

K. ORAZULY, Z.B. SAKIPOVA

IMPORTANCE IN MANUFACTURE OF INJECTION FORMS OF A SOLUTION OF METRONIDAZOLE IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**Resume.** According to statistical researches in republic Kazakhstan on injection the Metronidazole solution makes demand about 30 million bottles, but to regret all this quantity is imported from the different countries (Russia, Ukraine, Poland and China more than 20 million bottles).

In republic Kazakhstan there is no pharmaceutical factory on preparation of a solution for an injection of Metronidazole of standard GMP created under requirements. The figures presented above set thinking each of us.

**Keywords:** injection forms, metronidazole, anti-infectious preparations.

УДК 615.454:615.262.1:615.28:616.31

**Е.А. РУБАН, Ю.С. МАСЛИЙ, АКРАМ ЭЛЬ ГУЕДРОР**  
*Национальный фармацевтический университет  
Кафедра заводской технологии лекарств*

## ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

*В связи с прогрессирующим развитием воспалительных заболеваний полости рта, а также возрастающей потребностью пациентов в удобной форме приема препаратов, актуальным является применение в стоматологии гелей. Преимущество гелей заключается в обеспечении терапевтического эффекта за счет локализованного введения препарата, длительности действия, высокая биодоступность. Исследование посвящено разработке комбинированного стоматологического лекарственного препарата в виде геля антимикробного, противовоспалительного и репаративного действия на основе лизоцима и экстракта календулы.*

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания пародонта, слизистая оболочка, гель, лизоцим, календула, гидроксипропилцеллюлоза

### Введение

В последние десятилетия во всем мире наблюдается тенденция неуклонного роста различных стоматологических патологий, среди которых ведущее место занимают заболевания пародонта. Известно, что люди теряют зубы в результате болезней пародонта чаще, нежели от кариеса и его осложнений, а очаги инфекции в пародонтальных карманах отрицательно влияют на весь организм в целом [1-4].

Известно, что в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта важная роль принадлежит микрофлоре. Росту бактерий в ротовой полости способствуют слабощелочная реакция среды, влажность, температура, а также анатомические особенности зубочелюстной системы – многочисленные складки, где длительное время задерживаются остатки пищи, представляющие собой идеальную среду для микроорганизмов [1-3, 5]. Факторами, способствующими образованию микробного зубного налета, являются недостаточное самоочищение зубов, неудовлетворительная гигиена полости рта, качественные и количественные изменения слюны. При большинстве заболеваний ротовой полости уровень защитных факторов снижается, что выражается в существенном уменьшении концентрации в слюне лизоцима – фактора неспецифической защиты организма, в результате чего слизистая оболочка и десна оказываются недостаточно защищенными от действия микроорганизмов. В результате воздействия патогенных факторов происходит формирование зубной бляшки, микроорганизмы которой, в результате активного выделения различных ферментов, способствуют развитию микроциркуляторных нарушений пародонта и запускают ряд воспалительных реакций, вызывающих деполимеризацию гликозаминогликанов, белков тканей

пародонта, и, в первую очередь, коллагена [2, 5]. Такой механизм развития патологического процесса занимает важное место в патогенезе заболеваний пародонта воспалительного и дистрофически-воспалительного происхождения.

### Материалы и методы исследования

Для лечения заболеваний пародонта используют различные препараты и способы применения: полоскания, ротовые ванночки, аппликации, лечебные повязки, физические методы введения, например, электрофорез [1, 2]. Однако очень важным моментом является возможность прицельного, локализованного введения препарата, длительность действия и постоянство концентрации активного вещества.

Примером аппликационного введения лекарственных форм пролонгированного действия являются стоматологические гели. Данная лекарственная форма удобна для местной терапии воспалительных процессов пародонта, хорошо распределяется и всасывается слизистой, что обеспечивает высокую биодоступность лекарств. Тесная связь геля со слизистой оболочкой облегчает проникновение лекарственных веществ, благодаря вязкости формообразующих наполнителей уменьшается диффузия активного компонента в ротовую полость, а относительно медленное их размывание слюной позволяет сберечь оптимальную концентрацию действующих веществ на локализованном участке десен и слизистой оболочке [6].

Воспалительные заболевания пародонта требуют обязательной местной медикаментозной терапии. С этой целью применяют антимикробные, противовоспалительные и репаративные лекарственные средства. Несмотря на очевидные успехи изучения этиологических и патогенетических факторов

воспалительных заболеваний пародонта, приходится констатировать, что ощутимых успехов в лечении достигнуть не удастся, что объясняется осложнениями инфекционно-воспалительного характера, связанными с неблагоприятным влиянием микрофлоры зубного налета. Последнее связано с необоснованным выбором антибактериальных препаратов и самих антибактериальных агентов, оказывающих воздействие на неспецифическую и иммунологическую резистентность пародонта [6, 7]. Учитывая это, выбор антисептика, который бы обеспечивал защиту от бактерий, мягко удалял налет, способствовал усилению защитных свойств слюны и укреплению локального иммунитета, остается одним из важнейших заданий терапии воспалительных заболеваний пародонта и целью наших исследований.

## Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что действие лизоцима, который входит в состав слюны, заключается в расщеплении гликозаминогликанов клеточных оболочек грамположительных микроорганизмов, чем подавляет их рост. Менее чувствительны к нему грамотрицательные микроорганизмы. Также защитная роль лизоцима состоит в предотвращении и нарушении способности микроорганизмов фиксироваться на поверхности зуба. Наряду с антибактериальными свойствами, лизоцим обладает способностью стимулировать неспецифическую реактивность организма, оказывать противовоспалительное, противовирусное, гемостатическое действия, ускорять процессы регенерации и эритропоэза, нейтрализовать гистамин или гистаминоподобные вещества, образующиеся в слизистой оболочке при воспалении. Лизоцим нетоксичен, не раздражает ткани и может применяться при плохой переносимости других антибактериальных препаратов. Поэтому большинством авторов лизоцим рекомендуется при профилактике и лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта и десен (стоматит, гингивит, пародонтит, пародонтоз, герпетические поражения и эрозии разной этиологии на слизистой оболочке ротовой полости) и состояний после стоматологических операций [8-10]. На сегодня лизоцим является действующим веществом таблеток для рассасывания «Лисобакт» (Босналек (Босния и Герцеговина)), «Ларипронт» (HeinrichMack (Германия) / OctoberPharma (Египет)), «Гексализ» (Лаборатории Бушара-Рекордати (Франция)), зубной пасты «Splat» (Россия), стерильного порошка во флаконах по 0,05 г и 0,1 г (Брынцалов (Россия)). Т.е. стоматологического геля с лизоцимом на сегодняшний день не существует.

Среди патогенетических видов лечения воспалительных заболеваний пародонта ведущим является воздействие на воспаление и на заживление поврежденных покровов и слизистых, что достигается применением эффективных лекарственных средств. В стоматологии для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта и болезней слизистой оболочки полости рта широко используются препараты календулы.

Экспериментальные исследования установили, что календула обладает бактерицидным, противовоспалительным, ранозаживляющим, болеутоляющим и дезинфицирующим действием. Препараты календулы ускоряют процессы регенерации тканей, ускоряют рост и улучшают качество грануляций,

способствуют более быстрой эпителизации и формированию более нежного рубца, что обусловлено присутствием в цветках календулы большого количества каротиноидов, флавоноидов, обладающих капилляроукрепляющей активностью [11].

При выборе оптимального состава мягкой лекарственной формы необходимо учитывать то, что только правильное сочетание действующего вещества и носителя может обеспечить быстрый терапевтический эффект. Основа, как правило, является активным носителем лекарственных веществ и способствует получению заданного фармакологического действия [12, 13].

Таким образом, одной из первоочередных задач при разработке и обосновании состава стоматологического геля стал выбор носителя. Наряду с целенаправленным положительным воздействием на ткани пародонта вспомогательные компоненты должны обеспечивать разрабатываемой лекарственной форме определенное значение pH, близкое к pH слизистой оболочки полости рта, отсутствие раздражающего и сенсбилизирующего действий, легкость, равномерное распределение безболезненность нанесения на слизистую, полноту и скорость высвобождения лекарственных веществ, устойчивость к микроорганизмам, стабильность при хранении и т.д. [14]. Кроме того, при выборе основы следует учитывать характер взаимодействия составляющих компонентов с действующим веществом, которое может привести к полной или частичной инактивации биологически активных компонентов, а также к созданию токсических продуктов в процессе их деструкции. Одним из основных требований к носителю является их безвредность [12-14].

Государственная фармакопея Украины описывает широкий спектр гелеобразователей, среди которых самыми распространенными являются карбомер, альгиновая кислота и ее соли, производные целлюлозы, полиэтиленоксид, проксанол, макрогол, желатин, каолин и др. [12].

В последнее время в качестве гелеобразователя используют производное целлюлозы, неионный водорастворимый полимер – гидроксипропилцеллюлозу (ГЭЦ). ГЭЦ легко растворима в холодной или горячей воде, образует кристалльно прозрачные гели в концентрации 1-3% с широким диапазоном вязкости [13, 14].

Таким образом, из вышеизложенного можно сделать вывод, что представленное направление научных исследований, а именно обоснование и разработка мягкой лекарственной формы в виде геля для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки ротовой полости, является важной проблемой медицины и фармации.

## Выводы

1 Проведенным анализом препаратов местного назначения, применяющихся для терапии воспалительных заболеваний пародонта, доказана необходимость и актуальность применения мягких лекарственных средств, а именно стоматологических гелей.

2 Указанные выше механизмы развития воспалительных заболеваний пародонта и фармакологические свойства лизоцима и календулы являются основой для создания нового стоматологического препарата в виде геля.

3 Исходя из физико-химических и технологических

характеристик гидроксиэтилцеллюлозы теоретически стоматологии.  
обоснован выбор основы геля для применения в

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Воложин А.И. Терапевтическая стоматология. Ч. 2. Болезни пародонта / Под ред. Г.М. Барера. – М.: 2008. – С. 18-33.
- 2 Лукиных Л.М. Болезни пародонта. Клиника, диагностика, лечение и профилактика. – Н. Новгород: НГМА. – 2005. – 322 с.
- 3 Mitchell D., Mitchell L. Oxford handbook of clinical dentistry. – Oxford University Press. – 1999. – 804 p.
- 4 Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis // Ann. Periodontol. – 1996. – Vol. 1, №1. – P. 821-878.
- 5 Свиринов В.В., Богданова В.О., Ардатская М.Д. Изучение состояния микробиоценоза полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и оценка возможности его коррекции с помощью стоматидина / В.В. Свиринов, // Фарматека. – 2009. – №19. – С. 56-63.
- 6 Маслий Ю.С., Рубан О.А. Нові можливості місцевої антибактеріальної терапії запальних захворювань пародонту // Укр. журн. клініч. та лаб. мед. – 2011. – Т.6. №1. – С. 86-89.
- 7 Pallasch T.J. Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy // Periodontol 2000. – 1996. – Vol. 10. – P. 5-11.
- 8 Гальбрайт Л.С., Скокова И.Ф., Талаленкова О.С., Юданова Т.Н. Получение и свойства полимерных композиций, содержащих лизоцим и протеазу С // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – №4. – С. 7-10.
- 9 Решетов И.В., Маторин О.В., Юданова Т.Н., Морозов Д.С. Пленочное покрытие, содержащее хлоргексидин и лизоцим, для лечения ран // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – №7. – С. 41-43.
- 10 Samaranyake Y.H., Samaranyake L.P., Pow E.H.N., Beena V.T., Yeung K.W.S. Antifungal Effects of Lysozyme and Lactoferrin against Genetically Similar, Sequential Candida albicans Isolates from a Human Immunodeficiency Virus-Infected // Southern Chinese Cohort Journal of Clinical Microbiology. – 2001. – Vol.39. – №9. – P. 3296-3302.
- 11 Неумывакин И.П. Календула. Настраже здоровья. – СПб.: Диля, 2012. – 128 с.
- 12 Державна Фармакопея України // Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: PIPEP, 2001. – 556 с.
- 13 Handbook of Pharmaceutical Excipients / The American Pharmaceutical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. – 4-th ed. – Washington; London: 2003. – 552 p.
- 14 Лебединец О.В., Баранова И.И., Грубники И.М. Изучение ряда параметров гелевой основы гидроксиэтилцеллюлозой // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, №1. – С. 55-57.

**Е.А. РУБАН, Ю.С. МАСЛИЙ, АКРАМ ЭЛЬ ГУЕДРОР**

*Ұлттық фармацевтикалық университет Дәрілердің зауыт технологиясы кафедрасы*

## ПАРОДОНТТЫҢ ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫН ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН СТОМАТОЛОГИЯЛЫҚ ГЕЛЬДІҢ ҚҰРАМЫН НЕГІЗДЕУ

**Түйін:** Ауыз қуысы қабыну ауруларының көбеюіне және науқастардың дәрілік заттардың ыңғайлы түрін қолдануды талап етуіне байланысты, стоматологияда гельді қолдану өзекті болып есептеледі. Ұсынылған дәрілік заттардың артықшылығы, дәрілік препаратты жергілікті, нысаналы түрде енгізуіне байланысты, әсер ету ұзақтығы, белсенді заттарының тұрақты концентрациясы және шырышты қабат арқылы белсенді субстанцияларының белсенді сіңірілуі оның биожеткіліктілігін қамтамасыз етеді. Зерттеу барысы календула экстракты мен лизоцим негізінде, антимикробты, қабынуға қарсы және репаративті әсер ететін гель түрінде комбинирленген стоматологиялық дәрілік препаратты жасауға арналған.

**Түйінді сөздер:** пародонттың қабыну аурулары, шырышты қабат, гель, лизоцим, календула, гидроксиэтилцеллюлоза

**AKRAM E.L. GUEDROR, H.A. RUBAN, YU.S. MASLIY**

## BACKGROUND OF THE DENTAL GEL FOR TREATMENT OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES

**Resume:** In connection with the progressive development of inflammatory diseases of the mouth and the growing needs of the patient in a convenient form of supplementation, a topical application in dental gels. The advantage of this formulation is to provide a therapeutic effect due to the impact localized administration, the duration of action of the active substance constant and capillary absorption of active substances through the mucosa, which greatly increases their bioavailability. Research is devoted to the development of combined dental medicine in the form of a gel antimicrobial, anti-inflammatory and reparative action on the basis of lysozyme and extract of calendula.

**Keywords:** inflammatory periodontal diseases, mucous membrane, gel, lysozyme, calendula, hydroxyethylcellulose.