

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашинєвим

УДК 665.583.44:638.135:615.014.2

## ДО ПИТАННЯ РОЗРОБКИ СКЛАДУ ЗУБНОЇ ПАСТИ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФОБНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ

Г.Р.Козир, О.І.Тихонов, Н.В.Живора

Національна фармацевтична академія України

**Проведено аналіз ринку зубних паст України. Доведена доцільність створення нових засобів для лікування та профілактики захворювань пародонту. На основі результатів фізико-хімічних досліджень шляхом підбору композицій допоміжних речовин розроблений склад зубної пасти з фенольним гідрофобним препаратом прополісу.**

Важливою проблемою стоматології на сьогодні є захворювання пародонту, які, за даними ВООЗ, зустрічаються у 80% дітей та дорослого населення [1]. Слід зазначити, що найчастіше захворювання пародонту проявляються довготривалим, хронічним, поступово прогресуючим запаленням, що приводить до руйнування зубощелепного апарата [12]. При цьому важливе значення має гігієна порожнини рота як один із основних елементів профілактики стоматологічних захворювань [8, 9]. Встановлено, що при правильному виконанні індивідуально-профілактичних заходів знижується рівень інтенсивності карієсу на 20-25%, кислотна резистентність емалі підвищується на 16%, суттєво зменшується кількість бактерій у ротовій порожнині [3, 10].

Важливе значення мають засоби гігієни, що використовуються для догляду за порожниною рота (зубні пасти та порошки, зубні еліксири, жувальні гумки, таблетки, пасти для масажу десен та ін.) [7, 11]. Вони сприяють усуненню залишків їжі, пригнічують надмірне розмноження мікроорганізмів, попереджують утворення зубного нальоту та сприяють його розчиненню, посилюють процеси ремінералізації емалі, впливають на функціональну активність слинних залоз, стимулюють обмінні процеси в тканинах порожнини рота, проявляють протизапальну та дезодоруючу дію [6, 7].

Зубні пасти є найдоцільнішою лікарською формою для профілактики карієсу та лікування захворювань пародонту завдяки ряду переваг: до складу зубних паст можна вводити різні гідрофільні та ліпофільні біологічноактивні речовини, регулювати за рахунок носія їх вивільнення та біодоступність. Крім того, зубні пасти мають меншу абразивність і стираючу здатність, ніж порошки, до того ж вони найбільш зручні у використанні та відрізняються більш високою ефективністю.

Зубна паста — це складна система, у формуванні якої беруть участь абразивні, зволожуючі, зв'язуючі, піноутворюючі, поверхнево-активні компоненти, консерванти, вода, біологічно активні речовини; співвідношення цих компонентів визначає властивості, призначення, механізм дії та ефективність паст [6].

У результаті маркетингових досліджень встановлено, що потреба українського ринку в зубних пастах оцінюється приблизно в 150 млн. умовних туб зубної пасти (умовна туба — 60 г). До 1990 року вітчизняні виробники могли задовольнити лише одну четверту частину внутрішніх потреб населення в зубних пастах. Решта 3/4 надходила з-за кордону, в основному з Росії, Індії, Болгарії та Фінляндії.

При зростаючій потребі у зубних пастах динаміка їх виробництва, за даними Держкомстату, свідчить про зменшення об'ємів їх випусків. Так у 1998 р. об'єм вітчизняного виробництва становив 1831 тис. умовних туб, у 1999 р. — 1827 тис. умовних туб, а вже у 2000 р. — 898 тис. умовних туб. Тому проблема розробки та впровадження у промислове виробництво нових зубних паст є актуальною.

Досліджуючи сучасний стан забезпечення ринку України зубними пастами, слід відзначити, що в кількісному вираженні частка імпортової продукції становить 98%, а вітчизняної — 2% (рис. 1), у грошовому вираженні співвідношення імпортової та вітчизняної продукції складає відповідно 96% і 4%.

Серед вітчизняних виробників найбільш відомими і найбільш потужними є "Ефект" (м. Харків), "Алые паруса" (м. Миколаїв), "Кремнійполімер" (м. Запоріжжя). У 2000 році була запущена лінія з виробництва зубної пасти ЗАТ "Фабрика "Комбі" (м. Київ), ТОВ "Біокон" (м. Донецьк), ТОВ "Національна косметика" (м. Харків). У кінці квітня 2001 року першу партію пасти випустило ТОВ "Пірана" (м. Харків), а в середині літа цього ж року на ТОВ "Аромат" (м. Харків) планували запустити лінію з виробництва зубної пасти.

За даними Держкомстату у відповідності з митними деклараціями загальний об'єм надходження

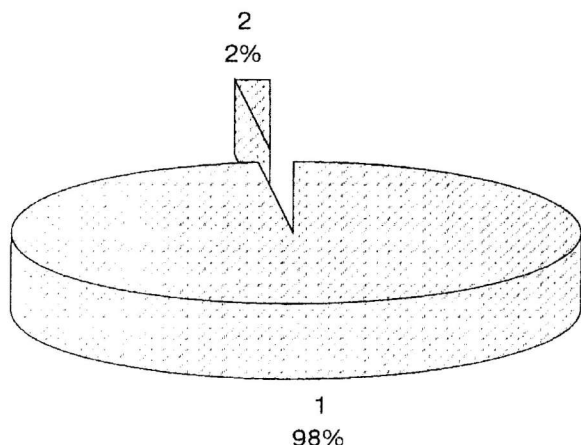


Рис. 1. Діаграма кількісного співвідношення зубних паст у відсотках: 1 — імпортовані пасты; 2 — вітчизняні пасты.

імпортованої зубної пасты в 2000 році становив 8373 тони. Найбільші імпортери зубної пасты в Україну — це Болгарія (43,2%), Туреччина — 16,84%, Німеччина — 15,19%, Великобританія — 12,1%, Індія — 6,21%, Росія — 4,52% і 1,95% — інші постачальники (рис. 2).

Аналіз вітчизняного ринку зубних паст показує (див. табл.), що найбільш широко представлена продукція фірм: “STS Cosmetics”, “Evyap sabun”, “Procter&Gamble”, “Smith Kline Beecham”.

Враховуючи недостатню насиченість ринку України сучасними вітчизняними лікувально-профілактичними засобами, створення зубної пасты з біологічноактивними речовинами природного походження має практичне значення.

Метою нашої роботи була розробка оптимального складу зубної пасты для профілактики та лікування захворювань пародонту.

#### Матеріали та методи

Об'єктами дослідження служили модельні зразки зубних паст з фенольним гідрофобним препаратом прополісу ФГПП (ФС-42У-34-20-95), що відрізнялись як складом допоміжних речовин, так і різним їх кількісним вмістом.

Для розчинення ФГПП використовували пропіленгліколь та поліетиленоксид-400 (ПЕО-400).

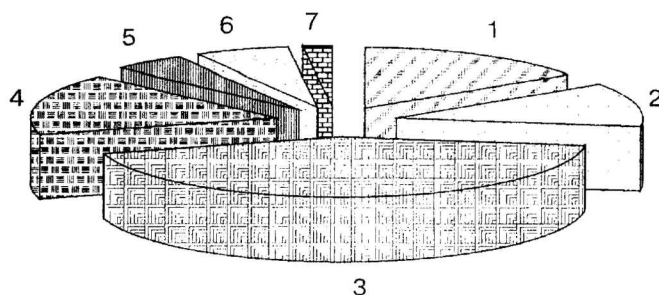


Рис. 2. Структура ринку імпортованих зубних паст в залежності від країни-виробника: 1 — Туреччина, 2 — Великобританія, 3 — Болгарія, 4 — Німеччина, 5 — Росія, 6 — Індія, 7 — інші.

У ролі абразиву застосовували кальцію карбонат, білу глину та синтетичний кремнезем “Силікс” (ФС 42У- 224/226/227-48/-99). За основу був обраний гель натрію карбоксиметилцелюлози (далі Na-КМЦ), зволожуючим компонентом служив гліцерин, у якості детергенту до складу модельних зразків зубних паст вводили поверхнево-активну речовину — натрію лаурилсульфат.

Для вибору оптимальної концентрації допоміжних речовин вивчали органолептичні характеристики а також фізико-хімічну стабільність модельних зразків, виготовлених загальноприйнятим методом. Для вивчення консистентних властивостей зразків зубних паст на ротаційному віскозиметрі “Реотест-2” з коаксіальними циліндрами визначали напругу зсуву в діапазоні швидкостей зсуву  $D\tau$  від 1 до  $437 \text{ Н} \cdot \text{с}^{-1}$ . Дослідження були проведені при температурі  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  (передбачувана температура зберігання зубної пасты). За результатами вимірювання будували реограми текучості зразків в координатах напруга зсуву — швидкість зсуву.

#### Результати та їх обговорення

Для забезпечення фармакотерапевтичного ефекту до складу лікарської форми вводили біологічно активну субстанцію природного походження — фенольний гідрофобний препарат прополісу, розроблений ученими НФАУ на кафедрі АТЛ.

Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) являє собою комплекс поліфенолів, го-

Таблиця

Питома вага продукції головних закордонних виробників зубної пасты на ринку України за 2000 р.

Компанія	Країна	Питома вага, %	Торгова марка
STS Cosmetics	Болгарія	17,9	Aquarelle, Tropicana
Evyap sabun	Туреччина	12,3	Sanino
Procter&Gamble	транснаціональна	9,7	Blend-a-med
Smith Kline Beecham	Великобританія	8,2	Aquafresh, Macleans
Astera Cosmetics Ltd	Болгарія	7,9	Astera, Dental Dream
Balsara Higijene Prod Ltd	Індія	4,6	Promise
Colgate-Palmolive	транснаціональна	4,4	Colgate
Tomy Show	Болгарія	4,0	Actuell, Cool Fresh
Fresh-up Cosm USA	Болгарія	4,0	Dento-Fix, Fresh-up.

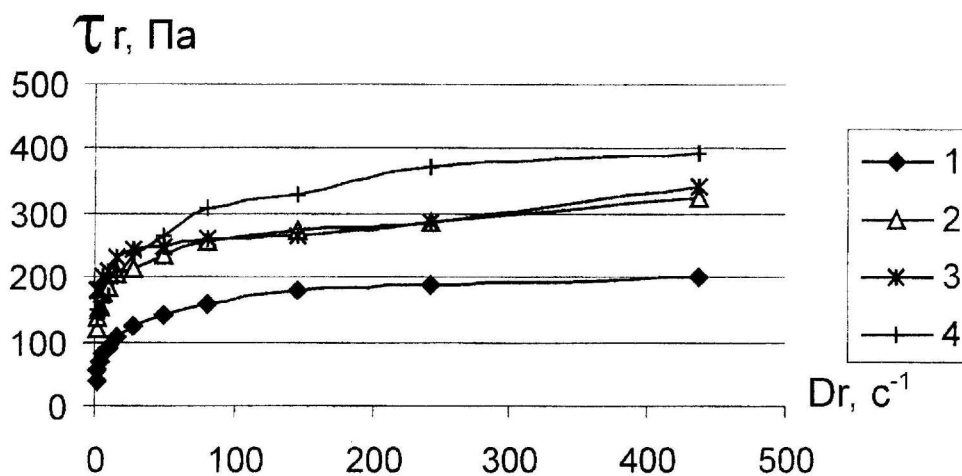


Рис. 3. Реограми плинності модельних зразків зубних паст № 1, № 2, № 3, № 4 при температурі 20°C.

ловним чином флавонів та флавонолів (перш за все, це апігенін, лутеонін, кемпферол, кверцетин та робіданол), комплекс вітамінів, макро- та мікроелементи. Фармакологічними і мікробіологічними дослідженнями доведена висока антимікробна активність, знеболююча дія у відношенні тканин пародонту, наявність виражених протизапальних, капіляророзміщуючих, адаптогенних та репаративних властивостей [5]. Такий комплекс фармакотерапевтичної дії вказує на доцільність використання субстанції при розробці препаратів для профілактики та лікування стоматологічних захворювань, зокрема для створення нового лікувально-профілактичного засобу — зубної паст з ФГПП.

У ролі розчинника для ФГПП у складі зубних паст були застосовані пропіленгліколь та поліетиленоксид-400. Експериментально встановлено, що для розчинення 1 г ФГПП необхідно пропіленгліколю 15,0 г, а ПЕО-400 — 25,0 г. При використанні ПЕО-400 з метою введення субстанції прополісу модельні зразки паст розшаровувалися в процесі зберігання. Використовуючи пропіленгліколь, одержували стабільні моделі. Тому для введення препарату прополісу до складу зубної паст був використаний пропіленгліколь.

При розробці складу зубної паст особливу увагу приділяли вибору допоміжних компонентів. Поряд з цілеспрямованим позитивним впливом на тканини пародонту допоміжні інгредієнти повинні забезпечувати пасті, що розробляється, певну консистенцію, значення рН, стійкість до мікроорганізмів, стабільність при зберіганні тощо [6]. За основу, що відповідає призначенню паст, яка розробляється, була обрана система — гель Na-КМЦ, яка є хімічно та біологічно стійкою, нетоксичною та пролонгує дію інших інгредієнтів паст. Адсорбційні властивості Na-КМЦ дозволяють поглинати секрети слизової оболонки десни і утворювати з ними гомогенні суміші, що особливо важливо при наявності серозного та гнійного ексудату у хворих на гінгівіт та пародонтит. Кон-

центрація Na-КМЦ була обрана з урахуванням спрямованості її специфічної дії, а також на підставі проведених фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей.

Крім того, як відомо, до складу зубних паст входять абразивні речовини, що забезпечують очищення від м'якого зубного нальоту, харчових залишків і утворених колоній бактерій на поверхні зубів та їх наступну поліровку.

У результаті проведених досліджень встановлено, що використання традиційного абразиву кальцію карбонату — недоцільне, так як фенольні сполуки (завдяки своїм функціональним гідроксильним групам) сорбуються оксидами металів та їх солями [5]. Це підтверджується різкою зміною забарвлення модельних зразків зубних паст, до складу яких входив кальцій карбонат.

У ролі абразиву було введено глину білу в комбінації з аеросилом та синтетичним кремнеземом "Силіксом". Завдяки слабколужним властивостям (рН 7,8-8,0) біла глина сприяє процесу ремінералізації емалі зубів, м'яко впливаючи на буферні властивості слини, а також проявляє високі адсорбційні та очищуючі властивості [2]. Замість традиційної активної добавки аеросолу до абразиву нами запропоноване використання синтетичного високодисперсного кремнезему "Силіксу" з гідрофільними властивостями. Він підвищує ефективність всмоктування низькомолекулярних ліків, підсилює їх біодоступність, внаслідок чого чутливість мікроорганізмів до антибіотиків та ферментів при адсорбції на поверхні препарату зростає.

У результаті вивчення фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей модельних зразків зубної паст підбрано оптимальне співвідношення NaКМЦ, "Силіксу" та білої глини таким чином: №1 — 0,17:0,5:1,5; №2 — 0,17:0,3:1,9; №3 — 0,19:0,5:1,5; №4 — 0,19:0,3:1,9. Консистенцію зразків зубних паст оцінювали на основі аналізу кривих їх текучості (рис. 3), для яких характерне збільшення показників дотичного на-

пруження зсуву при збільшенні деформації. При переході від низьких до високих швидкостей відбувається спад значень дотичної напруги зсуву, що свідчить про повне руйнування структури. При цьому показники цього параметра визначаються властивостями в'язкості. Під час спаду напруги в'язкість досліджуваних систем відновлюється. Це підтверджує наявність пластично-в'язких та тиксотропних властивостей досліджуваних зразків. Структурно-механічні властивості зумовлюють здатність до намазування та видавлювання з туб.

Для кращого диспергування твердих часточок абразиву та для піноутворення до складу зубної пасти було введено поверхнево активну речовину — натрію лаурилсульфат. Її концентрацію встановлювали експериментально, враховуючи величину пінного числа та стійкість піни, які в модельних зразках становили відповідно 450–475 см<sup>3</sup> та 0,9 ум. од.

У ролі ефективного зволожуючого компонента, який забезпечує одержання пластичної, тиксотропної маси, що легко піддається екструзії з туб, був застосований гліцерин.

Після визначення колоїдної стабільності та термостабільності при різкій зміні температурного режиму, а також після реологічних досліджень нами були відібрані модельні зразки зубних паст, що містять ФГПП, пропіленгліколь, білу глину, “Силікс”, Na-КМЦ, гліцерин, натрію лаурилсульфат та воду очищену.

Таким чином, на основі вищевикладеного нами запропонований новий склад зубної пасти з біологічно активною субстанцією — ФГПП.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз ринку зубних паст України. Встановлено, що частка вітчизняних засобів гігієни порожнини рота дуже мала, асортимент їх обмежений, в аптечній мережі вони практично відсутні.

2. Показана доцільність створення нових ефективних зубних паст широкої терапевтичної дії на основі стандартизованих біологічно активних сполук — продуктів бджільництва.

3. На основі фізико-хімічних та реологічних досліджень розроблений склад зубної пасти з фенольним гідрофобним препаратом прополісу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Горзов І.П., Потанчук А.М. Екологічні аспекти карієсу зубів та хвороб пародонту. — Ужгород: “Патент”, 1998. — 225 с.
2. Грохольський А.П., Мушак С.А., Петі А.А. // Вісник стоматології. — 1999. — №2. — С. 48.
3. Гупало Н.Б., Бибик С.М., Хмелевская С.С. // Фармац. журн. — 1998. — №5. — С. 44–48.
4. Мелевская Л.Н., Рощина П.И. Лекарственные средства в стоматологии.: Справочник. — 2-е изд. перераб. и доп. — М.: Медицина, 2000. — 239 с.
5. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. акад. О.І.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
6. Терешина Т.П. Патогенетичний підхід до розробки засобів гігієни порожнини рота направленої карієспрофілактичної дії: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1996. — 36 с.
7. Улитковский С.Б. // Новое в стоматол. — 2000. — (86). — №6, Спец. вып. — 127 с.
8. Axelsson P., Lindhe J. // J. Clin. Periodont. — 1997. — №5. — P. 133–151.
9. Axelsson P., Paulander J., Svadstrom G. et al. // Caries Research. — 1993. — Vol. 27. — P. 83–94.
10. Forward G.C. // Ind. Dental J. — 1991. — Vol. 41. — P. 164–170.
11. Murray J.J., Rugg-Gunn A.J., Jenkins G.N. Fluorides in caries prevention. — London, 1993. — 236 p.
12. Williams D.M., Hughes F.J., Odell E.W., Farthing P.M. Pathology of Periodontal Disease. — Oxford University Press, 1992. — 218 p.

УДК 665.583.44:638.135:615.014.2

К ВОПРОСУ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ЗУБНОЙ ПАСТЫ С ФЕНОЛЬНЫМ ГИДРОФОБНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА

Г.Р.Козырь, А.И.Тихонов, Н.В.Живора

Произведен анализ рынка зубных паст Украины. Доказана целесообразность разработки новых средств для лечения и профилактики заболеваний пародонта. На основании результатов физико-химических исследований путем подбора композиции вспомогательных веществ разработан состав зубной пасты с фенольным гидрофобным препаратом прополиса.

UDC 665.583.44:638.135:615.014.2

ABOUT DEVELOPMENT OF STRUCTURE OF TOOTH PASTE WITH PHENOL HYDROPHOBIC PREPARATION OF PROPOLIS

G.R.Kozir, A.I.Tikhonov, N.V.Zhivora

We have carried out the analysis of the market in tooth-pastes of Ukraine. It has been proved the expediency of development of new means for treatment and prophylaxis of parodontitis diseases. We have developed the structure of tooth-paste with phenol hydrophobic preparation of propolis on the basis of results of physical-chemical researches by selection of a composition of auxiliary substances.