

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.45:616.31

## МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ДИСКІВ “НАФТАТРИН”

Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, І.Л.Дикий, В.І.Гризодуб

Національний фармацевтичний університет

**Проведені дослідження з вивчення антимікробної активності препарату “Нафтатрин” і його складових. В умовах проведення випробування препарат можна охарактеризувати як такий, що має антимікробну дію. Обґрунтовано включення у рецептурний склад стоматологічних лікувальних дисків фториду натрію та моногліцеридів дистильованих з їх відповідними антимікробними властивостями. Визначено рівень мікробіологічної чистоти препарату і доведено, що у зразках дисків відсутній ріст бактерій родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa і Staphylococcus aureus, а загальна кількість мікроорганізмів у 1 г препарату знаходиться у межах норм, що відповідає вимогам ДФУ (бактерій — 30, грибів — 10).**

Згідно з даними літератури до основних стоматологічних захворювань відносяться хвороби твердих тканин зуба і захворювання пародонту [3, 10, 16, 18].

Хвороби твердих тканин зуба досить різноманітні. До них відносяться карієс зубів і некарієзні ураження [3, 10]. Так як некарієзні ураження зубів мають багато подібних симптомів клінічного перебігу з карієсом, особливо в початковому періоді захворювання, для яких характерна демінералізація емалі, для їх усунення слід застосовувати загальні методи профілактики і лікування [3, 10].

Часто при таких патологіях з’являється гіперестезія твердих тканин зуба — підвищена больова чутливість до дії температурних, хімічних і механічних подразників. Вона не тільки завдає страждань хворим, але часом робить стоматологічні маніпуляції нездійсненними.

Ефективність лікування ортопедичних хворих полягає у виготовленні якісних зубошелепних протезів і апаратів [6, 10, 21]. Також більшість людей похилого віку внаслідок старіння, тобто вже зі зниженою імунологічною реактивністю, носять протези у ротовій порожнині [6, 21]. Відомо, що ефективною у функціональному та естетичному відношенні конструкцією по заміщенню дефектів зубних рядів є незйомні протези. Проте процес підготовки зубів під незйомні протези включає в себе їх препарування, яке супроводжується больо-

вими відчуттями та гіперестезією твердих тканин вже препаративаних зубів. Тому головною задачею є знеболювання твердих тканин при препаруванні зубів під незйомні елементи конструкцій протезів і апаратів, захист препаративаних зубів від шкідливого впливу різних агресивних середовищ, а також застосування якісних методів профілактики і лікування гіперестезії твердих тканин зубів [3, 10].

Але при підготовці зубів під незйомні протези, а також при карієсі зубів можуть виникати запальні процеси у порожнині рота.

Одним з визначальних показників, які характеризують якість стоматологічних препаратів, є їх мікробіологічна чистота. Високий рівень мікробної контамінації становить значну загрозу як для стабільності препарату, так і для людини [1, 8, 12, 14].

Аналіз літератури і наші дослідження свідчать, що в лікарських препаратах найчастіше присутні мікроорганізми, широко розповсюджені в навколишньому середовищі [1, 2, 4, 19]. Типовими представниками мікрофлори готових лікарських форм є різноманітні спороутворюючі та аспорогенні палички, коки, дріжджові і цвілеві гриби.

Тверді тканини зубів схильні до руйнівної дії бактерій за рахунок екзо- та ендотоксинів, що виробляються мікробами-руйнівниками. Гриби чинять руйнівну дію на зуби, виділяючи органічні кислоти — лимонну, щавлеву, бурштинову, оцтову, глюконову, молочну тощо в концентраціях, які складають до 50% загальної кількості цукру, що вживається [7, 15].

У зв’язку з цим велике значення у профілактиці та лікуванні захворювань твердих тканин зубів відводять препаратам, які мають антимікробну активність по відношенню до мікроорганізмів ротової порожнини.

Об’єктами дослідження є стоматологічні лікувальні диски (СЛД), які застосовуються при лікуванні гіперестезії твердих тканин зубів, для профілактики карієсу та в якості знеболюючого засобу при препаруванні зубів під незйомні протези.

Враховуючи вищевикладене, при розробці технології виготовлення стоматологічних лікувальних дисків поряд з технічними ознаками важли-

вого значення набуває надання препарату антимікробних властивостей, що підпорядковано контактному антимікробному впливу на патогенну та умовно патогенну флору ротової порожнини. Перш за все, такий препарат повинен виявляти антимікробну активність відносно піогенних коків, грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, котрі є транзиторними мікробами з патогенними ознаками.

Метою роботи було проведення досліджень з вивчення антимікробної активності і мікробіологічної чистоти препарату “Нафтатрин” і його складових.

#### Експериментальна частина

Як відмічалось вище, об’єктом нашого дослідження є препарат “Нафтатрин” у вигляді стоматологічних лікувальних дисків.

У момент імпрегнації лікувального диску у тверді тканин зубів препарат стикається з рідиною і тканинами порожнини рота, тому нами вивчалися бактерицидні властивості композиції та її складових частин.

До складу препарату “Нафтатрин” ми включили сполуки з ознаками антимікробних властивостей — фторид натрію і моногліцериди дистильовані (МГД).

Обґрунтовуючи використання фториду натрію, слід зазначити, що він відноситься до похідних фтору — найбільш активних у антимікробному відношенні галогенів. Останнє прогнозує реалізацію санаційних антимікробних ефектів у ротовій порожнині.

У стоматології найбільш широко застосовуються препарати фтору, які використовуються як для знеболювання твердих тканин зубів у ортопедії, так і з метою профілактики карієсу у терапевтичній практиці. Найбільш часто у стоматологічній терапії та профілактиці карієсу використовується дозволений до клінічного застосування фторид натрію, використовуваний у різних концентраціях і лікарських формах. Доведено, що із фториду натрію фтор включається в демінералізовану емаль у більшій кількості, ніж з інших сполук, що дає можливість створювати його оптимальні терапевтичні концентрації [9, 13].

Є кілька гіпотез щодо механізму профілактичної та знеболювальної дії фтору. Відповідно до першого, фториди взаємодіють з одним із основних мінеральних компонентів зубних тканин — гідроксіапатитом, утворюючи гідроксифторапатит. Отримана сполука є більш стійкою до впливу кислот. При її утворенні відбувається ущільнення емалі, проникність емалі знижується. У підсумку вона стає менш чутливою до впливу зовнішніх факторів та підвищується резистентність зуба до карієсу.

Другою істотною причиною протикаріозного впливу фторидів є належність натрію фториду до

групи десорбентів — препаратів, які порушують адсорбцію бактерій на поверхні зуба, тобто вони чинять пригнічуючу дію на ріст і обмін речовин мікрофлори порожнини рота. На мікробіологічному рівні це пов’язане з активним інгібуючим впливом фторидів на фермент вуглеводного обміну мікробів-контамінантів (гліколіз) — фосфоенолпіруваткіназу.

Поряд з технологічними ознаками доцільність включення моногліцеридів дистильованих у стоматологічні препарати полягає у здатності пригнічувати активність мікробних ферментів [17].

Тому на першому етапі ми вважали за необхідне вивчення антимікробного потенціалу натрію фториду і МГД. Визначення антимікробної активності проводили методом “колодязів” (метод дифузії в агар), що ґрунтується на здатності активно діючих речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо засівають досліджуваною тест-культурою. Результати оцінювали за зонами затримки росту культур навколо “колодязів”.

Як тест-штами використовували еталонні штами із американської типової колекції культур мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 F-1, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653, а також клінічні штами *Klebsiella pneumoniae* 18141 та *Streptococcus mitis* 124. В експериментах використовували однодобові культури мікроорганізмів, вирощених на щільних поживних середовищах — м’ясо-пептонному агарі (для бактерій) і агарі Сабуро (для *Candida albicans*).

Мікробне навантаження складало  $1 \cdot 10^7$  КУО на 1 мл середовища. Про рівень антимікробної активності експериментальних зразків судили за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, оцінюючи результати за такою шкалою: діаметр зони затримки росту мікроорганізму 11-15 мм — слабкочутливий штам; 15-25 мм — чутливий штам; більше 25 мм — високочутливий штам.

Дослідження проводили в шестикратних повторях відносно кожної тест-культури. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за критерієм Стьюдента ( $P < 0,5$ ).

З метою визначення рівня мікробної контамінації препарату нами були проведені випробування мікробіологічної чистоти згідно з вимогами ДФУ для нестерильних лікарських засобів. Оцінка ступеня мікробної контамінації препарату включала: визначення загальної кількості бактерій і грибів в 1 г препарату та встановлення відсутності бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*.

В умовах проведення випробування препарат можна охарактеризувати як такий, що чинить антимікробну дію.

Таблиця 1  
Визначення антимікробної активності  
натрію фториду і МГД

Тест-культури	Діаметр зони затримки росту мікробів (мм)	
	фторид натрію	МГД
<i>Escherichia coli</i>	22,00±0,10	11,00±0,18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34,20±1,40	11,00±0,15
<i>Staphylococcus aureus</i>	25,00±0,15	22,00±0,10
<i>Streptococcus mitis</i>	23,00±0,05	21,00±0,05
<i>Bacillus subtilis</i>	19,00±0,05	24,00±0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20,00±0,25	16,50±0,22
<i>Candida albicans</i>	16,00±0,28	15,00±0,18

Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів у готових лікарських засобах для застосування у ротовій порожнині (категорія 2) повинно становити у 1 г препарату не більше 100 бактерій і грибів (сумарно) [5].

#### Результати та їх обговорення

Мікробіологічні дослідження препарату “Нафтатрин” проведені нами на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під керівництвом проф. Дикого І.Л.

Результати вивчення антимікробної активності складових препарату фториду натрію і моногліцеридів дистильованих наведені у табл. 1.

До позитивних ознак фториду натрію належить, перш за все, те, що він здатен до бактерицидної дії на цю мікрофлору, що характеризує його як препарат з антисептичними властивостями і є визначальним фактором для включення цієї речовини до складу стоматологічних лікувальних дисків.

Проведені досліди показали, що фторид натрію володіє задовільною антимікробною активністю відносно усіх штамів досліджуваних мікроорганізмів. Так, по відношенню до синьогнійної палички зона затримки росту мікроорганізмів для натрію фториду становила 34,20±1,40 мм, до стафілокока — 25,00±0,15 мм, стрептокока — 23,00±

Таблиця 2

Результати вивчення антимікробної активності  
препарату “Нафтатрин”

Тест-культура	Антимікробна активність, мм
<i>Escherichia coli</i>	19,00±0,10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29,05±0,15
<i>Staphylococcus aureus</i>	22,00±0,05
<i>Streptococcus mitis</i>	20,15±0,05
<i>Bacillus subtilis</i>	16,15±0,18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17,00±0,10
<i>Candida albicans</i>	14,00±0,15

±0,05 мм, до кишкової палички — 22,00±0,10 мм, клебсієли — 20,00±0,25 мм та сінної палички — 19,00±0,05 мм (табл. 1). Саме ці збудники етіологічно відповідні за виникнення і розвиток запальних змін у тканинах пародонту [2, 4, 11, 20]. Для моногліцеридів дистильованих антимікробна активність становила: *Staphylococcus aureus* — 22,00±0,10 мм, *Bacillus subtilis* — 24,00±0,25 мм, *Streptococcus mitis* — 21,00±0,05 мм, *Klebsiella pneumoniae* — 16,50±0,22 мм та *Candida albicans* — 15,00±0,18 мм. Повністю відсутня активність по відношенню до *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*.

Таким чином, проведені дослідження показують, що натрію фторид та МГД належать до антимікробоздатних сполук і за спектром притаманної антимікробної активності доповнюють одне одного. Останнє твердження є мікробіологічним обґрунтуванням для включення у рецептурний склад СЛД фториду натрію та моногліцеридів дистильованих. Не менш важливим було обґрунтування кількісного співвідношення цих речовин у рецептурі розроблених СЛД.

На підставі проведених мікробіологічних досліджень було показано, що у рецептурному складі препарату “Нафтатрин” оптимальним співвідношенням фториду натрію і МГД є концентрації 26% та 23,5%.

Вивчення антимікробної здатності отриманого препарату проведено по всіх тих мікробіологічних моделях, які були використані для попередніх досліджень. Дані наведені у табл. 2.

Таким чином, встановлено, що у структурі СЛД сукупність концентрацій натрію фториду і моногліцеридів дистильованих є оптимальним, про що свідчить відсутність статистично значимих розходжень.

За результатами проведених досліджень ми можемо зробити висновок, що препарат “Нафтатрин” на поліетиленпарафіновій основі відрізняється антимікробними властивостями за рахунок вмісту фториду натрію та МГД з вираженими антисептичними властивостями і антибактеріальною здатністю у відношенні транзиторної патогенної мікрофлори рота, що забезпечує ефективність його застосування у ротовій порожнині.

Паралельно був досліджений рівень мікробіологічної чистоти СЛД.

Результати дослідження мікробіологічної контамінації препарату наведені у табл. 3.

Таким чином, одержані дані свідчать про те, що у зразках дисків відсутній ріст бактерій род. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*, а загальна кількість мікроорганізмів у 1 г препарату знаходиться у межах норм, що відповідає вимогам ДФУ.

Тому ми можемо зробити висновок, що такий результат пов'язаний з розробленою оптималь-

Мікробіологічна контамінація досліджуваних зразків СЛД “Нафтатрин”

Найменування	Загальна кількість у 1 г препарату		Наявність бактерій род. Enterobacteriaceae, Ps. aeruginosa і Staph. aureus
	бактерій	грибів	
Норми	не більше 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів разом)		не допускаються
СЛД нестерилізовані	30	10	немає

ною технологією виготовлення препарату (температура виготовлення дисків складає 105-110°C) та зі специфічними властивостями основи і діючих речовин складу препарату (включення у склад фториду натрію і МГД з відповідними антимікробними властивостями), що підтверджує самостерилізуючу здатність препарату.

Мікробіологічні показники зразків препарату “Нафтатрин” досліджувалися також у процесі зберігання у різних упаковках (у поліетиленових пакетах та скляних банках). Препарат після дворічного терміну зберігання у герметично закритій

тарі відповідає вимогам по всіх показниках, передбачених у проекті АНД.

#### ВИСНОВКИ

1. Досліджені антимікробні властивості натрію фториду і моногліцеридів дистильованих. Показано, що при задовільних показниках досліджувані сполуки виявляють переважно мікробоцидну дію на чутливі мікроорганізми.

2. Розроблено технологію і склад препарату “Нафтатрин”. Показано, що завдяки вмісту натрію фториду і МГД препарат володіє здатністю до санації транзиторних мікроорганізмів ротової порожнини.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Барашев П.П., Василевская В.Ю. Микробная чистота нестерильных лекарственных средств и пути ее повышения: Химико-фармацевтическая промышленность. Обзорная информация. Вып. 1. — М.: ЦБНТИ Мин. мед. пром., 1985. — 32 с.
2. Боровский Е.В., Данилевский Н.Ф. Атлас заболеваний слизистой оболочки полости рта. — М.: Медицина, 1991. — 360 с.
3. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. — М.: Медицина, 1991. — 304 с.
4. Василенко З.С. Функциональные и микробиологические изменения в слизистой оболочке полости рта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1977. — 20 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
6. Закон М.Л., Овруцкий Г.Д., Пясецкий М.И. Практическая геронтостоматология и гериатрия. — К.: Здоров’я, 1993. — 264 с.
7. Кобзарь А.И., Гризодуб А.И. // Фармаком. — 1995. — №11-12. — С. 8-12.
8. Кобзарь А.И., Кемерова Е.Г. // Фармаком. — 1999. — №2. — С. 52-55.
9. Фтор в профилактической стоматологии: Метод. рекоменд. / Сост. Э.М.Мельниченко. — Мн: МГМИ, 1997. — 27 с.
10. Яковлева В.И. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний. — Мн: Вышейш. шк., 1994. — 300 с.
11. Carranza F.A., Newman M.N. Clinical periodontology. — Philadelphia, 1996. — 470 p.
12. Flemming F. Parodontologie. — Stuttgart — New York, 1993. — 320 p.
13. Goodson J.M. // Periodontal 2000. — 1994. — Vol. 5. — P. 142-168.
14. Greenstein G. // J. Periodontol. — 1992. — №63. — P. 118-130.
15. Hach B., Lehri S., Niedermeier W. // Dtsch. Zahnarztl. Z. — 1998. — Bd. 33, №4. — S. 238-242.
16. Haffajee A.D., Socransky S.S. // Periodontol 2000. — 1994. — №5. — P. 78-111.
17. Kidd E., Joyston S. Essentials of Dental diseases and its management. — Oxford University Press, 1997. — P. 114-116.
18. Knight H.C., Hanes P.G. // J. Amer. Dent. Ass. — 1986. — Vol. 113, №3. — P. 431-436.
19. Mitchell D., Mitchell L. Oxford handbook of clinical dentistry. — Oxford University Press, 1999. — 804 p.
20. Newman M.G., Flemming T.F., Nachnani S. et al. // J. Periodontol. — 1990. — Vol. 61. — P. 427-433.
21. Seymour R.A., Heasman P.A. // J. Dent. — 1995. — №6. — P. 267-277.

УДК 615.45:616.31

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ ДИСКОВ “НАФТАТРИН”

Ю.С.Маслий, И.А.Егоров, И.Л.Дикий, В.И.Гризодуб

Проведены исследования по изучению антимикробной активности препарата “Нафтатрин” и его составляющих. В условиях проведения испытания препарат можно охарактеризовать как “проявляющий противомикробное действие”. Обосновано включение в рецептурный состав стоматологических лечебных дисков фторида натрия и моноглицеридов дистиллированных с их соответствующими антимикробными свойствами. Определен уровень микробиологической чистоты препарата и доказано, что в образцах дисков отсутствует рост бактерий семейства Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus, а общее количество микроорганизмов в 1 г препарата входит в пределы норм, что отвечает требованиям ГФУ (бактерий — 30, грибов — 10).

UDC 615.45:616.31

## THE MICROBIOLOGICAL RESEARCH OF “NAPHTATRIN” DENTAL MEDICINAL DISKS

Yu.S.Masliy, I.A.Yegorov, I.L.Dikiy, V.I.Grizodub

The research in studying the antimicrobial activity of “Naphtatrin” drug and its constituents has been carried out. In the process of studies the drug can be described as “revealing the antimicrobial action”. The inclusion of dental medicinal disks of sodium fluoride and MGDs distilled with their corresponding antimicrobial properties in the formulation has been proven. The level of the drug’s microbiological purity has been determined and it has been proven that in the samples of disks the growth of such bacteria as Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus is absent, and the total amount of microorganisms in 1 g of the drug is in the range of the norm that corresponds to the Ukrainian State Pharmacopoeia requirements (bacteria — 30, fungi — 10).

Довідник “ВФ”

12-13 жовтня 2006 року на базі Національного фармацевтичного університету відбулася **II Міжнародна науково-практична конференція “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок”**, організаторами якої виступили МОЗ України та НФаУ. У конференції взяли участь 200 учасників з 25 підприємств та ВНЗ, зокрема Національний фармацевтичний університет, Запорізький державний медичний університет, Івано-Франківський державний медичний університет, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, ДНУ НТК “Інститут монокристалів” (м. Харків), Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Інститут урології АМН України (м. Київ), ДНЦЛЗ (м. Харків), Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського (м. Харків), Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, ЗАО “Технологічний парк “Інститут монокристалів” (м. Харків), Київський національний університет технології та дизайну, ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” (м. Київ), ЗАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця” (м. Київ), Державна податкова адміністрація Харківської області, СУ ДУМВС України в Харківській області, Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення (м. Київ), Управління інформаційних технологій при ДУМВС України в Харківській області, Податкова міліція ДПА в Харківській області, Державний фармакологічний центр МОЗ України (м. Київ), КП “Ліки України” (м. Чернігів), Комітет з контролю наркотиків МОЗ України (м. Київ), Аптека №228 (м. Суми), фірма “Ranbaxy” (м. Київ), Ленінський районний суд (м. Харків).

Відкрив конференцію та з вітальним словом виступив ректор НФаУ, член-кор. НАН України, професор В.П.Черних. На пленарному засіданні було проголошено 10 доповідей. У програмі конференції — 11 секційних засідань, а саме: “Синтез фізіологічно активних речовин”, “Вивчення лікарських рослин та створення фітопрепаратів”, “Стандартизація ліків. Фармацевтичний та хіміко-токсикологічний аналіз”, “Розробка та впровадження у виробництво ЛЗ”, “Сучасні технології виробництва лікарських засобів”, “Доклінічне та клінічне вивчення нових лікарських засобів”, “Організаційно-економічне обґрунтування створення та використання лікарських засобів”, “Маркетинг та фармакоэкономика на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів”, “Управління у сфері обігу лікарських засобів”, “Фармакоінформатика”, “Фармацевтичне право та судова фармація”. За матеріалами доповідей надруковані тези, збірка яких увібрала 317 наукових робіт.

Конференція зібрала широке коло науковців і практичних працівників, що викликало великий інтерес до представленої тематики. Учасники та гості виказали бажання в регулярному проведенні таких заходів.