицерин. Данная методика позволяет значительно сэкономить время, затраченное на получение геля (до 20 мин). Полученный гель представляет собой однородную массу, с небольшим количеством пузырьков, исчезающих в процессе хранения.

5. Методы, применяемые для стандартизации полученных стоматологических гелей.

6. Установление норм качества стоматологических гелей.

- **Цвет, запах, вкус.** *Оценку органолептических свойств гелей проводят аналогично жидким лекарственным средствам.*

- **Водородный показатель.** *Для контроля возможности нанесения геля на слизистую оболочку полости рта и для контроля стабильности геля в процессе хранения определяют рН гелей. Значение рН стоматологических гелей должно находиться в пределах 6,8-7,07.*

Методика определения рН: навеску геля (около 5,0 г) обрабатывают 50 мл воды очищенной с известным значением рН, равномерно взбалтывая в течении 15 минут при температуре 50-60°C. Полученную вытяжку фильтруют через ватный тампон, промытый той же водой и определяют рН потенциометрическим или калориметрическим методом (ГФ XI, в. 1, с. 113, 116).

- **Структурно - механические свойства.** *Определение реологических свойств вызвано необходимостью изучения способности композиции намазываться и выдавливаться из тубы. Структурно-механические свойства образцов исследованы на ротационном вискозиметре "Полимер — РПЭ — 1М" (Россия) с системой воспринимающих элементов цилиндр — цилиндр Т₁—В₃. Измеряли динамическую вязкость при различных скоростях сдвига.*

Касательное напряжение сдвига определяли по формуле: $\tau = \eta \cdot D\dot{\gamma}$

где τ — касательное напряжение сдвига, Па

η — динамическая вязкость, Па·с

$D\dot{\gamma}$ — скорость сдвига, с⁻¹

7. Метод определения антимикробной активности. В этиологии пародонтологических заболеваний основным фактором считают микробный налет. Антимикробная активность — фактор, определяющий эффективность жидких лекарственных средств и стоматологических гелей. Исследование проводится «методом цилиндров» в соответствии с ГФ XI изд., вып. 2, стр. 210-213. В эксперименте использовались тест-микроорганизмы следующих штаммов: *Staphylococcus aureus* 209P, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 2134, *Escherichia coli* ATCC 1257, *Candida utilis* ЛИА-01.

8. Количественное определение флаваноидов, входящих в состав стоматологического геля

Определение содержания фенольных соединений в жидких лекарственных формах проводили с помощью спектрофотометрии на приборе «AGILYNT-8453 UV/VIS» (диапазон измерения 190 – 1100 нм, отклонение - $\pm 0,5$) по экспериментально отработанной методике [Ш.91, П.86]. Сумму фенольных соединений определяли в пересчёте на рутин.

Методика определения: в мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мл геля, добавляют воду, 2 мл 3% раствора алюминия хлорида и доводят объём до метки 70% спиртом. Через 40 минут измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 412 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 5 мл экстракта, 1 капли разведённой уксусной кислоты, доведённый 70% спиртом до метки в мерной колбе на 25 мл.

Параллельно измеряют оптическую плотность РСО рутина, приготовленного, аналогично испытуемому раствору.

Реактивы, использующиеся при разработке качественного и количественного анализов, готовились по методикам, указанным в ГФ XI изд., вып.2

Содержание суммы фенольных соединений в пересчёте на рутин в процентах (X) или как концентрацию в г/л (С) вычисляют по формулам:

$$X = \frac{D \times m_0 \times P \times 100 \times 25 \times 1 \times 100}{D_0 \times 100 \times 10000 \times 10 \times 25} = \frac{D \times m_0 \times P}{D_0 \times 100}$$

Где: D – оптическая плотность испытуемого раствора; D₀ – оптическая плотность раствора сравнения; m₀ – масса навески СО рутина, в мг; P – содержание рутина в СО, отмечен в сертификате качества, в процентах.

Стабильность и срок годности методом «ускоренного хранения».

Данная методика позволяет определить стабильность гелей при повышенных температурах, а при помощи коэффициентов пересчёта определить возможный срок годности в естественных условиях [II.87].

Методика анализа: около 15 г геля (точная навеска) с известным значение рН помещают в предварительно тарированный бюкс и плотно закрывают. Бюкс ставят в термостат, автоматически поддерживающий температуру экспериментального хранения на уровне 40°C±1°C (температура, превышающая температуру хранения в нормальных условиях). Хранят в течение 30 дней. Стабильность гелей определяют спустя 30 дней: повторно взвешивают их в бюксах и измеряют рН.

В процессе выбора оптимальной основы было подготовлено 12 образцов

(табл. 1).

ГЛАВА III. РАЗРАБОТКА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ (ГЕЛЕЙ) НА ОСНОВЕ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ДУШИЦЫ МЕЛКОЦВЕТНОЙ

Объектами исследования служили разработанные и изученные ранее водно-спиртовые извлечения из душицы мелкоцветной, которые вводились в состав гелей в качестве поставщиков действующих веществ.

В процессе разработки гелей, предназначенных для лечения воспалительных заболеваний пародонта, особое внимание уделялось выбору оптимальной основы, которая должна обладать: способностью легко и в полной мере высвобождать активные компоненты (водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья), обладать необходимыми структурно-механическими свойствами, стабильностью при хранении, а также осмотической активностью для впитывания экссудата.

1. Оценка физико-химической совместимости ингредиентов

Начальным этапом работы являлись исследования, посвящённые оценке физико-химической совместимости ингредиентов.

При изготовлении гелей с объединённым извлечением из душицы мелкоцветной в нескольких случаях наблюдался эффект фармацевтической несовместимости. Для устранения этого эффекта и для более детального изучения свойств гелей с индивидуальными извлечениями (душица мелкоцветная), параллельно были изготовлены гели на трёх типах основ (МЦ, Na-КМЦ, желатин) с использованием однокомпонентных и объединённого извлечения.

В качестве пластификатора в гидрогели вводили глицерин, который препятствует высыханию гелей. В качестве растворителя использовалась вода очищённая.

В процессе выбора оптимальной основы было приготовлено 12 образцов (табл. 1).

Выбор основы стоматологических гелей

Гель на основе метил целлюлозы (МЦ)

Вещества/№	1	2	3	4
Извлечение,	Душица мелкоцветная (100:1)			
мл	1,0	1,0	1,0	1,0
МЦ	3,0	4,0	5,0	6,0
Глицерин	1,0	5,0	5,0	10,0
Вода	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Гель на основе натрий карбоксиметил целлюлозы (Na-КМЦ)

Вещества/№	5	6	7	8
Извлечение,	Душица мелкоцветная (100:1)			
мл	1,0	1,0	1,0	1,0
Na-КМЦ	3,0	4,0	5,0	6,0
Глицерин	1,0	5,0	5,0	10,0
Вода	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Гель на основе желатин – глицерин

Вещества/№	9	10	11	12
Извлечение,	Душица мелкоцветная (100:1)			
мл	1,0	1,0	1,0	1,0
Желатин	5,0	5,5	6,0	6,5
Глицерин	1,0	5,0	5,0	10,0
Вода	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Полученные гели на данном этапе оценивали с точки зрения органолептических свойств: наличия отсутствия хлопьев, прозрачности,

запаха, вязкости, способности к выдавливанию из туб, намазываемости и водосмываемости.

В результате скрининга были исключены из эксперимента 3% и 4% гели МЦ и 5,0% и 5,5% желатин – глицерин так как их основы были жидкими, не имеющие структуры геля и вытекающие из туба. Также были отбракованы все гели на желатин т.к. отмечено, что желатин намного медленнее образует структуру геля, которая достаточно не стойка при незначительном повышении температуры и при введении электролитов (спирта высокой концентрации) изменяет свои физико-химические свойства. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Описание полученных гелей

Прописи	Описание	Примечания
<i>Гель на основе метил целлюлозы (МЦ)</i>		
Гели с извлечением из душицы мелкоцветной	Прозрачные, слегка желтоватым оттенком с небольшим количеством пузырьков	1 и 2 образцы гелей с содержанием 3% и 4% МЦ были исключены из эксперимента, так как по консистенциям они жидкие для геля, вытекающие из туб. Предпочтительна МЦ 5% и 6%
<i>Гель на основе натрий карбоксиметил целлюлозы (Na-КМЦ)</i>		
Гели с извлечением из душицы мелкоцветной	Прозрачные, слегка желтоватым оттенком с небольшим количеством пузырьков	Предпочтительна все прописи Na-КМЦ
<i>Гель на основе желатина</i>		
Гели с	Прозрачные, желто-	9 и 10 образцы гелей с

извлечением из душицы мелкоцветной	коричневатым, с небольшим количеством пузырьков	содержанием 5,0% и 5,5% желатин – глицерин были исключены из эксперимента, так как по консистенциям они жидкие для геля, вытекающие из туб. Предпочтительна МЦ 6,0% и 6,5%
------------------------------------	---	--

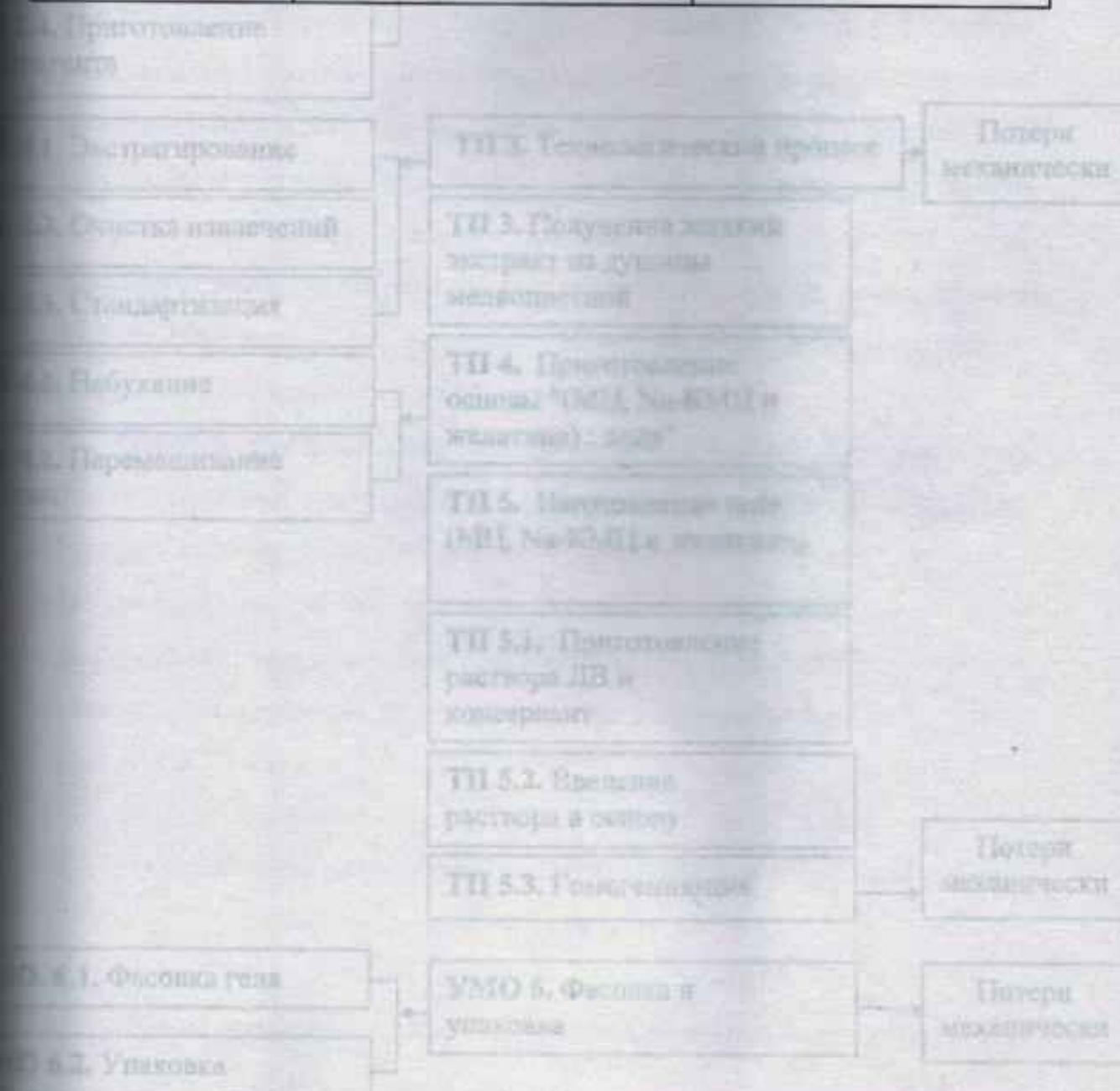


Рис. 1. Технологическая схема получения гелей

2. Технология приготовления стоматологических гелей

Технологическая схема приготовления гелей представлена на рисунке 1



Рис.1. Технологическая схема получение гелей

Получение гелей на производных целлюлозы представляло некоторую сложность. Сначала их получали согласно общепринятой методике: к сухой основе прибавить $\frac{1}{2}$ части от общего (рассчитанного) количества воды, оставить до образования структуры геля, затем прибавить оставшееся количество воды и по каплям прибавлять водно-спиртовое извлечение при активном перемешивании. В последнюю очередь ввести глицерин и сорбиновую кислоту. При изготовлении геля по такой методике получались композиции, имеющие зернистую структуру с очень большим количеством пузырьков, мало похожие на гель.

В итоге отработана следующая методика: к сухой основе одновременно прилить весь объём жидкости (вода и водно-спиртовое извлечение), тщательно перемешать в течение 1 минуты и оставить до образования структуры геля. Затем при лёгком перемешивании ввести глицерин и сорбиновую кислоту. Полученный гель представляет собой однородную массу, с небольшим количеством пузырьков, исчезающих в процессе хранения. Эта методика использовалась для дальнейшего изготовления всех прописей на МЦ и Na-КМЦ.

Готовые гели фасовали в склянки из тёмного стекла и алюминиевые тубы с лаковым покрытием внутри и пластмассовыми бушонами. Фальцуют тубы на "двойной замок".

Для дальнейшей работы и изучения были выбраны гели с 2-мя исследуемыми извлечениями, все на Na-КМЦ (образцы № 5, 7)

Анализ и стандартизация гелей для лечения и профилактики заболевания пародонтита.

3. Анализ и стандартизация гелей для лечения и профилактики заболевания пародонтита

Оценка органолептических свойств стоматологических гелей

Для выбранных образцов проводили оценку органолептических свойств: цвет, запах, вкус.

Вкус и запах определяли исходя из субъективных ощущений. Результаты оценки органолептических свойств сформированы в таблице 3.

Таблица 3

Цвет, запах и вкус анализируемых образцов

Признак / № образца	5	7
Цвет (визуально)	Со слегка желтоватым оттенком	Со слегка желтоватым оттенком
Запах	Пряный, мятный характерный душицу мелкоцветной, спирта практически не ощущается	Пряный, мятный характерный душицу мелкоцветной, спирта практически не ощущается
Вкус	Слабо-мятный, привкусом пряности	Слабо-мятный, привкусом пряности

Оценка pH стоматологических гелей

Водородный показатель также является одним из важнейших показателей качества гелей, так как сохранение первоначального pH слизистой оболочки имеет большое значение, препятствуя размножению микроорганизмов. Определение pH проводилось по методике, приведённой в главе «Объекты и методы исследования».

По результатам измерения водородного показателя водных растворов гелей, содержащих водно-спиртовое извлечение из ЛРС, все образцы имеют pH=6,80-6,87, что является удовлетворительным показателем для гелей, предназначенных для лечения заболеваний пародонтита (табл. 4).

Средний рН анализируемых образцов

№ образца	рН (результаты 5 измерений)
5	6.665; 6.845; 6.952; 6.738; 6.842 $X_{cp}=6,808$
7	6.844; 6.885; 6.788; 6.917; 6.915 $X_{cp}=6,870$

Результаты исследования реологических свойств стоматологических гелей

При подборе оптимального состава и рациональной технологии геля с противовоспалительным средством растительного происхождения немаловажно изучение реологических свойств данных лекарственных форм, т.к. каждая аппликационная лекарственная форма должна обладать определённой динамической вязкостью. Исследование реологических характеристик позволит оценить правильность подбора вспомогательных веществ, и их влияние на структурно-механические, и упруго-вязко-пластичные свойства гелей. Структурно механические свойства (вязкость, предельное напряжение сдвига) являются факторами, влияющими на скорость диффузии лекарственного вещества, от которых непосредственно зависит терапевтический эффект геля.

Объектами исследований являлись 5 и 7 образцы гелей с содержанием 1% жидкого экстракта душицы мелкоцветной на различных основах представленные в таблице 5.

Составы гелей душицы мелкоцветной

Компоненты составов гелей	Количественное содержание, г	
	Состав 5	Состав 7
Жидкий экстракт душицы мелкоцветной	1,0	1,0
Na-КМЦ	3,0	5,0
Глицерин	1,0	5,0
Вода очищенная	94,9	86,0
Сорбиновая кислота	-	3,0
Нипагин	0,1	-

Для определения реологических показателей гелей исследования проводили на приборе «Реотест-2», где использовали систему ячеек «цилиндр-цилиндр». В сдвиговом поле нормальное центробежное ускорение в зависимости от интенсивности и вектора касательного ускорения создает вектор тангенциального ускорения, который способствует появлению сдвиговой деформации макромолекул, находящихся в поступательно-вращательном движении.

Скорость деформации (градиент скорости) сдвигового поля ($\dot{\gamma}$) достаточно эффективна для реализации структурной организации цепей с конформационным превращением. Оно обуславливает неньютоновское течение растворов, показателем которого являются гистерезисные эффекты, ярко выражаемые в зависимости от градиента скорости ($\dot{\gamma}$) и напряжения сдвига (τ). Структурные изменения цепей в сдвиговом поле оцениваются по изменению эффективной вязкости ($\eta_{эфф}$) при различных $\dot{\gamma}$ по соотношению

$$\eta_{эфф} \approx \tau / \dot{\gamma} \approx z\alpha / \dot{\gamma}$$

где z – постоянная системы цилиндров прибора; α – показание прибора при измерении; γ – берется из таблицы градиентов скорости прибора при соответствующих режимах течения. При течении полимерного раствора под влиянием внешнего напряжения происходит деформационное структурирование макромолекул. В результате наблюдается отклонение от ньютоновской закономерности течения, характерной для низкомолекулярных жидкостей. Неньютоновское течение растворов полимеров, в которых имеет место межмакромолекулярное взаимодействие, наиболее эффективно исследуется на стандартных приборах реометрии, генерирующих сдвиговое поле. С учётом этого, исследование образцов гелей двух составов проводили на приборе Реотест-2 с использованием систем цилиндров при температуре 25° С. Изменение активности в соответствии с концентрацией гелеобразователей при фиксированной температуре учитывает влияние гелеобразователя на структуру гелей, особенно при деформировании цепей в потоке. Вследствии того, что при больших температурах возможны необратимые изменения в составе растительного компонента поэтому опыты проводили лишь при температуре 25° С. Результаты исследований для двух составов гелей приведены на рисунках 2 и 3.



Рис.2. Результаты изучения реологических свойств геля 5-состава

1. Зависимость эффективной вязкости ($\ln \eta_{\text{эфф}}$) от градиента скорости ($\dot{\gamma}$) при сдвиговом течении при температуре 25° C;

Проводя экстраполяцию $\dot{\gamma} \rightarrow 0$, находили значения динамической вязкости гелей для температуры: $\eta_{25^\circ\text{C}} \approx 21,1 \text{ Па}\cdot\text{с}$.

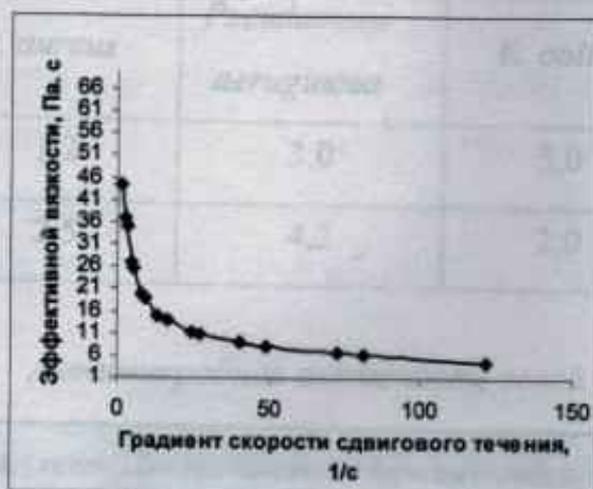


Рис.3. Результаты изучения реологических свойств геля 7-состава

2. Зависимость эффективной вязкости ($\ln \eta_{\text{эфф}}$) от градиента скорости ($\dot{\gamma}$) при сдвиговом течении для температуры 25° C;

Проводя экстраполяцию $\dot{\gamma} \rightarrow 0$, находили значения динамической вязкости геля для температуры: $\eta_{25^\circ\text{C}} \approx 52,7 \text{ Па}\cdot\text{с}$ [II.88, II.89].

На основе полученных результатов видно, что оптимальное соотношение гелеобразователя и других вспомогательных веществ, приведены в составе 7.

Определение антимикробной активности гелей

Исследование антимикробной активности полученных гелей проводили методом цилиндров (как и для водно-спиртовых извлечений), в соответствии с ГФ XI издания. В эксперименте использовались тест-микроорганизмы следующих штаммов: *Staphylococcus aureus* 209P, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 2134, *Escherichia coli* ATCC 1257, *Candida*

utilis ЛИА-01. Степень антибактериальной активности оценивалась по величине зоны задержки роста тест-микроорганизмов (табл.6, рис. 4).

Таблица 6

Образец	Тест-микроорганизмы / Величина зоны задержки роста			
	<i>St. aureus</i>	<i>Pseudamons aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>Candida utilis</i>
5	1,2	3,0	3,0	3,2
7	2,5	4,2	2,0	3,2

Антимикробная активность гелей



Рис.4. Результаты исследования антибактериальной активности гелей

Таким образом, 7 образец геля оказывается усиленным с точки зрения бактерицидной активности, что аналогично полученным данным по антимикробной активности водно-спиртовых извлечений.

Количественная оценка содержания фенольных соединений в гелях на основе водно-спиртовых извлечений душицы мелкоцветной

Предложена методика определения суммарного содержания полифенольных соединений в геле, в который в качестве активного компонента введён экстракт душицы мелкоцветной методом

спектрофотометрии окрашенного комплекса продуктов гидролиза флавоноидных соединений со спиртовым раствором $AlCl_3$. Методика модифицирована под гель: 5 грамм геля (точная навеска) помещают в колбу вместимостью 25 мл и добавляем воды для растворения геля (раствор А).

10 мл раствор А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 3 мл раствора (3%) 30 г/л алюминия хлорида в 96% спирте добавлять объём раствора 96% спиртом до метки и перемешивают.

Контрольный раствор: 10 мл раствора А доводят 96% спиртом до объёма 25 мл.

Через 30 мин измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 412 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя контрольный раствор как компенсационный.



Рисунок 5. Калибровочный график для спектрофотометрического определения флавоноидов в геле

Полученные результаты количественного определения суммы флавоноидов в препарате были подвергнуты статистической обработке, которые приведены в таблице 7.

Таблица 7

Метрологические характеристики результатов количественного определения суммы флавоноидов

Дисп	Дст	х%	Метрологические характеристики
0,45260	0,02758	0,00152	$X_{cp} = 0,0015$, $S^2 = 0,0000$, $S = 0,0001$, $S_x = 0,0000$, $t(95\%, 4) = 2,78$, $\Delta X = 0,0002$, $\Delta X_{cp} = 0,0000$, $E, \% = 1,1147$, $E, \%_{cp} = 0,4985$
0,45200	0,02752	0,00154	
0,45244	0,02755	0,00155	
0,45200	0,02754	0,00153	
0,45260	0,02758	0,00152	

Результаты оценки стабильности гелей при ускоренном хранении

Срок годности фармацевтического продукта – это важнейший показатель качества, определяющий его стабильность в процессе надлежащего хранения. При определении стабильности препаратов методом «ускоренного старения» в качестве критерия оценки мы использовали изменения внешнего вида при хранении (40⁰С).

Оценка массы образцов гелей, значения рН, результаты визуального контроля цвета, изменения запаха до и после опыта по методу «Ускоренного хранения» приведены в табл.

Результаты контроля гелей при «Ускоренном хранении» приведены в таблице 8.

Таблица 8

Характеристики гелей до и после эксперимента по методу «Ускоренного хранения»

Признак		№ образца	
		5	7
Масса	До	10,376	10,543
	После	10,280	10,467
рН	До	6,8	6,87
	После	6,7	6,8

Цвет	До	Со слегка желтоватым оттенком	Со слегка желтоватым оттенком
	После	Без изменений	Без изменений
Запах	До	Пряный, мятный характерный душице мелкоцветной, спирт практически не ощущается	Пряный, мятный характерный душице мелкоцветной, спирт практически не ощущается
	После	Пряный, запах мяты отсутствует	Без изменений
Вкус	До	Слабо-мятный, привкусом пряности	Слабо-мятный, привкусом пряности
	После	Без изменений	Без изменений

Таким образом, на основании проведенных исследований в качестве геля для профилактики и лечения пародонтита, предложены состава 7, с объединённым жидким экстрактом из душицы мелкоцветной.

СОСТАВ 7:

Жидкий экстракт из душицы мелкоцветной	1,0
Na-КМЦ	5,0
Глицерин	5,0
Сорбиновая кислота	3,0
Вода очищенная	до 100,0

Гель представляет собой прозрачную массу слегка желтоватым оттенком с немногочисленными пузырьками воздуха и с лёгким специфическим пряным, мятным запахом.

Разработанная лекарственная форма — гель с объединённым жидким экстрактом из душицы мелкоцветной — расширяет арсенал средств для лечения и профилактики пародонтита.

2. Разработана технологическая схема изготовления стерилизуемых гелей в лабораторных условиях;

3. Осуществлена стандартизация гелей по основным показателям: внешний вид, величина pH, структурно-реологические свойства;

4. Изучена витаминпробная активность гелей, гель с объединённым экстрактом оказался усиленным с точки зрения бактерицидной активности, что аналогично полученным данным по антипробной активности водно-спиртовых извлечений.

Изучена стабильность гелей при хранении в естественных условиях и по методу "ускоренного времени". Гели стабильны в течение 4 месяцев (срока наблюдения), рассчитанный срок годности составляет 9 месяцев.

Выводы к III главе

1. Научно обоснован выбор компонентов для стоматологического геля с учётом свойств гелеобразователей и закономерностей взаимодействий компонентов состава.
2. Разработана технологическая схема изготовления стоматологических гелей в лабораторных условиях;
3. Осуществлена стандартизация гелей по основным показателям: внешний вид, величина pH, структурно-реологические свойства;
4. Изучена антимикробная активность гелей, гель с объединённым извлечением оказывается усиленным с точки зрения бактерицидной активности, что аналогично полученным данным по антимикробной активности водно-спиртовых извлечений.

Изучена стабильность гелей при хранении в естественных условиях и по методу "ускоренного хранения". Гели стабильны в течение 4 месяцев (время наблюдения), рассчитанный срок годности составляет 9 месяцев.

СПИСОК ВЫВОДЫ ЗАДАЧИ

1. Теоретически обоснован и экспериментально разработан состав нового экстракционного лекарственного препарата «Средство для лечения пародонтита», содержащего жидкий экстракт душицы мелкоцветной.
2. Проведена стандартизация лекарственного препарата «Средство для лечения пародонтита» по основным показателям: цвет (визуально), запах, вкус, количественное определение (суммы фенольных соединений) антимикробная активность (умеренная).
3. Проведена разработка состава, технологии получения и показателей качества лекарственной формы — геля с жидкий экстракт из душицы мелкоцветной. Для оценки качества геля предложено использовать следующие показатели — внешний вид, величина рН, структурно-реологические свойства, антимикробная активности, количественное определение (суммы фенольных соединений).
4. Изучена стабильность гелей при хранении в естественных условиях (4 месяца) и по методу "ускоренного хранения" (9 месяцев); стабильность лекарственного препарата «Средство для лечения пародонтита» в естественных условиях — 2 года

Фоминца О.Л. // *Стоматология*. — 2006. — №1. — С. 13-16.

8. Термодинамика стоматологии. Учебник / Борозина Е.В., Никитин В.С., Максимова Ю.М., Максимовский Л.Н. — М.: Медицина, 1998. — 736 с.

9. Третьяков А.Н. Методы профилактики заболеваний пародонта и их обоснование // *Стоматология*. — 1995. — Т.74. — №3. — С. 21.

10. Дроботьева Л.М., Сурикова С.Ю. Профилактика и лечение слизистой оболочки полости рта // *РМЖ*. — 1999. — том 7. — № 19.

11. Руководство по медицине. Диагностика и терапия в 4-х т.: Пер. с англ. / Под ред. Р. Баркова, Э. Флетчера. — М.: Мир, 1997.

12. Контактное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите // Ивашкина Т.П., Ганькина Л.В.,

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

I. Основная литература:

1. Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф. Заболевания пародонта - М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. - 162 с.
2. Лемецкая Т. И. Болезни пародонта // Наука - 2000. — №29
3. Максимовская Л.Н., Рощина П.И. Лекарственные средства в стоматологии. Справочник. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2000. -240 с.
4. Маринина Т.Ф., Савченко Л.Н., Пшуков Е.Г. Перспективы разработки и использования стоматологических лекарственных форм // Химико- фармацевтическое производство, 1996. — вып.1 —31с.
5. Ушаков Р.В, Царев В.Н. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии заболеваний пародонта // Стоматологии для всех — 1998. — №3. — С. 22-26.
6. Дмитриева Л.В. Современные аспекты клинической пародонтологии. -М.: МЕДпресс, 2001.- 128с.: ил.
7. Оценка состояния пародонта по химическому составу сред полости рта / Волжин А.И., Филатова Е.С., Петрович Ю.А., Ильин В.К., Фомина О.Л. // Стоматология. - 2000. -№1. - С. 13-16.
8. Терапевтическая стоматология: Учебник / Боровский Е.В., Иванов В.С., Максимовской Ю.М., Максимвский Л.Н. - М.: Медицина, 1998. - 736 е.: ил.
9. Грядун А.И. Методы профилактики заболеваний пародонта и их обоснование // Стоматология. — 1995. - Т.74. - №3. - С. 21.
10. Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Профилактика и лечение слизистой оболочки полости рта // РМЖ. -1999. - том 7. — № 19.
11. Руководство по медицине. Диагностика и терапия в 2-х т.: Пер. с англ. / Под ред. Р. Беркоу, Э. Флетчера. - М.: Мир, 1997.
12. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Иванюшко Т.П., Ганковская Л.В.,

- Ковальчук Л.В., Тер-Асатуров Г.П., Кассин В.Ю., Буданова Е.В. // Стоматология. - 2000. - №4. - С. 13-16.
13. Улитовский С.Б. Прикладная гигиена полости рта // Новое в стоматологии. — 2000. — №6.
14. Поздеев О.К. Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 768 с.
15. Современные аспекты клинической пародонтологии / Под ред. Л. А. Дмитриевой. - МЕДпресс, 2001. - 128 с.
16. Тимаков В.Д., Левашев В.С., Борисов Л.Б. Микробиология: Учебник 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1983. — 512 с.
17. Грудянов А.И., Фролова О.А. Заболевания пародонта и меры их профилактики // Лечащий врач. — 2001. - №4.
18. Вашков В.И. Антимикробные средства и методы дезинфекции при инфекционных заболеваниях. — М., Медицина, 1977.
19. Обоснование применения корсодила в комплексном лечении заболеваний пародонтита / Романов А.Е., Царев В.Н., Дмитриева Л.А. // Стоматология, 1998. - №2. - том 77. - С. 27-31.
20. Самбукова Г. А., Степанова Ж. В. Применение хлоргексидина биглюконата в комплексном лечении больных хроническим генерализованным (гранулематозным) кандидозом. // Вестник дерматологии и венерологии. - 1989. - №6. - С. 49-51.
21. Babich H., Wurzbarger B.J., Rubin Y.L. et al. An in vitro on the cytotoxicity of chlorhexidine digluconate to human gingival cells // Cell. Biol. Toxicol. - 1995, Apr. - P. 79-88.
22. Государственный реестр лекарственных средств. — М., 2000. - Т.2. - 533 с.
23. Машковский М. Д. Лекарственные средства, М., "Новая волна", 2000.

24. Бобылева Н.С. Зарубежные лекарственные и косметические средства из растительного сырья (патенты и заявки; 2001г.) // Растительные ресурсы. -2004.-том 40, вып.1.-С. 128-143.
25. Вайс Р.Ф., Финтельманн Ф. Фитотерапия. Руководство. - М., 2004. - С. 108, 274-275.
26. Йорданов Д.Ф. Фитотерапия. София: Медицина. -1966. - С. 102-103.
27. Ковалева Н.Г. Лечение растениями. М.: Советский спорт, 1993. — с.232-233.
28. Патент РФ 2296559. Лечебно-профилактическое средство для ухода за полостью рта (варианты) / Борц М.С., Николаева Е.Г., Тимофеева М.И., Вайнштейн В.А. - Оpubл. 10.04.2007. - Бюл. №10
29. Патент РФ 2306922, А 61 Q 11/00. Применение отваров трав в качестве водной среды для изготовления зубной пасты и композиции зубной пасты / Ахметова Г.З., Еремина М.Е., Ильина Л.Л., - Оpubл. 27.09.2007. - Бюл. №27.
30. Справочник Видаль Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: ОУРРЕ - Астра Фарм Сервис, 2004. - 1408 с.
31. Андреева И.К., Федорова Е.П., Шатило В.В. Разработка и изучение суммарных фитопрепаратов противовоспалительного действия и создание на их базе современных лекарственных форм. // Традиционная медицина: теоретические и практические аспекты. Тез. доклада 1-ого Научного конгресса. Чебоксары, 1966. — С. 62-63.
32. Барнаулов О.Д. Введение в фитотерапию. - СПб.: Лань, 1999. — 160 с.
33. Большая энциклопедия народной медицины. Части 1-12. — М.: Издательский дом АНС, 2003. - 1120 с.: ил.
34. Грядунов А.И., Безрукова И.В., Петрухина Н.Б. Эффективный метод использования препарата "Имудон" при лечении пациентов с

воспалительными заболеваниями пародонта // Пародонтология. — 2002. - №3 (24). - С. 80.

35. Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения "Элюдрила", "Пародиума" и "Эльгидиума" при комплексном лечении пародонтита / Царев В.Н., Дмитриева Л.А., Мегрелишвили Н.А., Носик А.С., Романов А.Е., Давыдова М.М., Гусева О.А. // Пародонтология. - 2003. - №1 (26).-С. 63-68.

36. Изучение фенольного состава подземных органов сабельника болотного / Жукова О.Л., Абрамов А.А., Даргаева Т.Д., Маркарян А.А. // Вестн. Моск. Ун-та. Серия 2. Химия. - 2006. - Т.47. - №5. - С. 342-345.

37. Патент РФ 2076697 А 61 К 9/06, 38/43 Мазь "Лингезин" / Каган Э.З., Сеницына Н.И., Граковская Л.К., Фомина И.П., Позднякова В.П., Долгова Г.В., Скоблик Т.И., Никитин.А.В., Юдина Т.Н. -М., 1997.

38. Патент РФ 2113217 А 61 К 7/16: Гель лечебно-профилактический / Товарищество с ограниченной ответственностью «Фармкомплект». - 1998.

39. Патент РФ 2228168 А 61 К 7/16, 7/26: Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Дулькис М.Д., Брагинская Л.А. - 2004.

40. Путинский В.Г. Лечение травами. - 3-е издание, стереотипное. - Л.: Наука, 1990.- 144 с.

41. Роговая Е.П. Лечение воспалительных заболеваний пародонта этонием, иммобилизованным на силард-геле: Автореф. дис. к. фарм. н. — 1998 -24 с.

42. Горбатова Е.А., Немецкая Т.И., Мануйлов Б.М. Отечественные препараты из растительного сырья в комплексном лечении заболеваний пародонта // Стоматология для всех. — 2000. — №4. - с.35-38.

43. Землинский С.Е. Лекарственные растения СССР. М.: Медизд. 1958. - С.545.

44. Складневский Л.Я. Целебные свойства пищевых растений. — М.: Россельхозиздат, 1972. — 270 е.: ил.