

88
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР
Харьковский государственный фармацевтический институт

На правах рукописи
Для служебного пользования

Экз. № 0003

ПИМИНОВ Александр Фомич

УДК 615.014.2-07: 616.314.17+
616.314-002 -084-08

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ
СТОМАТОЛОГИИ

15.00.01 - технология лекарств и организация
фармацевтического дела

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Харьков - 1990

Работа выполнена на кафедре технологии лекар. в Украинского института усовершенствования врачей и в лаборатории медицинских aerosoles Всесоюзного НИИ химии и технологии лекарственных средств.

Официальные оппоненты:

доктор фармацевтических наук, профессор В.И.Чуешов

доктор фармацевтических наук, профессор М.А.Балабудкин

доктор фармацевтических наук, профессор Г.В.Цагарелишвили

Ведущая организация: I-й Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова.

Защита состоится "13" марта 1990 года в 14 часов на заседании специализированного Совета Д 088.09.01 при Харьковском государственном фармацевтическом институте по адресу: 310024, Харьков, ул. Пушкинская, 53, аудитория 25.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан "12" февраля 1990 г.

Ученый секретарь
специализированного совета
д-р фармац.наук, профессор

Д.И.Дмитриевский

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Расширение ассортимента готовых лекарственных средств (ГЛС), поиск новых, рациональных прописей лекарственных форм, технологических приемов и путей введения, обеспечивающих получение лекарственных средств с высоким фармакотерапевтическим эффектом при минимальном побочном действии, имеет первостепенное значение в деле медицинского обеспечения населения высокоэффективными препаратами для лечения и профилактики ряда заболеваний и является важной задачей здравоохранения, вытекающей из решений XXVII съезда КПСС.

К числу наиболее актуальных и нерешенных проблем отечественного здравоохранения относится разработка готовых лекарственных средств для стоматологии, и в первую очередь профилактики и лечения заболеваний пародонта.

Данная проблема является и общегосударственной социальной проблемой. Ввиду тесной взаимосвязи зубов с внутренними органами и системами организма профилактика таких заболеваний - это предупреждение болезней не только зубов, но и сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, суставов. Существенное значение имеет и экономическая сторона вопроса, т.к. в стоматологических поликлиниках ежегодно лечатся миллионы больных с данной патологией, стоимость лечения которых для государства исчисляется миллиардами рублей.

Особую значимость приобретает решение этой проблемы применительно к воспалительным формам поражений тканей пародонта, характеризующимся разнообразной симптоматикой, большой частотой поражаемости.

В настоящее время предложено много лекарственных препаратов и методов их введения для обезболивания и лечения мягких и твердых тканей зуба, лечения и профилактики кариозных и некариозных забо-

леваний, гингивитов, пародонтитов. Наиболее распространенными являются аппликационный метод, заключающийся в нанесении лекарственного препарата на поверхность эмали зуба, а также метод втирания в эмаль различных композиций лекарственных веществ в виде растворов, паст, лаков, гелей.

Однако, существующие препараты и способы их применения не решают полностью проблемы эффективного лечения и профилактики деминерализации эмали зуба и воспаления мягких тканей, т.к. имеются организационные или технические трудности внедрения их в широкую клиническую практику, или же имея монокомпонентный состав, главным образом, соединения фтора, они не в полной мере влияют на патогенетические механизмы возникновения данных заболеваний, не полностью участвуют в перестройке кристаллической решетки эмали, не воздействуют на различные фазы воспалительного процесса.

В связи с этим, проблема изыскания технологических решений, обеспечивающих получение высокоэффективных стоматологических лекарственных форм, обеспечивающих оптимальную биологическую доступность лекарственных веществ, является весьма актуальной задачей фармацевтической технологии и отвечает нуждам здравоохранения.

Цель работы. Разработка составов, технологии и биофармацевтическая оценка специальных лекарственных форм для обезболивания, профилактики и лечения кариозных и некариозных поражений зубов, а также комбинированного аэрозольного препарата с противовоспалительными, антибактериальными, ранозаживляющими и дезодорирующими свойствами для лечения гингивитов, пародонтитов и неспецифических язвенных поражений слизистой оболочки полости рта.

Основные задачи исследования. Реализация поставленной цели потребовала решения следующих задач:

— на основе анализа терапевтической эффективности применяющихся в стоматологической практике лекарственных средств отобрать

наиболее перспективные из них для создания качественно новой, не имеющей аналогов стоматологической лекарственной формы;

— обосновать оптимальные составы и разработать рациональную технологию предлагаемых лекарственных форм;

— изучить влияние вспомогательных веществ, вида лекарственной формы на биологическую доступность предлагаемых лекарственных форм;

— исследовать в эксперименте эффективность действия разработанных лекарственных форм и их безвредность;

— определить основные фармакокинетические параметры препаратов;

— разработать необходимую НТД на препараты и обосновать пути их внедрения в практику здравоохранения.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

Предложен качественно новый способ введения действующих веществ в твердые ткани зуба, обеспечивающий высокую терапевтическую эффективность в лечении пародонта. Для его реализации разработаны и научно обоснованы принципы создания новых стоматологических лекарств в виде дисков.

Внедрение предложенных подходов будет способствовать созданию стоматологических лекарственных форм разной направленности действия для применения в терапевтической, ортопедической стоматологии, стоматологии детского возраста, что в свою очередь позволит получить определенный экономический и социальный эффект.

Проведенные технологические, биофармацевтические и фармакокинетические исследования позволили теоретически обобщить и экспериментально подтвердить положение о влиянии вспомогательных веществ и вида лекарственной формы на терапевтическую эффективность стоматологических лекарств.

Научная новизна подтверждена авторским свидетельством

№ II65395 от 01.03.85 г., а также положительным решением ВНИИПЗ на заявку № 4645939/14 от 19.12.88 г. (составы дисков "Фторглифоскаль" и "Пиростронат").

Практическая ценность и внедрение результатов исследований.

Разработаны технология и нормативно-техническая документация (НТД) нового кариесстатического средства — дисков лечебных стоматологических "Фторглифоскаль", дисков обезболивающих "Пиростронат", комбинированного аэрозоля "Антроцизол".

Стоматологические диски "Фторглифоскаль" для лечения и профилактики начального кариеса и некариозных поражений зубов проходят клинические испытания (протокол Фармакологического комитета МЗ СССР № 2 от 14 апреля 1989 г.). Технология их апробирована в производственных условиях.

Обезболивающие стоматологические диски "Пиростронат", рекомендованные для лечения гиперестезии, снижения теста эмалевой резистентности, обработки зубов под искусственные коронки и комбинированный аэрозольный препарат "Антроцизол" для лечения гингивитов, пародонтитов и неспецифических язвенных поражений слизистой оболочки полости рта находятся на рассмотрении Фармакологического комитета МЗ СССР на предмет разрешения их клинического изучения.

Разработаны и изданы три учебно-методических рекомендации по лечению и профилактике заболеваний пародонта новыми лекарственными формами.

Отдельные фрагменты диссертационной работы внедрены в учебный процесс при преподавании технологии лекарств и стоматологии в ряде вузов страны (акты от 23.06.87 г., 11.08.87 г., 15.02.88 г., 10.12.89 г. и др.).

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Всесоюзной научной конференции "Состояние и перспективы разработки, производства и использования вспомога-

тельных веществ для изготовления лекарственных средств (Харьков, 1982), IV съезде фармацевтов СССР (Запорожье, 1984), городской научно-практической конференции "Научно-технический прогресс в медицине" (Харьков, 1985), Республиканской научно-практической конференции стоматологов УВД облисполкомов "Проблемы обезболивания в стоматологии" (Харьков, 1985), 26-й научно-практической конференции врачей-стоматологов Харьковской области "Профилактика и лечение стоматологических заболеваний" (Харьков, 1986), Республиканской научно-практической конференции "Актуальные вопросы теоретической и практической медицины" (Харьков, 1986), Республиканской научной конференции "Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки" (Харьков, 1986), II-ом съезде фармацевтов Грузии (Тбилиси, 1987), областной научно-практической конференции "Актуальные проблемы стоматологии" (Харьков, 1989), УП съезде стоматологов СССР (Киев, 1989).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 45 работ, в том числе, три учебно-методических рекомендации и одно авторское свидетельство (№ II65395 от 01.03.1985 г.).

Связь задач исследований с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Украинского института усовершенствования врачей на 1982-1989 гг., является фрагментом Всесоюзной целевой программы (проблема 35.03) "Поиск препаратов противовоспалительного действия на основе природных и синтетических веществ" (№ государственной регистрации 6009343 и 6006723) и проблемой № 35 АМН СССР "Фармация", частной проблемой "Фармацевтическая технология и биофармация".

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 338 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы, который включает 404 источника,

в т.ч. ИО - иностранных авторов. Работа иллюстрирована 49 таблицами и 41 рисунком.

В обзоре литературы (глава I) дан анализ современного состояния вопроса профилактики, лечения и обезболивания твердых тканей зуба и болезней пародонта, а также показано влияние вспомогательных веществ и вида лекарственной формы на биологическую активность лекарств.

Во второй главе приводится обоснование методических подходов к созданию новой лекарственной формы - стоматологических лечебных дисков, описана технология их получения, а также результаты изучения физико-механических, биофармацевтических и биологических свойств данной лекарственной формы.

В третьей главе обоснована возможность использования стоматологических лечебных дисков для профилактики и лечения некариозных поражений твердых тканей зуба.

Четвертая глава содержит данные по разработке состава и исследованию обезболивающих стоматологических дисков.

Пятая глава посвящена обоснованию состава, разработке технологии, а также физико-химическому и биофармацевтическому исследованию комбинированного аэрозольного стоматологического препарата.

На защиту выносятся результаты теоретических и экспериментальных исследований по обоснованию принципов создания новой лекарственной формы, а также состава и технологии двух стоматологических лечебных дисков и комбинированного аэрозольного препарата, разработки методических подходов оценки их качества, изучению их физико-химических, биофармацевтических и фармакокинетических свойств.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

I. Разработка технологии и изучение свойств новой лекарственной формы - стоматологических дисков для профилактики и лечения кариеса

Проблема кариеса зубов является одной из основных в современной стоматологии. Высокая заболеваемость зубов, фактически во всех странах мира, свидетельствует о том, что еще не найдены меры действенной, общегосударственной и эффективной профилактики и лечения этого патологического процесса.

Лекарственные средства, применяемые для местного лечения кариеса зубов, обладают слабыми адгезивными свойствами и кумулятивным действием в месте воздействия, незначительной глубиной проникновения активных компонентов препарата в ткани зуба. Терапевтический эффект от их применения кратковременен, поэтому, курс лечения обычно длителен и часто оказывается недостаточно эффективным.

Дальнейший поиск способов эффективного введения действующих веществ в твердые ткани зуба привел к созданию качественно новой лекарственной формы в виде фасонных головок и стоматологических лечебных дисков.

Преимущества применения лекарственной формы в виде стоматологических дисков очевидны. Во-первых, это возможность локализованного и целевого введения терапевтически активных агентов, обеспечение их пролонгированного действия. В отличие от традиционных стоматологических лекарственных форм (растворов, паст, лаков), вводимых при помощи полосканий, ручных втираний или аппликаций, стоматологические лечебные диски используются путем их втирания и импрегнации в твердые ткани зуба с помощью вращения от бормашины. При этом происходит уплотнение поврежденного участка эмали и за счет образования защитной реминерализующей микропленки на поверхности зуба создается искусственный барьер кариесогенным факторам. Все

это обеспечивает активное проникновение и накопление действующих компонентов состава в тканях зуба. Кроме того, указанная лекарственная форма способствует более глубокому контакту лекарственного вещества с очагом поражения. Высвобождение активных веществ из данной лекарственной формы можно также регулировать временем воздействия и скоростью вращения лекарственной формы в процессе ее использования.

Кроме того, высвобождение и проникновение активных ингредиентов из состава можно также варьировать и добавками вспомогательных веществ, что позволяет повысить получаемый фармакотерапевтический эффект.

Использование препарата в виде стоматологических лечебных дисков позволяет в течение короткого промежутка времени ввести лекарственное средство значительному количеству больных, что важно при проведении массовых лечебно-профилактических мероприятий. Способ применения является быстрым, эффективным и удобным.

Состав лечебного диска и метод введения действующих ингредиентов способствует также очищению поверхности эмали от зубного налета, который, как известно, играет немаловажную роль в патогенезе кариеса зубов.

Современный подход к решению вопроса профилактики и лечения начального кариеса зубов предполагает использование комбинированного субстрата — кальция и фосфатов, и активатора — соединений фтора, что и определило их включение в состав разрабатываемой лекарственной формы.

При этом использовали кальция глицерофосфат, способствующий возмещению убыли минеральных компонентов деминерализованной эмали зуба, максимальному замещению дефектов кристаллической решетки гидроксиапатита кальцием и фосфором.

В качестве активатора и регулятора процессов проницаемости

эмали зуба использовали фторид натрия, механизм противокариозного действия которого заключается в уменьшении растворимости эмали, в ускорении процессов минерализации, а также в угнетении ферментных процессов микроорганизмов зубного налета на поверхности зуба. Уменьшение растворимости эмали после местной обработки фтором связано с образованием устойчивой формы апатита-фторапатита и почти нерастворимого фтористого кальция.

Из вспомогательных веществ использованы аэросил марки А-380, димексид, эмульгатор ОС-20.

В качестве основы препарата нами избраны сплав парафина, церезина и канифоли, которые при данном способе введения придают лекарственной форме в виде стоматологических дисков, головок и др. достаточные деформирующие и адгезивные свойства, легко истираются при соприкосновении с зубом, приобретая форму его поверхности, что обеспечивает полный (плотный) плоскостный контакт и возможность импрегнации лекарственного вещества.

Учитывая, что лекарственные вещества фторид натрия и кальция глицерофосфат нерастворимы в расплавленной основе и получаемый концентрат представляет собой суспензию нами изучены некоторые физико-химические свойства входящих ингредиентов и возможность ее стабилизации (таблица I).

Как видно из полученных данных кальция глицерофосфат обладает недостаточной сыпучестью, а фторид натрия — высокой, что может привести к их комкованию в расплавленной массе основы. Поэтому, для улучшения технологических свойств порошкообразных лекарственных веществ, в качестве вспомогательного вещества нами был выбран аэросил марки А-380, который улучшает сыпучесть порошков, препятствует их комкованию, слеживанию, при этом значительно увеличивается удельная поверхность массы порошков, значительно улучшается однородность, что доказано нами методом флуоресцентной

Таблица 1

Физико-химические и технологические характеристики лекарственных порошков

| Изучаемый объект | Насынная плотность, кг/м ³ | Сыпучесть, 10 ⁻³ кг/с | Угол естественного откоса, град | Удельная плотность, кг/м ³ | Удельная поверхность, м ² /г |
|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---|
| Фтористый натрий | 1,539±0,01 | 6,17±0,02 | 32,0±0,1 | 2,17 | 2,962 |
| Кальция глициерофосфат | 1,176±0,1 | 2,03±0,5 | 43,0±0,03 | 1,94 | 0,735 |
| Фтористый натрий 0,5 ч | | | | | |
| Кальция глициерофосфат - 10 ч | 1,351±0,2 | 1,17±0,01 | 31,3±0,2 | 1,27 | 4,198 |
| " - " | | | | | |
| + 1 ч аэросила | 0,970±0,2 | 1,21±0,1 | 31,4±0,2 | 1,39 | 15,085 |
| " - " | | | | | |
| + 2 ч аэросила | 0,342±0,1 | 0,92±0,01 | 33,5±0,1 | 1,60 | 37,482 |
| " - " | | | | | |
| + 3 ч аэросила | 0,335±0,01 | 0,71±0,02 | 34,1±0,2 | 1,71 | 61,983 |
| " - " | | | | | |
| + 4 ч аэросила | 0,280±0,01 | 0,65±0,2 | 35,0±0,1 | 1,79 | 66,396 |
| " - " | | | | | |
| + 5 ч аэросила | 0,287±0,1 | 0,66±0,01 | 35,1±0,1 | 1,85 | 69,017 |
| " - " | | | | | |
| + 2 ч ДМСО | 0,370±0,1 | 0,53±0,02 | 35,4±0,2 | 1,57 | 41,081 |

микроскопии.

С целью выявления оптимального соотношения компонентов состава основы, а также их физико-механических свойств, нами были изучены различные воско-парафиновые композиции, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2
Физические свойства некоторых воско-парафиновых составов

| № пп | Состав, % | Температура плавления, °С | Твердость Глубина погружения стержня при нагрузке 50 кг, мм | Пластическая деформация при 37 °С, % |
|------|---|---------------------------|--|--------------------------------------|
| 1 | Парафина - 78 Воска пчел. - 22 | 50-63 | 2,13 | 78 |
| 2 | Парафина - 94 Воска пчел. - 2 Церезина - 4 | 60-75 | 0,37 | 78 |
| 3 | Парафина - 30 Воска пчел. - 65 Воска карн. - 5 | 58-60 | 1,3 | 85 |
| 4 | Парафина - 88 Воска пчел. - 5 Воска карн. - 5 Церезина - 2 | 60 | 0,33 | 75 |
| 5 | Парафина - 35 Воска пчел. - 45 Церезина - 3 Канифоли - 17 | 55-60 | 0,08 | 75 |
| 6 | Парафина - 90,8 Канифоли Церезина - 6,4 | 63-67 | 0,8 | 88 |

Полученные данные свидетельствуют о том, что композиция № 6 обладает оптимальными физико-механическими свойствами - малой пенетрацией, относительно большой пластической деформацией.

Для нее характерна и наиболее приемлемая кристаллическая структура материала, что способствует хорошей, длительной адгезии данного состава на поверхности зуба и достаточной механической

прочности диска, которые необходимы при введении терапевтических ингредиентов в твердые ткани зуба, пролонгируя таким образом их действие.

Так как принцип введения действующих веществ из стоматологического диска в твердые ткани зуба основан на втирании их с помощью бормашины, то одной из основных технологических характеристик данной лекарственной формы является ее истираемость (изнашиваемость), результаты определения которой представлены на рис. 1.

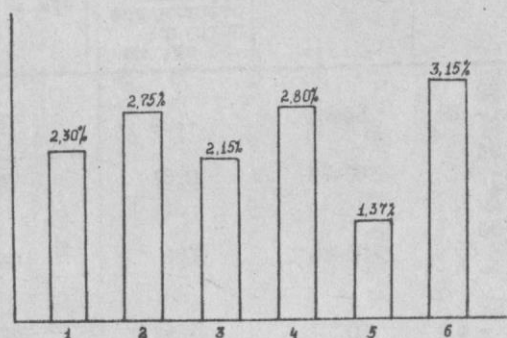


Рис. 1. Истираемость лечебного диска в зависимости от вида основы

Как свидетельствуют приведенные данные, максимальная истираемость характерна для дисков приготовленных на основе № 6, что также согласуется с полученными ранее нами результатами. В дальнейших исследованиях использовалась данная основа как оптимальная по сравнению с другими.

Таким образом, использование сплава парафина, церезина и канифоли в качестве основы для введения активных реминерализующих

компонентов, а также исследование его физико-химических свойств, позволило нам получить биологически совместимую композицию с заданными характеристиками и новую лекарственную форму для профилактики и лечения деминерализации эмали зуба условно названную "Фторглифоскаль", состав которой приведен в таблице 3.

Таблица 3
Состав стоматологических лечебных дисков "Фторглифоскаль"

| Ингредиенты | Количество, г | НТД |
|-----------------------|---------------|------------------|
| Фтористый натрий | 0,0025 | ТУ 6-09-33-22-78 |
| Кальций глицерофосфат | 0,05 | ГФ X, ст. I2I |
| Димексид | 0,01 | ВФС 42-1165-81 |
| Препарат ОС-20 | 0,0075 | ГОСТ 10730-82 |
| Аэросил | 0,025 | ГОСТ 14922-77 |
| Парафин | 0,3678 | ГОСТ 23683-79 |
| Канифоль | 0,0114 | ГОСТ 19113-84 |
| Церезин | 0,0258 | ГОСТ 2488-79 |

Технологическая схема производства препарата "Фторглифоскаль" представлена на рис. 2.

Для осуществления контроля качества разработанной лекарственной формы, а также определения сроков действия и хранения нами были разработаны объективные методы анализа действующих веществ, входящих в состав препарата "Фторглифоскаль".

Предложенные нами методические подходы к анализу новой лекарственной формы - дисков стоматологических заключается в том, что предварительно кальция глицерофосфат переводят в раствор нагреванием препарата с соляной кислотой, а затем определяют его трипонометрически в присутствии мурексида в качестве индикатора. Для анализа фторидов использована газо-хроматографическая мето-

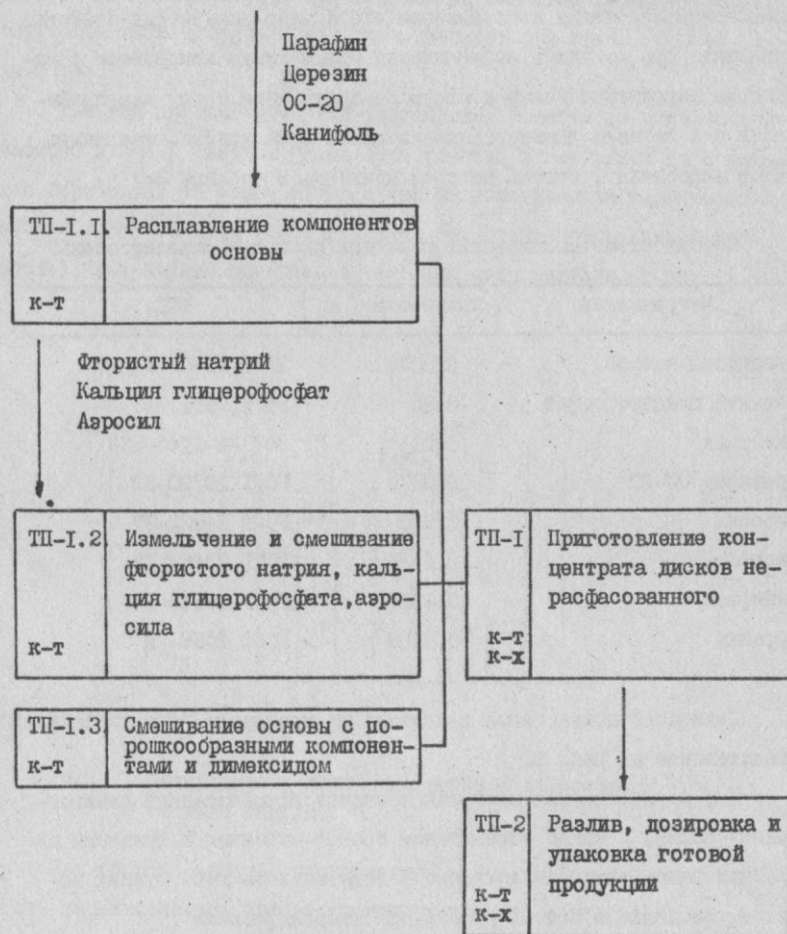


Рис. 2. . Технологическая схема производства стоматологических дисков "Фторглифоскаль"

Примечание: к-т и к-х – соответственно технологический и химический контроль (анализ)

дика, основанный на гидролизе триметилхлорсилана водой, с последующим взаимодействием с фтористоводородной кислотой, образующейся из фторидов действием концентрированной соляной кислоты. Образующийся триметилфторсилан экстрагируется бензолом и определяется газо-хроматографически с использованием пентана в качестве внутреннего стандарта.

Исследования, проведенные методом внутриклеточного микроэлектрофореза, показали, что препарат "Фторглифоскаль" в сравнении с применяемыми в настоящее время кариесстатическими препаратами – пастой "Нафестезин" и фтористым лаком является биологически индифферентным.

Перспективность используемой лекарственной формы в виде стоматологических лечебных дисков была подтверждена путем определения относительной биологической доступности. При этом степень БД кальция из дисков "Фторглифоскаль" (рис. 3) в 3,4-3,2 раза превышает эту величину для соответствующего раствора и геля.

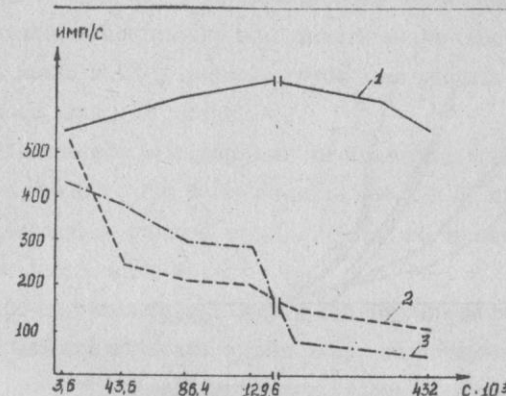


Рис. 3. Кинетика накопления Ca^{45} в эмали зуба крыс из различных лекарственных форм: дисков (1), геля (2), раствора (3)

При этом, значительное накопление Ca^{45} в эмали зуба из разработанного препарата при использовании импрегнации диска приводит к заполнению дефектов кристаллической решетки эмали и повышению уровня ее минерализации данным микроэлементом, а также рекристаллизации в области микротрещин эмали. Таким образом, блокируя проницаемые структуры эмали, диски изменяют уровень обменных процессов в зубных тканях, что способствует их кариесрезистентности.

Вычисление констант элиминации и периода полувыведения Ca^{45} при местном использовании данных лекарственных форм не проводилось вследствие того, что эти данные не отражают эффективности лекарственных средств, действие которых носит местный характер.

Методом радиоактивной индикации было изучено влияние вспомогательных веществ, вида и способа применения лекарственной формы на кинетику высвобождения действующих ингредиентов.

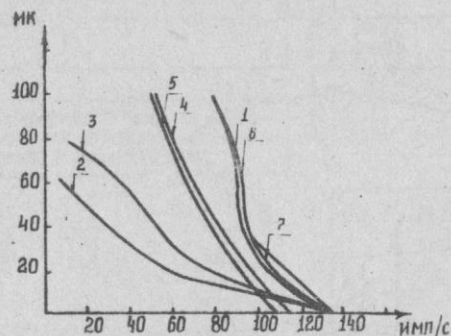


Рис. 4. Влияние эмульгатора ОС-20 и димексида на глубину проникновения P^{32} в эмаль зуба

Как следует из рис. 4 влияние вспомогательных веществ (эмульгатор ОС-20 и димексид) на кинетику высвобождения действующих ингредиентов из дисков различно. Так, глубина проникновения изотопа P^{32} через одни сутки наблюдения в твердые ткани зуба при обработке их составом № 1, содержащим все терапевтически активные компоненты, основу и пенетраторы — диметилсульфоксид и эмульгатор ОС-20, достигает максимума (136 мк), при этом накопление его на поверхности зуба в 1,8 раза больше, чем на амалево-дентинной границе.

В то же время, при обработке зубов составом № 2, содержащим все компоненты за исключением диметилсульфоксида, и составом № 3, содержащим все компоненты, за исключением эмульгатора ОС-20, глубина проникновения значительно меньше (до 60–80 мк) и соответственно при этом в 6–11 раз уменьшается накопление изотопа P^{32} .

Увеличение содержания в составе препарата "Фторглифоскаль" диметилсульфоксида в 2,5 раза (состав № 6) или эмульгатора ОС-20 (состав № 7) в два раза приводит лишь к незначительным изменениям в накоплении изотопа на поверхности эмали (соответственно 137,4 имп/с и 137,0 имп/с), глубина же проникновения остается такой же, как и в составе № 1.

Уменьшение же содержания диметилсульфоксида до 1,5 %, а препарата ОС-20 до 1,0 % (композиции № 4 и № 5) приводит к уменьшению накопления фосфора в 1,4–1,5 раза по сравнению с полным составом (композиция № 1).

Об эффективности действия стоматологических лечебных дисков "Фторглифоскаль" можно судить и при сопоставлении данных по значительному увеличению накопления изотопа фосфора P^{32} во всех группах исследуемых зубов и на всех уровнях глубины проникновения через семь суток наблюдения.

Необходимо отметить, что глубина поглощения во всех группах зубов была такой же, как и через сутки наблюдения, а послойное

накопление P^{32} было в 1,2-1,4 раза выше, нежели в начале опыта. Что касается шестой и седьмой композиции, то следует сказать, что увеличение содержания пенетраторов (диметилсульфоксида и эмульгатора ОС-20) лишь незначительно увеличивало количество накопившегося в зубной ткани изотопа.

Данные эксперимента показали, что увеличение концентрации вспомогательных веществ (диметилсульфоксида и эмульгатора ОС-20) в предлагаемом составе практически не влияет на проникновение, накопление действующих ингредиентов, а уменьшение ее — ведет к значительному их снижению.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что максимальный положительный эффект наступает вследствие синергизма действия вспомогательных веществ, обусловленного введением комбинации пенетраторов, что в значительной степени увеличивает глубину проникновения и величину накопления ионов фтора в твердые ткани зубов, а также подтверждает значительное влияние вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность действия новой лекарственной формы — стоматологических лечебных дисков "Фторглифоскаль".

Для изучения интенсивности накопления фтора в шлифах зубов человека после их обработки различными лечебно-профилактическими препаратами нами был применен метод элементного анализа с использованием пучков заряженных частиц. При этом отмечена тенденция к увеличению интенсивности накопления фтора во всех слоях зубов (шлифах) при обработке фтористым лаком по сравнению с пастой "Нафестезин", однако, различия статистически недостоверны. При изучении послойной интенсивности накопления фтора в шлифах после обработки зубов реминерализующим диском в сравнении с пастой "Нафестезин" и фтористым лаком отмечена статистически достоверная и более высокая интенсивность накопления фтора после воздействия

реминерализующего диска по отношению к другим изученным средствам.

Следовательно, использование способа импрегнации для введения препарата в форме стоматологического реминерализующего диска по сравнению с ручным втиранием пасты "Нафестезин" и аппликация-ми фтористого лака позволяет достичь более высокого уровня послойного накопления фтора в твердых тканях зубов, его равномерного распределения в них.

Проведенные доклинические исследования показали, что препарат "Фторглифоскаль" обладает сильной противокариозной активностью, значительно ускоряет процесс реминерализации эмали зуба, оказывает обезболивающее действие.

Фармакологический комитет МЗ СССР разрешил клинические испытания дисков "Фторглифоскаль" в качестве лечебного и профилактического средства при начальном кариесе и некариозных поражениях зубов (протокол № 2 от 14 апреля 1989 г.).

2. Изучение стоматологических лечебных дисков для лечения некариозных поражений твердых тканей зуба

Некариозные поражения зубов сопровождаются деминерализацией эмали, следовательно, характер профилактики и лечения их также, как и при кариесе, сводится к реминерализации эмали.

Поэтому представляло большой интерес исследовать глубину проникновения действующих компонентов дисков "Фторглифоскаль" при некариозных поражениях зубов и по результатам исследования сделать выводы о целесообразности использования их при лечении данной патологии.

Анализ данных по глубине проникновения фтора (рис. 5) показывает, что в структуру эмали после обработки зубов фтористым лаком и пастой "Нафестезин" фтор проникает очень плохо, о чем

свидетельствует падение концентрации фтора до естественного содержания. Это говорит о том, что при обработке зубов этими препаратами на их поверхности образуется пленка, однако она очень быстро разрушается и в глубину эмали зуба препарат практически не проникает.

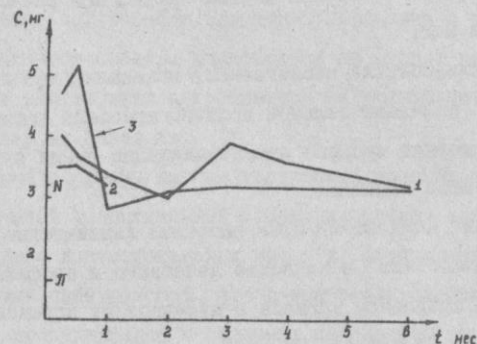


Рис. 5. Интенсивность накопления ионов фтора в первом шлифе зуба в норме (N), при патологии (П) и после обработки их препаратом "Фторглифоскаль" (I), пастой "Нафестезин" (2), фтористым лаком (3)

При обработке же зубов предлагаемым составом в виде указанной лекарственной формы наблюдается наиболее равномерное распределение фтора в твердых тканях. Анализ результатов измерения показывает, что фтор в значительном количестве накапливается на поверхности зуба и хорошо проникает в эмаль и дентин.

Практически такие же данные были получены и при исследовании изменения содержания кальция и фосфора в интактном и некариозном зубе, обработанном препаратом. Это говорит об эффективности введения лекарственных веществ (ионов Ca, P, F) в твердые ткани зуба

при использовании разработанного реминерализующего состава в виде стоматологических лечебных дисков.

Перспективность и возможность использования для лечения некариозных поражений новой разработанной нами лекарственной формы была также подтверждена с помощью данных электронной микроскопии, позволяющих сделать заключение о возможности восстановления плотности деминерализованной эмали зуба под воздействием используемых препаратов.

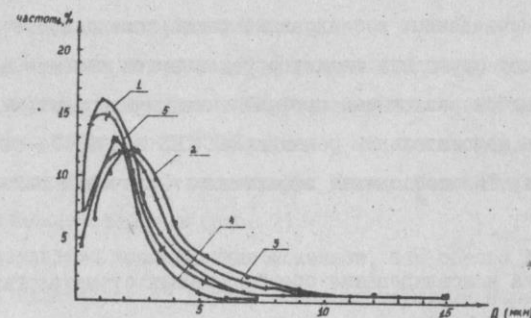


Рис. 6. Статическое распределение линейных размеров микрочастиц порошковой пробы участков эмали зуба в норме (I), при патологии (2), леченных пастой "Нафестезин" (3), фтористым лаком (4), дисками "Фторглифоскаль" (5)

Установлено, что диапазон значений диаметров микрочастиц эмали зуба (рис. 6), обработанной пастой "Нафестезин" (кривая 3) не отличается от такового, характерного для состояния патологии (2).

В порошковой пробе эмали обработанной фтористым лаком досто-

верно возрастает дисперсность микрочастиц (кривая 4), что свидетельствует о том, что фтористый лак частично укрепляет поверхностный слой эмали зуба. И, наконец, после обработки препаратом "Фторглифоскаль" эмали пораженных зубов значительно возросло количество мелких пылинок в опытном образце (кривая 5), что однозначно свидетельствует об повышении прочностных свойств зубной эмали, об укреплении ее поверхностного слоя, подтверждает перспективность использования реминерализующих дисков, их максимальной терапевтический эффект, глубину проникновения и согласуется с биофармацевтическими и фармакокинетическими аспектами изучения предложенной лекарственной формы.

Результаты проведенных исследований также показали, что данный метод позволяет проводить оценку эффективности лечения некариозных поражений зубов различными профилактическими средствами, что нашло отражение в положительном решении ВНИИГПЗ № 4345174 от 30.05.89 на заявку "Способ оценки эффективности лечения гипоплазии зубной эмали".

3. Разработка и исследование обезболивающих стоматологических дисков

Одним из основных условий успешного лечения различных стоматологических заболеваний является их эффективное обезболивание. Используемые в настоящее время различные обезболивающие средства часто оказываются малоэффективными, что свидетельствует об актуальности поиска более совершенных средств и методов местного обезболивания твердых тканей зуба в стоматологической практике.

Так как лекарственная форма предназначена для снятия болевой чувствительности, нами в качестве основного объекта исследования выбран местный анестетик пиромекаин.

С целью усиления обезболивающего действия на твердые ткани

зуба за счет их реминерализации и укрепления кристаллической решетки эмали и дентина в состав лекарственной формы включен стронция хлорид. Учитывая требования клиницистов в препарат также был введен новый оригинальный нестероидный антифлогистик - натрия антроксамат (натриевая соль п-нитробензолсульфогидразида 2-карбоксиксиксаниловой кислоты гексогидрат), который угнетает все фазы воспалительной реакции, оказывая при этом противовоспалительное, анальгезирующее, сосудотонизирующее действие.

В качестве носителя (основы) лекарственных веществ исследовались сплавы парафина, церезина, воска пчелиного и канифоли, обладающие хорошими формообразующими свойствами и значительными прочностными характеристиками.

По величине твердости и пластической деформации лучшими оказались седьмая (парафина - 60, воска пчел. - 30, церезина - 5, канифоли - 5) и восьмая (парафина - 70, воска пчел. - 25, церезина - 1, канифоли - 4) композиции. Было определено влияние ПАВ на их физические свойства (рис. 7).

Результаты исследования показали, что основа № 8 с эмульгатором МГД отличается от других образцов коротким периодом застывания (менее 10 минут), а ее твердость и истираемость являются оптимальными для нанесения на поверхность зуба в виде пленки.

Выбранные лекарственные вещества нерастворимы в расплавленной основе и распределены в ней по типу суспензии, для стабилизации которой взят аэросил. Изучение физико-химических и технологических свойств порошкообразных компонентов и всей композиции показало, что в данную лекарственную форму, также как и при получении дисков "Фторглифоскаль" аэросил необходимо вводить в концентрации 5 %, при которой значительно увеличивается удельная поверхность массы порошков.

Степень равномерного смешения порошков определялась методом

УФ-флуоресцентной микроскопии и методом "ключевого компонента", в качестве которого был выбран стронция хлорид. При этом найдено, что порошковая масса обладает достаточной степенью однородности. Отклонения в массе "ключевого компонента" минимальны, коэффициент неоднородности в трех сериях приготовленных смесей колеблется незначительно (от 0,45 до 1,01).

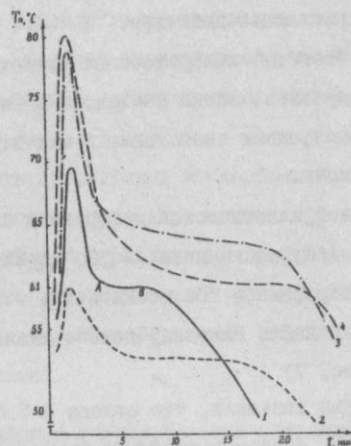


Рис. 7. Температура плавления и время застывания дисков на разных основах (1 — основа № 8 + эм. МГД-2 %; 2 — основа № 8 + эм. ОС-20 - 2 %; 3 — основа № 7 + эм. МГД - 2 %; 4 — основа № 7 + эм. ОС-20 - 2 %)

Таким образом, в результате исследований свойств различных комбинаций лекарственных и вспомогательных веществ разработан состав лечебного обезболивающего стоматологического диска под условным названием "Пиростронат":

| | |
|------------------|---------|
| Пиромекаина | - 0,010 |
| Стронция хлорида | - 0,025 |
| Антроксамата | - 0,025 |

| | |
|-----------------|---------|
| Аэросила | - 0,025 |
| Димексида | - 0,010 |
| Эмульгатора МГД | - 0,010 |
| Парафина | - 0,250 |
| Воска пчелин. | - 0,125 |
| Церезина | - 0,004 |
| Канифоли | - 0,016 |

Исследование обезболивающего действия лекарственной формы "Пиростронат" на твердые ткани зубов животных проводили в сравнении с различными композициями, содержащими местно-анестезирующие и реминерализующие вещества (75 % паста стронция хлорида, диски без пиромекаина, без стронция хлорида, диски с тримекаином и фторидом натрия). О результатах обезболивания судили по порогу болевой чувствительности электрического тока у экспериментальных животных. Полученные данные свидетельствуют, что максимальное обезболивание на твердые ткани зуба оказывают стоматологические диски "Пиростронат".

Глубина проникновения пиромекаина, меченного по Cl^{36} , из стоматологического диска в твердые ткани зуба достигает до 50 мкм, где активность остается еще достаточно высокой (56,4 имп/с), что соответственно обуславливает обезболивающий эффект оказывая воздействие на нервные окончания, находящиеся в дентине.

Проникновение ионов стронция в твердые ткани зуба экспериментальных животных из обезболивающих дисков наблюдается в течение первых четырех часов после обработки их препаратом, а затем происходит его перераспределение между высокоминерализованными тканями организма и уровень радиоактивности на поверхности зубов падает.

Изучение специфической активности препарата показало, что он одновременно опосредовано оказывает кариесстатическое и противо-

воспалительное действие на ткани пародонта, что позволило рекомендовать его для обезболивания, лечения гиперестезии и снижения теста эмалевой резистентности твердых тканей зуба, а также при протезировании зубов под искусственные коронки.

4. Разработка состава, технологии и исследование аэрозоля для применения в стоматологической практике

Использование физиологически активных, не раздражающих слизистую оболочку полости рта, препаратов, способствующих быстрой ликвидации воспалительных явлений в десне, стимулирующих репаративные процессы и одновременно обладающих антибактериальными и дезодорирующими свойствами, является важнейшей задачей в терапии гингивитов и пародонтитов.

Положительные свойства аэрозолей, как наиболее полно отвечающие требованиям современной биофармации и фармакокинетики, послужили основанием для их выбора в качестве наиболее рациональной лекарственной формы при разработке комбинированного препарата для лечения болезней пародонта.

Учитывая этиопатогенетические особенности данного заболевания, разрабатываемый препарат должен обладать многонаправленным комплексным действием: уменьшать воспалительные явления в пародонте, предупреждать распространение воспаления с десны на глубокие ткани пародонта, оказывать выраженное антимикробное действие, создавать тем самым благоприятные условия для регенерации тканей, устранять неприятный (гнилостный) запах, т.е. обладать дезодорирующими свойствами. Это определило включение в состав препарата противовоспалительных, антимикробных, обезболивающих, дезодорирующих веществ.

В качестве ингредиента воздействующего на различные фазы воспаления был выбран натрий антроксамат.

При лечении воспалительных заболеваний пародонта (стоматитах, гингивитах, пародонтитах) в полости рта имеется разнообразная патологическая микрофлора, для подавления которой использовали циминаль, обладающий широким спектром антибактериального действия.

При разработке состава комбинированного стоматологического аэрозоля в качестве дезодорирующего компонента был использован хладоновый экстракт шалфея (липаксал).

Противовоспалительное действие препарата и его всасываемость в мягкие ткани пародонта также усиливается в присутствии димексида и спирта этилового.

Кроме того, в состав аэрозоля были введены корригенты вкуса, а также пропаллент - хладон-12.

Неприятный вкус лекарства создает определенные трудности при введении лекарственных веществ в организм человека. Поэтому проблема корригирования вкуса лекарственных форм применяемых в полости рта является весьма актуальной.

При подборе корригирующих веществ, создании новых составов важное значение имеет правильная оценка корригирующих свойств этих веществ и их комбинаций.

Исследование разрабатываемого состава, проведенное органо-метрически дало возможность рекомендовать в качестве маскирующих веществ сахарин, лимонную кислоту и грушевую эссенцию.

В процессе обоснования состава комбинированного аэрозольного препарата изучалось антимикробное действие отдельных ингредиентов композиции, различных их сочетаний, а затем и всего препарата в целом. Для получения сопоставимых данных, а также повышения их значимости антимикробные свойства всех исследуемых образцов изучались на штаммах тест-культур, характерных при патологии заболеваний пародонта (гингивиты, пародонтиты).

Проведенные микробиологические исследования на аэробных и анаэробных тест-культурах позволили рекомендовать введение в состав аэрозоля в качестве действующих компонентов циминаль, антроксамат, липексал, а в качестве растворителей – диметилсульфоксид и спирт этиловый 95 %. При этом циминаль достаточно ввести в концентрации 0,5 %, антроксамат – 1 %, липексал – 2 %.

Результаты исследования также подтвердили наши выводы о том, что введенные в состав комбинированного аэрозольного препарата вспомогательные вещества (корригенты) не влияют на антибактериальные свойства изучаемого состава.

Бактерицидные свойства разрабатываемого состава значительно увеличиваются за счет использования в качестве растворителей диметилсульфоксида и спирта этилового 95 %.

Антибактериальные свойства, характерные для отдельных ингредиентов, сохраняются при их совместном присутствии. При этом, в общей комбинации наблюдается потенцирование антимикробной активности отдельных компонентов, что в свою очередь способствует усилению бактерицидных свойств препарата в целом.

Во всех аэрозольных баллонах комбинированный лекарственный препарат оказался стерильным как непосредственно после приготовления, так и в различные сроки хранения его.

Таким образом, аэрозоль "Антроцизол" приготовленный в асептических условиях, не требует дополнительной стерилизации. Этому способствует сам состав препарата, а также аэрозольная упаковка, надежно защищающая его от инфицирования и загрязнения на протяжении всего периода хранения и использования.

Неспецифические заболевания слизистой полости рта и пародонта сопровождаются развитием патогенной микрофлоры, что очень часто вызывает неприятный запах изо рта. Причиной запаха при этом могут быть также некоторые компоненты слюны, имеющие в своем

составе свободные сульфгидрильные группы или другие серосодержащие вещества, а также соединения, содержащие амины и аммиак, определение которых было взято за основу при оценке дезодорирующего действия аэрозоля.

Результаты исследования приведены в таблице 4, из которых видно, что в содержании сульфгидрильных групп, аммиака, нитритов, нитратов, а также в качественных показателях окисляемости и pH после обработки полости рта больных аэрозолем "Антроцизол" наступают четкие, учитываемые положительные изменения, что позволяет сделать вывод о наличии хороших дезодорирующих свойств у предлагаемого аэрозольного препарата.

Таблица 4

Показатели, характеризующие дезодорирующие свойства аэрозоля

| № пп | Определяемые ингредиенты | До обработки аэрозолем | После обработки аэрозолем |
|------|---|------------------------|---------------------------|
| 1 | Содержание сульфгидрильных групп, (мг % цистеина) | 9,5±0,2 | 3,5±0,1 |
| 2 | Сероводород, (мг/л) | - | - |
| 3 | Аммиак, (мг/л) | 2,3±0,1 | - |
| 4 | Нитриты, (мг/л) | 0,31±0,03 | 0,002±0,0 |
| 5 | Нитраты, (мг/л) | 0,35±0,02 | - |
| 6 | Окисляемость, мг/л O ₂ | 79,3±1,3 | 137,9±2,5 |
| 7 | pH | 6,4 | 5,8 |
| 8 | Микробное число | +++ | ++ |

Таким образом, все вышеизложенное, а также проведенные физико-химические исследования позволили нам рекомендовать состав аэрозоля условно названный "Антроцизол" и приведенный в таблице 5.

Состав стоматологического аэрозоля "Антроцизол"

| Входящие ингредиенты | Количество (г на упаковку) |
|----------------------|-------------------------------|
| Антроксамат | 0,45 |
| Циминаль | 0,22 |
| Липэксал | 0,90 |
| Диметилсульфоксид | 17,95 |
| Спирт этиловый 95 % | 20,40 |
| Лимонная кислота | 0,04 |
| Сахарин | 0,02 |
| Грушевая эссенция | 0,02 |
| Итого концентрата | 40,00 г |
| Хладон-12 | 20,00 г |

Технологическая схема производства препарата "Антроцизол" представлена на рис. 8.

Вопросы оценки качества фармацевтической продукции приобретают все большее значение, т.к. они тесно связаны с технологическим прогрессом и развитием биофармации, предъявляющим к лекарственным формам следующие требования: обеспечение заданного фармакодинамического влияния и фармакокинетических свойств, а также стабильность при длительном хранении.

Следующим этапом наших исследований явилась разработка методов анализа и определение стабильности разработанного аэрозольного препарата.

Для количественного определения диметилсульфоксида мы использовали газожидкостную хроматографию, метод который дает возможность определить данное вещество в присутствии циминаля, антрок-

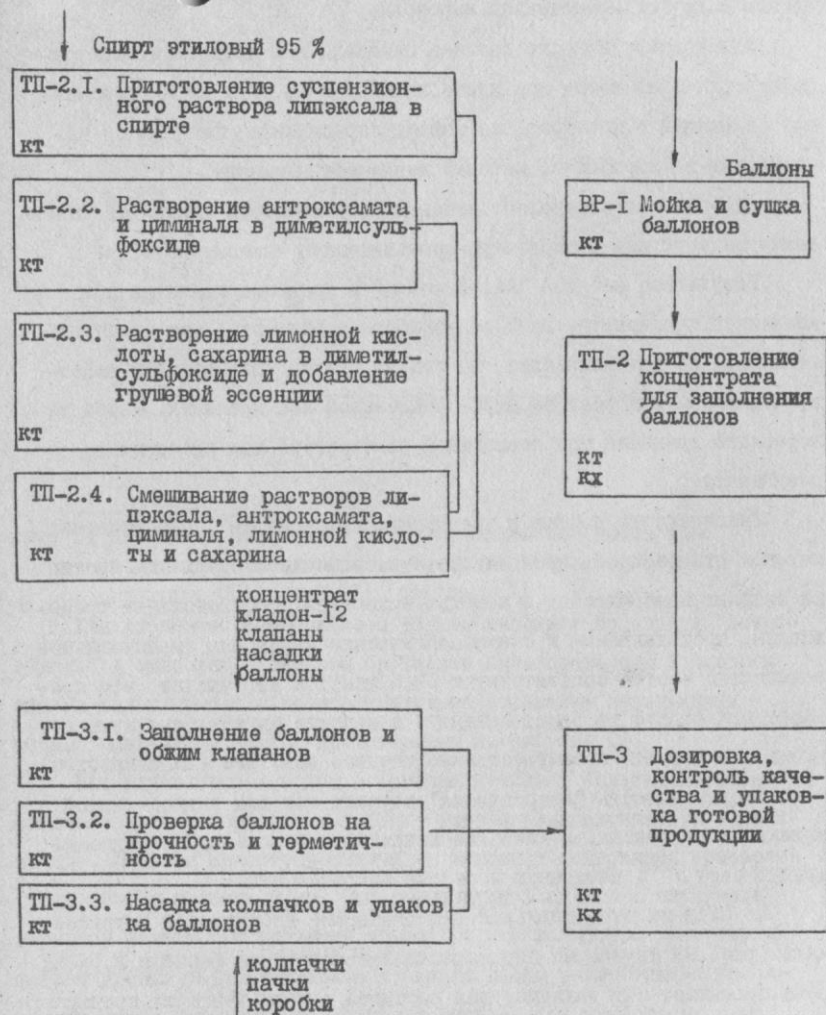


Рис. 8. . Технологическая схема производства аэрозоля "Антроцизол"

Примечание: кт, кх - соответственно технологический и химический контроль (анализ).

самата и других компонентов аэрозоля.

Для количественного анализа циминаля был предложен спектрофотометрический метод при длине волны 313 нм. При этом антроксамат, входящий в препарат, не мешает определению, так как он не растворим в хлороформе, который извлекает циминаль.

Антроксамат определяют методом нитритометрии после восстановления нитрогруппы в первичную ароматическую аминогруппу.

Результаты анализа "Антроцизоля" в процессе хранения при комнатной температуре дают возможность установить, что препарат стабилен, не расслаивается, не меняет цвета, концентрации действующих веществ в течение двух с половиной лет хранения. Метод укороженного хранения при повышенной температуре дал аналогичные результаты.

Дисперсность частиц в препарате "Антроцизол", определяемая методом отбора проб аэрозоля путем инерционного осаждения частиц на твердых поверхностях с помощью импактора, соответствует требованиям, предъявляемым к стоматологическим аэрозольям (максимальное количество частиц соответствует 52,5 мкм), а это значит, что препарат при выдаче не будет попадать в верхние дыхательные пути при вдыхе и оказывать преимущественно местное действие (на слизистые).

Биодоступность "Антроцизоля" изучали методом радиоактивной индикации на крысах. В качестве индикатора использовали радиоактивную серу S^{35} , введенную в состав антроксамата.

По степени относительной биологической доступности антроксамата (рис. 9) изучаемая аэрозольная лекарственная форма в 2,5–3,1 раза превышает эту величину для раствора и мази этого же препарата, что подтверждает рациональность аэрозольной лекарственной формы.

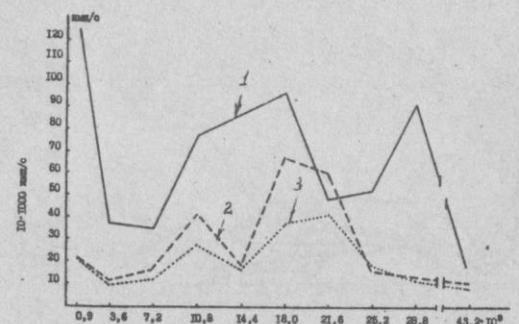


Рис. 9. Изменение накопления S^{35} в воспаленной десне крыс в зависимости от используемой лекарственной формы: аэрозоль (1), мазь (2), раствор (3)

Для уточнения особенностей фармакокинетики препарата "Антроцизол" в здоровом и больном организме были проведены исследования на белых крысах с экспериментально вызванным воспалением десны. Полученные данные представлены на рисунке 10.

Как и у здоровых крыс, в органах и тканях больных животных отмечается волнообразное колебание уровня радиоактивности антроксамата. Имеются некоторые отличия в динамике содержания препарата у здоровых и больных крыс. Они выражаются в сдвиге и изменении периодов подъемов и снижений уровня радиоактивности. Так, первый подъем уровня радиоактивности в тканях десны у животных с воспалением десны наступает на 15 минут раньше, чем у здоровых крыс, а максимумы 2-го и 3-го подъемов сдвинуты по времени на 3 часа. Ускорение накопления антроксамата имеет место и в ткани зуба (15 мин опыта).

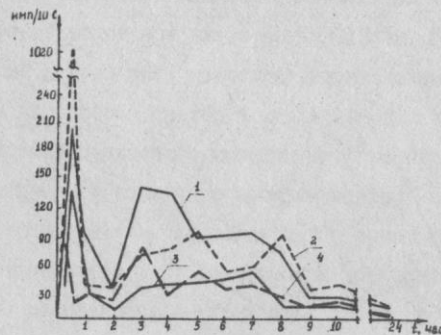


Рис. 10. Уровень радиоактивности препарата "Антроцизол" (S^{35}) десне здоровых животных (1) и с воспалением (2); в зубе здоровых животных (3) и с воспалением (4)

В целом динамика фармакокинетики аэрозоля "Антроцизол" у больных животных отличается ускоренным первичным накоплением его в органах и тканях и запаздыванием по времени последующих подъемов и снижений его концентрации.

Содержание "Антроцизоля", соответствующее уровню его радиоактивности, было максимальным в тканях десны, зуба, фекалиях. Это указывает, во-первых, на накопление "Антроцизоля" в местах его нанесения, во-вторых, — на путь его элиминации.

Для углубленной характеристики противовоспалительной активности, выяснения возможного механизма действия "Антроцизоля" изучали влияние на проницаемость биомембран. Использовали метод радиоактивной индикации на модели асептического воспаления десны у крыс. При этом через 24 часа после образования воспаления животным внутрибрюшинно вводили индикатор P^{32} (двузамещенный фосфат натрия) (рис. 11).

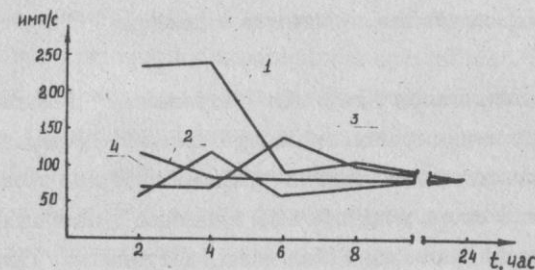


Рис. 11. Проницаемость тканей десны для P^{32} под влиянием различных препаратов: контроль (1), "Антроцизол" (2), "Гипозоль" (3), "Ливиан" (4)

Снижение уровня радиоактивности под влиянием "Антроцизоля" и препаратов сравнения "Гипозоля" и "Ливиана" в крови, тканях десны и зубов крыс через 2, 4, 6 часов после введения изотопа свидетельствует о местном и резорбтивном противовоспалительном действии изучаемых препаратов за счет угнетения проницаемости биологических мембран. Сравнительный анализ всех серий опытов выявил, что содержание P^{32} в крови и тканях под влиянием разных концентраций "Антроцизоля" в течение первых 6–8 часов меньше, чем под влиянием "Гипозоля" и "Ливиана", и указывает на более выраженное противовоспалительное действие "Антроцизоля" по сравнению с препаратами сравнения.

Сопоставление данных, полученных при изучении фармакокинетики "Антроцизоля" и проницаемости биомембран под его действием, позволяет сделать вывод о их существенной корреляции. Так, время

подъема и спада концентрации 9^{35} "Антроцизоля" в воспаленной десне близко совпадало по времени — 2, 4, 6, 8 часов с волнообразной динамикой угнетения проницаемости биомембран. Мембраностабилизирующее действие "Антроцизоля" подвержено волнообразным колебаниям и в целом превосходит действие препаратов сравнения — "Гипозоля" и "Ливiana".

Динамика ранозаживляющего действия "Антроцизоля" указывает на преимущество его перед сравниваемыми препаратами. Применение "Антроцизоля" статистически достоверно сокращало средний срок лечения термического ожога у кроликов по сравнению с нелеченной группой на 9 дней, по сравнению с животными, получавшими "Гипозоль" и "Ливiana" соответственно на 4,7 и 5,2 дня.

Проведенные предклинические исследования в условиях "острого" и "хронического" опытов свидетельствуют о полной безвредности разработанного стоматологического аэрозоля "Антроцизоль" в дозах, значительно (в 10 раз) превышающих расчетную максимальную суточную терапевтическую дозу.

На препарат "Антроцизоль" разработана необходимая нормативно-техническая документация, которая представлена в Фармакологический комитет МЗ СССР на предмет разрешения его клинических испытаний в качестве препарата для лечения язвенных поражений слизистой оболочки полости рта, гингивитов, пародонтитов.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. При решении проблемы реминерализации эмали зуба теоретически и экспериментально обоснован принцип создания новой лекарственной формы — стоматологических дисков для лечения и профилактики начального кариеса и некариозных поражений зубов.

Разработан состав и технология реминерализующих дисков "Фторглифоскаль". Показано, что изменение состава основы диска, концентраций и свойств действующих ингредиентов, позволяет полу-

чать препараты с заданными фармакотерапевтическими свойствами.

2. В результате проведенных всесторонних биофармацевтических исследований стоматологических дисков "Фторглифоскаль" установлено, что уровень высвобождения кариесстатических компонентов из их состава значительно выше по сравнению с используемыми в настоящее время для этих целей лекарственными препаратами. Установлена высокая концентрация фтора, кальция, фосфора в твердых тканях зуба, доходящая до эмалиодентинной границы, что свидетельствует об улучшении доступа активных ингредиентов к зонам гипоминерализации и декальцинации, что в свою очередь позволяет добиться уплотнения эмали как поверхностных, так и глуболежащих слоев измененных кариесом тканей.

3. Методом элементного анализа на пучках заряженных ионов и радиоактивных изотопов показано, что применение новой лекарственной формы в виде стоматологических лечебных дисков и нового способа их введения в твердые ткани зуба позволяет резко снизить концентрацию в препарате такого компонента, как фтористый натрий и достичь при этом более выраженного терапевтического действия.

Установлена зависимость эффективности терапевтического действия лекарственных средств от природы используемых вспомогательных веществ и вида лекарственной формы. Предложена и обоснована ее наиболее рациональная форма.

4. Использование стоматологических лечебных дисков "Фторглифоскаль" пролонгирует действие фтористого натрия и кальция глицерофосфата.

Метод импрегнации дисков в твердые ткани зуба обеспечивает необходимую для остановки процесса минерализации концентрацию препарата в зубе, тем самым исключает пероральное его использование значительно сократив время обработки и уменьшив в нем содержание фтористого натрия в 150 раз.

5. Проведенные *in vivo* — электронно-микроскопические исследования структуры твердых тканей зуба в норме, при патологии и в процессе лечения различными лекарственными препаратами наглядно подтвердили перспективность использования реминерализующих дисков, их максимальный терапевтический эффект и глубину проникновения, что согласуется с биофармацевтическими и фармакокинетическими аспектами данной лекарственной формы.

6. Разработан оптимальный состав и технология обезболивающих стоматологических дисков "Пиростронат" для лечения гиперестезии эмали зуба, снижения теста эмалевой резистентности, анестезии при протезировании зубов под искусственные коронки.

Изучены физико-механические, биофармацевтические и фармакокинетические свойства предложенной лекарственной формы.

Установлена корреляционная зависимость высвобождения лекарственных веществ из стоматологических лечебных дисков "Пиростронат" в опытах *in vivo* и *in vitro*. При этом установлено, что добавление в состав основы эмульгатора МГД и димексида в концентрации 2 % приводит к наибольшему проникновению лекарственных веществ в месте их нанесения, т.е. ткани зуба и десны.

7. Предложен состав и разработана технология комбинированного стоматологического аэрозоля "Антроцизол" для лечения острых и хронических воспалений слизистой оболочки полости рта и пародонта.

В качестве основного действующего ингредиента аэрозоля использован антроксамат (натриевая соль п-нитробензолсульфогидрида 2-карбоксиоксаниловой кислоты гексагидрат), оказывающий противовоспалительное, анальгезирующее, сосудоукрепляющее действие.

8. Моделирование фармакокинетики антроксамата в эксперименте на животных позволяет прогнозировать эффективность предложенной лекарственной формы. Методом радиоактивной индикации показано,

что содержание "Антроцизоля" максимально в тканях десны и зуба, а затем и в фекалиях, что указывает, во-первых, на накопление последнего в месте его введения, а во-вторых, — на путь его элиминации.

Установлено, что антроксамат в составе комбинированного аэрозоля проявляет выраженную мембраностабилизирующую активность, превосходящую действие препаратов сравнения.

9. Предложены методические подходы к разработке методов контроля качества новых лекарственных форм — дисков стоматологических и комбинированного аэрозоля, а также методики анализа всех действующих ингредиентов.

Показано, что лекарственная форма в виде стоматологических лечебных дисков "Фторглифоскаль" и "Пиростронат" стабильна в течение трех лет хранения; аэрозоля "Антроцизол" — 2 года (срок наблюдения).

10. На основании изучения биотрансформации кариесстатических и противовоспалительных средств в организме впервые теоретически обосновано и экспериментально подтверждено значение вспомогательных веществ, вида лекарственной формы и способа применения как важнейших фармацевтических факторов, определяющих терапевтическую эффективность стоматологических лекарств.

11. Разработанные лекарственные препараты находятся на следующих этапах внедрения:

Реминерализующие стоматологические диски "Фторглифоскаль" проходят клинические испытания (протокол ФК МЗ СССР №2 от 14.04.89г.).

На обезболивающие стоматологические диски "Пиростронат" и комбинированный стоматологический аэрозоль "Антроцизол" вся необходимая нормативно-техническая документация представлена в ФК МЗ СССР на предмет разрешения клинических испытаний.

12. Предложенные в работе новые подходы при создании стома-

тологических лекарственных средств внедрены в учебный процесс ряда вузов страны в виде учебно-методических рекомендаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНО
В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

1. А.с. 1165395, кл. А 61 К 6/02. Состав для лечения начального кариеса и гиперестезии эмали зубов / А.Ф.Пиминов, Г.С.Башура (СССР).- № 3744048 / 28-13; Заявлено 22.05.84; опубл. 07.07.85 // Открытия. Изобретения.- 1985.- № 25.

2. Баглык Т.В., Пиминов А.Ф., Бондаренко Л.А. Снижение токсичности и повышение эффективности препаратов для профилактики кариеса зубов // Дезинтоксикационная терапия: Тез. докл.- Харьков, 1987.- С. 79.

3. Биофармацевтическое изучение стоматологических лекарств / А.Ф.Пиминов, Г.С.Башура, Т.В.Баглык и др. // Тез. докл. IV съезда фармацевтов УССР.- Запорожье, 1984.- С. 119.

4. Влияние вида лекарственной формы на терапевтическую активность стоматологических лекарств / А.Ф.Пиминов, Г.С.Башура, М.А.Нападов и др. // Фармац. журн.- 1984.- Т. 39, № 6.- С.65-66.

5. Диагностика и лечение начальных форм кариеса зубов / Т.В.Баглык, А.Ф.Пиминов, Г.Ф.Катурова и др. // Метод. указания.- Харьков, 1986.- 8 с.

6. Жарова Л.И., Пиминов А.Ф., Куцевляк В.И. Лечение и профилактика некариозных поражений твердых тканей зуба // Метод. указания.- Харьков, 1986.- 11 с.

7. Жарова Л.И., Пиминов А.Ф., Баглык Т.В. Новая лекарственная форма для лечения твердых тканей зуба // Научно-технический прогресс в медицине: Тез. докл.- Харьков, 1987.- С. 145.

8. Изучение глубины проникновения фтора из стоматологических лекарств / А.Ф.Пиминов, Г.С.Башура, Т.В.Баглык и др. //

Фармация.- I - № I.- С. 47-49.

9. Изучение цитотоксических свойств стоматологических лечебных дисков / А.Ф.Пиминов, Л.И.Жарова, М.А.Нападов и др. // Проблемы детоксикации в клинической практике и экспериментальной медицине: Тез. докл.- Харьков, 1987.- С. 68.

10. Изучение фармакодинамики анестезирующих стоматологических лекарств / А.Ф.Пиминов, Т.В.Баглык, П.Г.Мизина и др. // Фармакодинамика современных лекарственных средств, применяемых в клинической анестезиологии и реаниматологии.- Харьков, 1988.- С.73-76.

11. Исследование глубины проникновения фтористого натрия в твердые ткани зубов / А.Ф.Пиминов, Т.В.Баглык, Г.С.Башура и др. // Фармац. журн.- 1986.- Т. 41, № I.- С. 69-71.

12. Катурова Г.Ф., Пиминов А.Ф., Баглык Т.В. Экспериментальное исследование противокариозной эффективности стоматологических препаратов // Профилактика и лечение стоматологических заболеваний.- Харьков, 1989.- С. 17-20.

13. Мизина П.Г., Пиминов А.Ф. Изучение вязкостных свойств основы лекарственной формы в виде диска // Научно-технический прогресс в медицине: Тез. докл.- Харьков, 1989.- С. 155.

14. Мизина П.Г., Пиминов А.Ф. Влияние синтетических полимеров на физико-химические свойства основ для стоматологических лекарственных форм // Синтетические и биологические полимеры в фармации.- М., 1990.

15. Новый способ введения лекарственных веществ в твердые ткани зуба с помощью стоматологических лечебных дисков / А.Ф.Пиминов, Т.В.Баглык, П.Г.Мизина и др. // Харьков, 1988.- 8 с. Деп. во ВНИИМЗ МЗ СССР, № Д 14829-88.

16. Новый способ оценки эффективности лечения гипоплазии зубной эмали / Л.И.Жарова, А.Ф.Пиминов, М.А.Нападов и др. //

ложительное решение ВНИИПЗ на заявку № 4345174 от 05.05.89.

17. Объективная оценка эффективности местного лечения некариозных поражений твердых тканей зуба / А.Ф.Пиминов, Л.И.Жарова, М.А.Нападов и др. // Профилактика и лечение стоматологических заболеваний: областн. научн. конф.: Тез. докл. - Харьков.-1986.- С. 22.

18. Определение цитотоксичности нового лекарственного состава на культуре клеток / А.Ф.Пиминов, М.А.Нападов, А.И.Носатенко и др. // Дезинтоксикационная терапия: Тез. докл. - Харьков, 1987.- С. 65-66.

19. Перцев И.М., Башура Г.С., Пиминов А.Ф. Лекарственная форма и действие лекарств // П съезд фармацевтов УССР: Тез. докл. - Львов, 1972.- С. 260-262.

20. Пиминов А.Ф., Башура Г.С., Нападов М.А. Обезболивающие стоматологические лечебные диски // Состояние и перспективы разработки, производства и использования вспомогательных веществ для изготовления лекарственных средств: Тез. докл. - Харьков, 1982.- С. 201.

21. Пиминов А.Ф., Нападов М.А., Жарова Л.И. Применение реминерализующего диска для лечения начального кариеса зубов // Актуальные вопросы стоматологии.- Харьков, 1985.- С. 12-14.

22. Пиминов А.Ф., Жарова Л.И. Местное введение нового лекарственного состава при поражениях твердых тканей зуба некариозного поражения // Актуальные вопросы стоматологии: Тр. мед. института.- Харьков, 1985.- С. 51-53.

23. Пиминов А.Ф., Баглык Т.В., Левенец Н.Н. Элементный анализ в изучении эффективности профилактики и лечения начального кариеса зубов // Научно-технический прогресс в медицине: Тез. докл. - Харьков, 1985.- С. 117.

24. Пиминов А.Ф., Баглык Т.В. Применение реминерализующих дисков для обезболевания твердых тканей зуба // Республ. конф. стоматологов УВД: Тез. докл. - Харьков, 1985.- С. 18.

25. Пиминов А.Ф., Циганова Н.Б. Средство для профилактики и лечения заболеваний пародонта // Профилактика и лечение стоматологических заболеваний: Тез. докл. - Харьков, 1986.- С. 59.

26. Пиминов А.Ф., Баглык Т.В., Жарова Л.И. Проникновение противокариозных ингредиентов из стоматологических лечебных дисков в зубные ткани // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины: Тез. докл. - Харьков, 1986.- Т. I.- С. 36.

27. Пиминов А.Ф., Башура Г.С., Баглык Т.В. Новая лекарственная форма для лечения и реминерализации твердых тканей зуба // Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фарм. науки: Республ. научн. конф.: Тез. докл. - Харьков, 1986.- С. 53-54.

28. Пиминов А.Ф., Нападов М.А., Жарова Л.И. Некариозные поражения. Харьков, 1986.- 39 с. - Деп. во ВНИИМИ МЗ СССР, №1576-86.

29. Пиминов А.Ф., Антків Т.В., Циганова Н.Б. Радионуклидное исследование фармакокинетики нового состава для лечения воспалительных заболеваний пародонта // Научно-технический прогресс в медицине: Тез. докл. - Харьков, 1987.- С. 139.

30. Пиминов А.Ф., Мизина П.Г. Состав для лечения и профилактики заболеваний пародонта // Областн. научн. конф.: Тез. докл. - Харьков, 1987.- С. 143.

31. Пиминов А.Ф., Баглык Т.В., Красноперова А.П. Биофармацевтическая оценка терапевтической эффективности некоторых стоматологических лекарств. М., 1988.- 15 с.- Деп. во ВНИИМИ МЗ СССР № 16276-88.

32. Пиминов А.Ф., Жарова Л.И. Профилактика осложнений гипоплазии твердых тканей зуба // Актуальные вопросы стоматологии: Респуб. научн. конф.: Тез. докл. - Полтава, 1988. - С. 27.

33. Пиминов А.Ф., Никитин В.А., Мизина П.Г. Местное медикаментозное лечение заболеваний пародонта. Харьков, 1988. - 27 с. - Деп. во ВНИИМИ МЗ СССР, № Д 15211-88.

34. Пиминов А.Ф., Башура Г.С., Баглык Т.В. Радиометрическое изучение транспорта некоторых ионов с лекарственными препаратами // Фармацевт. журн. - 1988. - Т. 43, № 3. - С. 57-59.

35. Пиминов А.Ф., Мизина П.Г. Стронций в эксперименте и клинике // Харьков, 1988. - 5 с. - Деп. во ВНИИМИ МЗ СССР, № Д 16190.

36. Пиминов А.Ф. Новый способ лечения кариозных и некариозных поражений зубов // Харьков, 1988. - II с. - Деп. в ВИНТИ, № 6554-В 88.

37. Пиминов А.Ф., Баглык Т.В., Катурова Г.Ф. Применение реминерализующего препарата для профилактики кариеса зубов у школьников // Актуальные проблемы стоматологии: Тез. докл. - Харьков, 1989. - С. 43.

38. Пиминов А.Ф., Мизина П.Г. Высвобождение действующих ингредиентов из стоматологических лекарств методом *in vitro* // Тез. докл. обл. научн. конф. - Харьков, 1989. - С. 139.

39. Повышение эффективности профилактики кариеса зубов и лечение его ранних стадий / Г.Ф. Катурова, А.Ф. Пиминов, Т.В. Баглык и др. // Тез. докл. УП съезда стоматологов УССР. - Киев, 1989. - С. 307-308.

40. Применение методов психотерапии в стоматологической практике / Т.В. Баглык, А.Ф. Пиминов, М.А. Нападов и др. // Метод. рекомендации. - Харьков, 1987. - 20 с.

41. Пути повышения эффективности лечения гиперестезии твердых тканей зуба с использованием стоматологических дисков / А.Ф. Пиминов, Т.В. Баглык, В.И. Гризодуб и др. // Медико-технические, фармакологические и научные аспекты медицинской профилактики, диспансеризации и реабилитации: Тез. докл. - Харьков, 1984. - С. 237.

42. Пути повышения эффективности лечения и профилактики кариеса зубов / А.Ф. Пиминов, Т.В. Баглык, Г.Ф. Катурова и др. // Обл. научно-практич. конф.: Тез. докл. - Харьков, 1986. - С. 62.

43. Трухачев О.Ф., Пиминов А.Ф. Изучение реологических свойств стоматологических лечебных дисков // Респ. научно-практич. конф.: Тез. докл. - Харьков, 1986. - С. 37.

44. Фармакокинетическое и биофармацевтическое изучение стоматологических лекарств / А.Ф. Пиминов, Т.В. Баглык, Л.И. Жарова и др. // П съезд фармацевтов Грузии: Тез. докл. - Тбилиси, 1987. - С. 209.

45. Экспериментальное исследование обезболивающего действия стоматологических лекарств / А.Ф. Пиминов, Т.В. Баглык, П.Г. Мизина и др. // Харьков, 1988. - 9 с. - Деп. в ВИНТИ, № 3106. - В 88.

