

ним збільшенням вмісту загального холестерину (ЗХС) в 2,11 рази, підвищенням рівня ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) в 5,89 рази, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) в 2,59 рази, загальних ліпідів в 1,61 рази і триацилгліцеролів в 2,52 рази. Проведене лікування експериментальної гіперхолестеринемії бенфурамом сприяло підвищенню рівня ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) на 18,1% з одночасним зниженням в плазмі крові шурів вмісту загального холестерину на 37,8%, зменшенням вмісту ХС-ЛПНЩ на 22,8%, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) – на 68,6%, триацилгліцеролів на 59,1% та загальних ліпідів на 3,5% у порівнянні з ЕГ. Бенфурам є перспективною сполукою для подальшого вивчення специфічної активності з метою створення ефективного препарату для регуляції ліпідного обміну.

Ключові слова: бенфурам, експериментальна гіперхолестеринемія, ліпідний обмін, нікотинава кислота.

Резюме

Корниенко В.И., Самура Б.А., Романенко Н.И. Влияние бенфурама на липидный обмен при экспериментальной гиперхолестеринемии.

Экспериментальная гиперхолестеринемия у животных сопровождалась снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) на 22,2% с одновременным увеличением содержания общего холестерина (ОХС) в 2,11 раза, повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в 5,89 раза, липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) в 2,59 раза, общих липидов в 1,61 раза и триацилглицеролов в 2,52 раза. Проведенное лечение экспериментальной гиперхолестеринемии бенфурамом способствовало повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) на 18,1% с одновременным снижением в плазме крови крыс содержания общего холестерина на 37,8%, уменьшением содержания ХС-ЛПНП на 22,8%, липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) – на 68,6%, триацилглицеролов на 59,1% и общих липидов на 3,5% по сравнению с ЭГ. Бенфурам является перспективным веществом для дальнейшего изучения специфической активности с целью создания эффективного препарата для регуляции липидного обмена.

Ключевые слова: бенфурам, экспериментальная гиперхолестеринемия, липидный обмен, никотиновая кислота.

Summary

Kornienko V.I., Samura B.A., Romanenko N.I. Benfuram's effect on lipid metabolism under experimental hypercholesterolemia conditions.

Experimental hypercholesterolemia in animals was accompanied by the reduce of the high density lipoproteins (HDL-C) level by 22.2% with a simultaneous increase in total cholesterol (TC) of 2.11 times, increased of low density lipoprotein (LDL-C) levels in 5.89 times and very low density lipoproteins (LDL-VLDL) by 2.59 times, the common lipid in 1.61 times and in 2.52 times for triacylglycerols. The treatment of the experimental hypercholesterolemia by benfuram helped to raise the high density lipoprotein (HDL-C) level by 18.1% with a simultaneous decrease of total cholesterol by 37.8% in rat plasma, decrease in the LDL-C amount by 22.8%, very low density lipoproteins (VLDL-cholesterol) - 68.6%, triacylglycerol 59.1%, total lipids for 3.5% in comparison with EH. Benfuram is a promising substance for further search of the specific activity with the purpose to create an effective drug for the lipid metabolism regulation.

Key words: bemfuram, experimental hypercholesterolemia, lipid metabolism, nicotinic acid.

Рецензент: д.вет.н., проф. І.О. Жукова

УДК 615.242:615.014.22:615.454.1

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІНГІВІТІВ

В.С. Портянко, Св.М. Коваленко

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Гінгівіт - запальне захворювання ясен, характеризується гіперемією, набряком та кровоточивістю ясен при мінімальній травмі. Найбільш частою причиною гінгівіту є недотримання гігієни порожнини рота, внаслідок чого утворюється зубна бляшка (колонії мікроорганізмів, міцно пов'язані з поверхнею зуба) [8, 9, 10, 17, 18, 19]. Ще, у виникненні гінгівіту, значну роль відіграють такі чинники, як патологія прикусу, зубний камінь (кальцифікована зубна бляшка). В цих категоріях хворих хвороба зазвичай протікає важче у зв'язку з гормональними змінами в організмі. Також, гінгівіт може бути ознакою системного захворювання, наприклад: герпесу, алергії, авітамінозу, лейкопенії, що виснажує хворих [11, 12, 13, 14].

Розробка сучасних лікарських засобів зовнішньої дії для лікування запальних захворювань пародонту - гінгівіту – є актуальною проблемою стоматології [1, 3, 4]. Це зв'язано з масовим поширенням цієї патології, особливо у осіб молодого віку. Гінгівіт завжди передуює більш тяжкому запально-деструктивному враженню пародонту – хронічному пародонтиту [15, 16, 17]. Тому профілактика останнього обумовлена ефективністю лікування запальних змін пародонтиту – гінгівіту [18, 19, 20].

З метою розробки сучасного гелю місцевої дії для лікування гінгівітів, нами було обрано, у якості активних речовин: відомий антибактеріальний компонент – триклозан [8], амінокапронова кислота (основна дія - гемостатична) та ефірна олія лаванди, яка виявляє високу протизапальну, бактерицидну, регенеруючу активність [5, 6, 7].

Розробляемий стоматолічний препарат місцевої дії планується використовувати в галузі стоматології, відповідно, виникає певний ряд вимог щодо властивостей основи-носія [2, 21]:

- необхідно забезпечити значення рН, близьке до слизової оболонки порожнини рота та помірна осмотична активність;

- відсутність подразнюючої і сенсibiliзуючої дії, основа не повинна містити жодного алергенного компоненту, щоб не спровокувати загострення хвороби;

- безболісне нанесення на слизову та забезпечення рівномірного розподілу, повноти та швидкості вивільнення активних речовин;
- стабільність при зберіганні, задовільні споживчі характеристики.

При розробці еспериментальних зразків використовували стандартне обладнання, яке необхідне у виробництві лікарських засобів м'якої форми випуску.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дана робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах», номер державної реєстрації 0108U009174).

Мета роботи: розробка раціональної технології гелю для лікування гінгівітів, постадійний опис кожної технологічної операції (температурний режим, режим перемішування, час процесу тощо).

Матеріали та методи дослідження

В якості об'єктів дослідження при опрацюванні технології були взяті експериментальні зразки гелю з обраними речовинами: карбомером марки «Ultrez 10», сорбітолом, кислотою амінокапроною, триклозаном та лавандовим маслом. Для визначення оптимальних технологічних параметрів використовували лабораторне обладнання (мініреактор з мішалками, гомогенізатор тощо). Розроблена технологія була опробована у промислових умовах.

Дослідження реологічних (структурну в'язкість η (мПа·с), напруження зсуву τ (Па), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹) проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США). Показники рН зразків гелів визначали потенціометричним методом за допомогою приладу "pH Meter Metrohm 744" (Німеччина). Для проведення контролю якості зразків розроблених засобів дотримувалися рекомендацій та методик, наведених у ДФУ І вид., розділ "М'які лікарські засоби для місцевого застосування", с. 507 – 511.

Отримані результати та їх обговорення

На першому етапі було приготовано гелеву основу за класичною схемою: диспергували порошок карбомеру марки «Ultrez 10» в частини води очищеної при кімнатній температурі. Даний процес (диспергування) відбувався протягом години. З метою нейтралізації карбомеру додавали свіжевиготовлений 10 % розчин натрію гідроксиду

(до необхідного значення рН та, відповідно, структурної в'язкості). У результаті отримали прозору гелеву основу до якої додавали сорбітол.

Паралельно розчиняли активні речовини та консервант у розчинниках. Амінокапронову кислоту, ніпагін розчиняли у частині води очищеної, триклозан та лавандову олію розчиняли у спирті етиловому 96 %. Готували при кімнатній температурі при постійному перемішуванні до отримання однорідних прозорих розчинів, які потім додавали до виготовленої гелевої основи.

Технологічний процес отримання гелю складається з:

- стадії допоміжних робіт;
- стадії основного технологічного процесу;
- стадії упаковки, маркування і відвантаження на склад готової продукції.

Результати експериментальних досліджень використані при розробці технологічного регламенту гелю для лікування гінгівіту.

Виробництво розробленого засобу складається з семи стадій основного технологічного процесу та трьох стадій пакування, стислий опис яких наведено далі. На рисунку 1 наведено критичні параметри та критичні стадії, параметри, які безпосередньо контролюються та стосуються контролю виробництва розробленого гелю.

Підготовка виробництва (на схемі не показана). Складається з підготовки приміщень, обладнання та устаткування, персоналу, сировини і матеріалів, перевірки необхідної документації.

Стадія 1. Відважування компонентів гелю. Сировина для приготування гелю підлягає вхідному контролю. Після проходження вхідного контролю сировину доставляють на дільницю за допомогою транспортних візків. За допомогою терезів у збірники послідовно відважують усі компоненти та передають за допомогою транспортних візків на стадії 2-6.

Стадія 2. Приготування розчину амінокапронової кислоти та ніпагіну. З мірника відміряють необхідну кількість води очищеної у реактор. На вагах в збірнику відважують необхідну кількість амінокапронової кислоти та ніпагіну і вручну завантажують у реактор. Перемішують до повного розчинення порошків амінокапронової кислоти та ніпагіну. Розчин амінокапронової кислоти за допомогою стислого повітря передають на стадію 6. Контроль візуальний. Розчин має бути абсолютно прозорим та не мати нерозчинених часток.

Стадія 3. Приготування розчину триклозану та лавандової олії в етанолі. На вагах у збірники відважують необхідну кількість три-

клозану, лавандової олії та етанолу. В реактор з пропелерною мішалкою завантажують етанол при кімнатній температурі та розчиняють у ньому триклозан та лавандову олію, постійно перемішуючи до її повного розчинення. Розчинність перевіряють візуально. Розчин має бути абсолютно прозорим і не мати нерозчинених часток.

Стадія 4. Приготування розчину натрію гідроксиду. З метою отримання гелевої системи на основі карбомеру готується розчин нейтралізатору – натрію гідроксиду. У збірнику відважують необхідну кількість натрію гідроксиду та з мірника передають необхідну кількість води очищеної. Розчин нейтралізатору перемішують мішалками до повного розчинення речовини.

Стадія 5. Отримання основи гелю. Для одержання основи відмірюють необхідну кількість води очищеної в реактор та вносять зі збірника консервант, потім вмикають мішалку й суміш перемішують протягом 3 хвилин. Розчинення консерванту здійснюють при кімнатній температурі. У той же реактор завантажують поступово невеликими частинами порошок гелеутворювачу – карбомер та залишають на годину. Через годину диспергований розчин перемішують при включених мішалках реактора до утворення однорідної дисперсії, що контролюють візуально. Вона повинна бути однорідною, не мати злипаних грудок. Для приготування гелю нейтралізацію дисперсії карбомеру ведуть безпосередньо у реакторі при постійному перемішуванні (частота обертання мішалок 800 об/хв). За допомогою вакууму у декілька прийомів завантажують необхідну кількість розчину нейтралізатору (натрію гідроксиду) – в результаті цього відбувається процес гелеутворення. З метою запобігання утворення ділянок з підвищеним вмістом лужного загусника, що в свою чергу може сприяти осадженню карбомеру і дестабілізації гелю, а також для досягнення найбільш повної однорідності і поступового підвищення в'язкості гелю розчин натрію гідроксиду вводять поступово. Після введення кожної порції розчину натрію гідроксиду, масу в реакторі перемішують рамною і лопасною мішалками протягом 2-3 хвилин. Отриману масу перемішують протягом 20 хвилин з одночасним додаванням вакууму до утворення однорідної прозорої безбарвної гелевої основи. Гель контролюють на однорідність та значення рН.

Стадія 6. Одержання гелю. В реактор з попередньо приготованою гелевою основою на стадії 4 вводять послідовно розчин амінокапронової кислоти, ніпагину зі стадії 2, ретельно перемішують, додають спиртовий розчин триклозану та лавандової олії зі стадії 3. Вмикають рамну мішалку і перемішують протягом 30 хвилин до отримання однорідної маси.

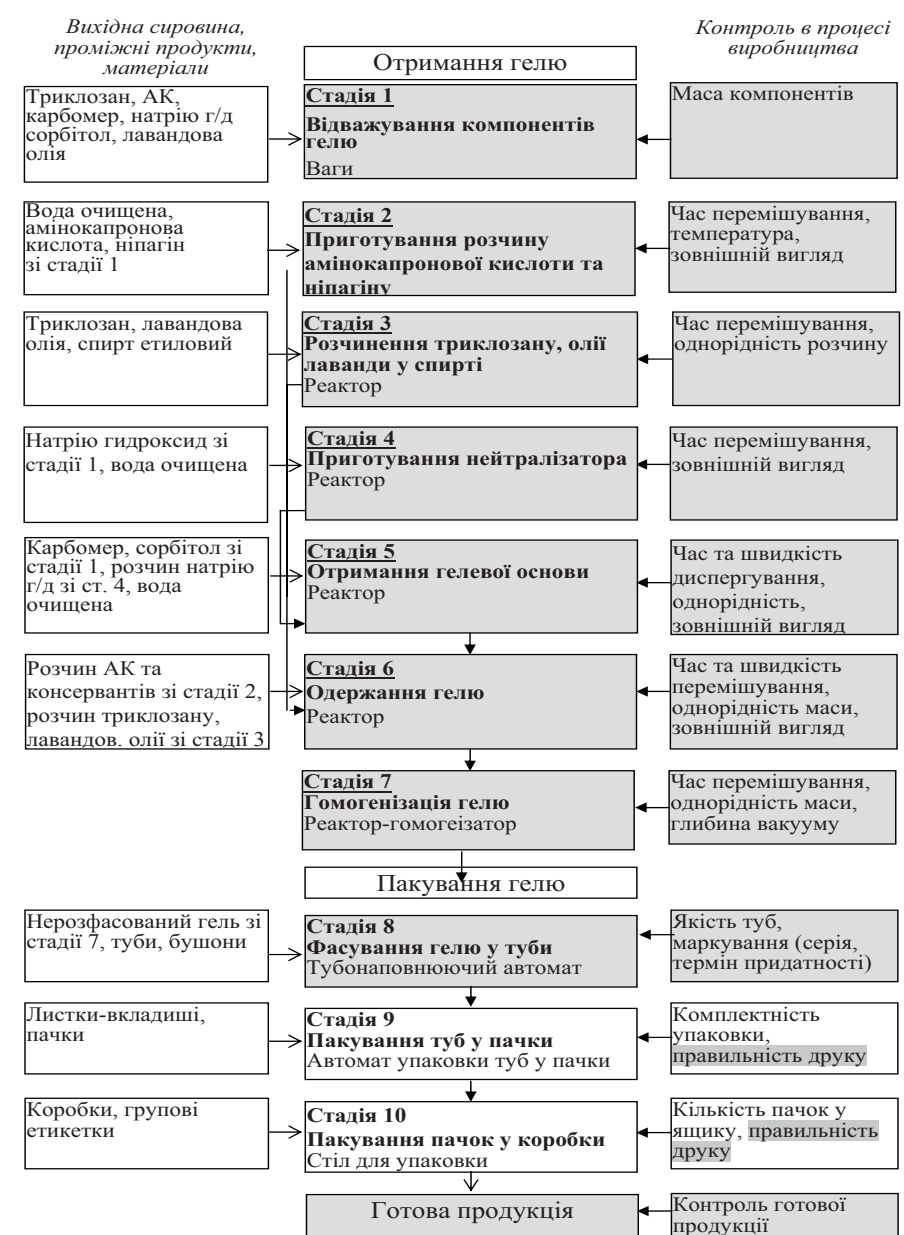


Рис.1. Блок-схема розробленого стоматологічного гелю.

Стадія 7. Гомогенізація гелю. Гомогенізацію проводять у реакторі з рамною мішалкою протягом 20 хвилин з одночасним вакуумуванням для уникнення процесу аерації у гелі. Після гомогенізації відбирають контрольні проби з різних зон реактору та проводять аналіз проміжного продукту – готового гелю – однорідна напівпрозора маса кольору із запахом, властивим лавандовій олії, повинна відповідати всім вимогам МКЯ.

Стадія 8. Фасування гелю у туби. Отриманий гель перекачують у бункер тубонаповнюючого автомату ГФ-12, за допомогою якого гель фасують в алюмінієві туби з бушонами. Контролюють точність дозування, продуктивність автомату та маркування туб (номер серії і термін придатності).

Стадія 9. Пакування туб в пачки. Туби з інструкцією до застосування упаковують у пачки. Контролюють комплектність упаковки (туба, інструкція, бушон).

Стадія 10. Пакування пачок у групову тару. На столі для упаковки вручну проводять упаковку пачок у коробки. Серію готової продукції формують із розрахунку одного завантаження реактора-гомогенізатора.

Критичні параметри: кількість сировини, швидкість обертання лопаткової та рамної мішалок.

Критичні операції: відважування сировини, розчинення компонентів водної фази, гомогенізація.

Параметри, які контролюються: вага сировини, швидкість обертання мішалок, розчинення компонентів гелю, зовнішній вигляд гелю, відповідність гелю нефасованого вимогам МКЯ.

Методи вимірювання: вагові, фізичні, візуальні, фізико-хімічні.

Висновки

1. За допомогою проведених технологічних досліджень нами обґрунтовано технологічні параметри приготування стоматологічного гелю з низкою активних речовин: амінокапроною кислотою, триклозаном та лавандовою олією.

2. Визначені умови приготування, послідовність змішування, температурний режим розробленого лікарського засобу. На підставі цих досліджень розроблено блок-схему виробництва нового лікарського препарату – гелю для лікування гінгівітів. Дана технологія стоматологічного гелю була апробована у промислових умовах.

Література

1. Давтян Л.Л. Гелі як засіб нового покоління в стоматологічній практиці / Л.Л. Давтян // Матер. VI національного з'їзду фармацевтів України

«Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України». – Харків: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 208-209.

2. Козир Г.Р. Розробка носія для стоматологічного гелю з препаратом прополісу / Г.Р. Козир, О.І. Тихонов // Фармац. журнал. – 2003. – №1. – С. 78-82.

3. Лебединець О.В. Особливості розробки основ стоматологічного гелю / О.В. Лебединець, І.І. Баранова, Л.С. Петровська // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 57-60.

4. Ролік С.М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології виготовлення стоматологічного гелю / С.М. Ролік, О.Ф. Пімінов, О.В. Лукієнко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4. – № 1. – С. 12-15.

5. Портянко В.С. Вивчення антимікробної активності стоматологічного гелю з триклозаном / В.С. Портянко, О.П. Стрилець, Св.М. Коваленко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2012. – Випуск 5 (113). – С. 480-484.

6. Портянко В.С. Розробка складу гелю комплексної дії для лікування гінгівіту // Матер. Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (20-21 квітня 2011 р., м. Харків). – Харків, 2011. – С. 221-221.

7. Портянко В.С. Реологічні дослідження з метою розробки гелю для лікування гінгівіту / В.С. Портянко // Матер. II науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології». – Харків, 2011. – С. 75.

8. Плескановская Н.В. Патогенетическое обоснование лечения воспалительных заболеваний пародонта сочетанным применением триклозана и макролида спирамицина: дис. ... к -та мед. наук : спец. 14.00.21 / Н.В. Плескановская. – М., 2006. – 114 с.

9. Григорьян А.С. Морфогенез ранних стадий воспалительных заболеваний пародонт / А.С. Григорьян, О.А. Фролова, Е.В. Иванова // Стоматология. – 2002. – № 1. – С. 19-25.

10. Дмитриева Л.А. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта / Л.А. Дмитриева, А.Г. Крайнова // Пародонтология. – 2004. – № 1 (30). – С. 8-15.

11. Канкян А.П. Болезни пародонта: новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении / А.П. Канкян, В.К. Леонтьев. – Ереван: Тигран Мец, 1998. – 360 с.

12. Клиническая стоматология / Под ред. И.Дж. Чеснатта, Дж. Тибсона; пер. с англ. под общ. ред. А. Г. Притыко. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 624 с.

13. Курыкина Н.В. Заболевания пародонта / Н.В. Курыкина, Т.Ф. Кутепова. – М.: Мед. книга; Н. Новгород: изд-во НГМА, 2000. – 162 с.

14. Сивовол С.И. Клинические аспекты пародонтологии / Сивовол С.И. – [2-е изд., пере-раб. и доп.]. – М.: Триада-Х, 2001. – 168 с.

15. Юсупова Л.Ш. Основы критериев качества диагностики и лечения гингивита / Л.Ш. Юсупова // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, № 5. – С. 393-394.

16. Johnson T.C. *Experimental gingivitis in periodontal susceptible subjects* / T.C. Johnson, R.A. Reinhardt // J. Clin. Periodontol. - 1997. - Vol. 24. - P. 618-625.
17. *Gingivitis in pregnancy. The clinical manifestation, pathogenesis and treatment* / D. Moniaci, G. Vercellino, A. Lojcono [et al.] // Minerva Stomatol. - 1990. - Vol. 39, № 10. - P. 785-788.
18. Muhlemann H.R. *Gingival sulcus bleeding a leading symptom in initial gingivitis* / H.R. Muhlemann, S. Son // Helv. odontol. Acta. - 1971. - Vol. 15. - P. 107-109.
19. Nicolo M. *Gingivitis and pregnancy, review of the literature* / M. Nicolo, F. Albano, L. Fortunato // Arch. Stomatol. (Napoli). - 1984. - Vol. 25, № 1. - P. 135-139.
20. Ebersole J.L. *The protective nature of host responses in periodontal diseases* / J.L. Ebersole, M.A. Taubman // Periodontol. - 2000. - № 5. - C. 112-141.
21. Ofner Clyde M. *Gels and jellies* / M. Ofner Clyde, M. Klech-Gelotte Cathy // Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. - 2002. - P. 1327-1344.

Резюме

Портянко В.С., Коваленко Св.М. Розробка технології гелю для лікування гінгівітів.

За допомогою проведених технологічних досліджень обґрунтовано параметри приготування стоматологічного гелю комплексної дії для лікування гінгівітів. Обрано оптимальні умови, послідовність змішування, температурний режим тощо. На підставі цих досліджень було розроблено технологічну схему виробництва гелю, що включає сім стадій. Дана технологія була опробована у промислових умовах.

Ключові слова: стоматологія, гель, технологія, амінокапронова кислота, триклозан, лавандова олія.

Резюме

Портянко В.С., Коваленко Св.Н. Разработка технологии геля для лечения гингивитов.

С помощью проведенных технологических исследований обоснованы параметры приготовления стоматологического геля комплексного действия для лечения гингивитов. Выбрано оптимальные условия, последовательность смешивания, температурный режим и т.д. На основании этих исследований была разработана технологическая схема производства геля, состоящая из семи стадий. Данная технология была апробирована в промышленных условиях.

Ключевые слова: стоматология, гель, технология, аминкапроновая кислота, триклозан, лавандовое масло.

Summary

Portyanko V.S., Kovalenko Sv.N. Development of gel technology for treatment of gingivitis.

With technological research conducted reasonably parameters dental gel preparation of comprehensive treatment for gingivitis. Selected optimal conditions, the sequence of mixing, temperature and etc. Based Tsikh studies were developed technological scheme of the gel, which includes seven stages. This technology was of approbation of the in the industrial environments.

Key words: dentistry, gel, technology, aminocaproic acid, triclosan, essential oil of lavender.

Рецензент: д.фарм.н., проф. Є.В. Гладух

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ