

НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ПРОПОЛИСА – «ПРОЛИНК»

Г.А. Нургазиева, С.Ж. Турегелдиев, Б.Т. Бейсембаев
Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, г. Шымкент
ТОО НПЦ «РАУАН», г. Шымкент

ТҮЙІН

Жаңа “Пролинк” атты (прополис және линкомицин негізінде) қызыл иектік пластиналар ұсынылады. Осы дәрілік заттың сапалық көрсеткіштерін анықтау зерттеулері жүргізілді. “Пролинк”-тің жарамдылық мерзімі 2 жыл деп анықталды. Қызыл иектік пластиналардың микробқа қарсы жоғары белсенділігі дәлелденді. Алдын-ала клиникалық зерттеулер “Пролинк”-тің токсикалық, жергілікті тітіркендіруші және аллергия тудырушы қасиеттерінің жоқтығын көрсетті.

SUMMARY

New dental plates called «Prolink» are offered. Some researches on revealing dental plates parameters' quality were carried out. Validity period with duration in 2 years was established. Researches of anti-microbial activity of dental plates «Prolink» showed their high activity. Preliminary preclinical researches prove some absence of place-irritating, allergic properties of this drug and its high anti-inflammatory activity.

Эффективность лечения больных с заболеваниями пародонта во многом обусловлена рациональным выбором средств для медикаментозной терапии. Огромное значение имеет правильно подобранная лекарственная форма препарата, обеспечивающая не только удобство в применении, но и возможность наиболее целесообразного использования его действия.

В широкой амбулаторной практике врача-пародонтолога для местного воздействия на ткани пародонта используются орошения и инстиляции растворов лекарственных трав и антисептиков. Больным с хроническими заболеваниями пародонта, сопровождающимися структурными повреждениями опорно-удерживающего аппарата зуба, назначаются многочисленные мазевые аппликации, накладываются многокомпонентные десневые повязки для устранения воспаления и стабилизации деструкции тканей пародонта. Однако ни одна из этих форм (растворы, мази, повязки) в полной мере не отвечают современным требованиям: крайне затруднена точная дозировка при их использовании, они быстро выводятся из полости рта со слюной, меняется их концентрация.

Медикаментозное средство должно обеспечивать точную дозировку препарата, поддерживать его концентрацию в течение требуемого периода, сохранять свою эффективность, быть удобным в применении. Этим требованиям наиболее полно отвечают дентальные пластины на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы, разработанные нами на базе ТОО НПЦ «Рауан». Преимуществом дентальных пластин является их самостоятельное рассасывание на поверхности десны, точная дозировка действующих препаратов, более равномерное и длительное высвобождение активного начала (1-4).

Нами предлагаются 4 прописи дентальных пластин, содержащих различное количество действующего начала – настойки прополиса 10% и линкомицина гидрохлорида.

Основа во всех предлагаемых прописях одинакова (пропись на приготовление одной пластины):

Глицерина	0,08 г
Натрия карбоксиметилцеллюлозы	0,05 г
Воды очищенной	1,6 мл

Содержание натрия карбоксиметилцеллюлозы обусловлено тем, что лекарственные формы на его основе легко высвобождают включенные в них лекарственные вещества, стабильны, в значительном интервале рН среды хорошо поглощаются слизистыми оболочками и физиологически индифферентны. Кроме того, натрий карбоксиметилцеллюлоза обладает стабилизирующим и склеивающим свойствами (5).

Использование глицерина в составе основы дентальных пластин обоснован его свойством связывать составные ингредиенты, придавать им гибкость и пластичность после их сушки, помимо этого глицериновые основы легко растворяются на слизистой оболочке ротовой полости, что весьма важно при аппликации (5).

Таким образом, пластины, полученные на данной основе, полностью рассасываются в ротовой полости, фиксируются на воспаленном участке слизистой десны и легко высвобождают включенные в них лекарственные вещества.

Предлагаемые 4 прописи дентальных пластин на этой основе, отличались различным содержанием настойки прополиса 10% от 0,3 мл до 1,25 мл.

Таблица 1.**Модели лекарственных форм дентальных пластин**

Компоненты (на 1 пласт.), г., мл	Модели			
	1	2	3	4
Настойка прополиса 10%	0,3	0,5	1,0	1,25

Линкомицина	0,02	0,02	0,02	0,02
Глицерина	0,08	0,08	0,08	0,08
Na-КМЦ	0,05	0,05	0,05	0,05
Воды очищенной	1,6	1,6	1,6	1,6

Процесс получения пластин сводился к следующему: готовили основу Na-КМЦ и вводили в нее заранее приготовленный раствор глицерина. В готовую основу сначала добавляли линкомицин, затем настойку прополиса. Массу разливали в специальные формы и сушили в специальных формах. Затем дозировали. Полученные плоские дентальные пластины – светло-коричневого цвета, обладали хорошей степенью прочности и гибкости, имели приятный запах прополиса.

Для выбора наиболее приемлемой прописи провели исследования по определению антимикробной активности моделей дентальных пластин.

Исследование антимикробной активности дентальных пластин проводили методом диффузии в агар с отдельно высеянными тест-культурами штаммов-микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538-P); *Staphylococcus pyogenes* (ATCC 2345); *Bacillus subtilis* (ATCC 6633); *Escherichia coli* (ATC 25922); *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 885-653); *Sarcina* (ATCC 17968); *Candida albicans* (ATCC 885-655).

Степень чувствительности микроорганизмов к препаратам оценивали по величине зоны задержки его роста, что выражалось в мм (метод лунок).

В чашке Петри с питательной средой – МПА и штаммами – микроорганизмов в один слой, сделали лунки от 6 до 8 мм. В каждую лунку вносили препарат – кусочек дентальной пластины (6 мм – 8 мм).

Посев помещали в термостат при температуре $(37\pm 1)^{\circ}\text{C}$ на сутки. Антимикробную активность дентальных пластин определяли, измеряя площади зон задержки роста микроорганизмов.

Модель дентальных пластин № 4 в отличие от модели № 3, содержащей настойки прополиса большее количество, была ломкой и с точки зрения технологии их изготовления трудно поддавалась сушке (в течение – нескольких суток) и дозированию (так как смесь сильно растекалась, а полученные пластины были слишком тонкими и ломкими). Определение их антимикробной активности не проводилось. Параллельно определялась чувствительность микроорганизмов к эталону (основа без настойки прополиса 10% и без линкомицина).

Результаты экспериментов представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Чувствительность микроорганизмов к различным моделям дентальных пластин

Штаммы микроорганизмов	Модели			
	1	2	3	основа без настойки прополиса 10% и линкомицина
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	14,2±0,4	15,0±0,6	-
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	8,0±0,3	19,5±0,3	20,2±0,2	-
<i>Bacillus subtilis</i>	10,0±0,2	18,0±0,3	19,0±0,2	-
<i>Escherichia coli</i>	-	14,0±0,2	15,0±0,1	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	16,0±0,4	16,0±0,4	-
<i>Sarcina</i>	11,0±0,5	17,0±0,6	18,0±0,4	-
<i>Candida albicans</i>	9,0±0,4	17,0±0,4	18,2±0,3	-

Как видно из таблицы 2 модель дентальных пластин № 1 обладала слабой активностью к *Staphylococcus pyogenes* и *Candida albicans*. Данная модель практически не задерживала рост *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Вероятно, это объясняется слишком малой концентрацией в ней настойки прополиса.

Наибольшее подавление роста тест-микроорганизмов оказывали модель № 2 и № 3 (таблица 2).

Антимикробная активность моделей № 3 и № 2 отличались незначительно. Так, подавление роста *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus pyogenes* практически одинаково. Рост микроорганизмов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* отличались незначительно. Что касается *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*, то эффективность дентальных пластин также практически одинакова. Из этого следует, что дентальные пластины № 2, содержащие 0,5 мл настойки прополиса и 0,02 линкомицина по своей активности не уступают модели № 3 с содержанием 0,75 мл настойки прополиса и 0,02 г линкомицина.

Таким образом, модель № 2 более активна, чем модель № 1 и практически не уступала модели № 3. Пропись № 2 технологически выполнима, все микроорганизмы были чувствительны к ней. Данная пропись названа нами "Пролинк".

Состав дентальных пластин "Пролинк" на 1 пластину в граммах и миллилитрах:

Настойки прополиса 10% (АФС 42-22-94)	0,5
Линкомицин (ВР 1997)	0,02
Глицерина (ФС РК 42-113-95)	0,08
Натрия карбоксиметилцеллюлозы (ОСТ 6-05-386-80)	0,05
Воды очищенной (ФС РК 42-64-95)	1,6

Технологический процесс получения дентальных пластин в промышленных условиях состоит из 6 этапов.

Дентальные пластины – это сравнительно новая лекарственная форма в медицине, поэтому общая статья на данную лекарственную форму в ГФ XI издания отсутствует. В связи с этим для проведения оценки качества дентальных пластин "Пролинк", нами определены такие параметры, как – растворимость, подлинность, средняя масса пластин, потеря в массе при высушивании, рН, тяжелые металлы, антимикробная активность, микробиологическая чистота и содержание количества полифенолов прополиса и линкомицина. Результаты экспериментов представлены в таблице 3.

Исследование токсического, местного раздражающего и аллергизирующего действия дентальных пластин "Пролинк" проводили, используя методику получения экспериментального контактного аллергического дерматита, описанную в работах (6, 7).

Опыты проводились на морских свинках массой 250-300 г в двух повторностях.

В качестве препарата сравнения использовали "Пропомизоль", содержащий 1% прополиса. В каждой группе было по 5 морских свинок. Животных взвешивали до начала испытаний и после их завершения.

Оценка действия дентальных пластин на кожу животных состоит из 3-х этапов: 1 этап (изучение общетоксического и раздражающего действия) охватывает 1-14 день опыта; 2 этап (изучение сенсибилизирующего действия) – 15-25-й день опыта; 3 этап (изучение параспецифического действия) – 26-40-й день опыта.

Результаты исследований. Оценку раздражающего действия дентальных пластин "Пролинк" проводили по анализу клинических изменений кожи (характер воспалительной реакции на участке аппликаций, сроки ее появления и интенсивность). Ежедневное наблюдение за животными в течение всего эксперимента показало отсутствие какого-либо раздражающего действия "Пролинк" на кожу морских свинок. Динамика веса, поведение животных и состояние шерстного покрова служили показателями оценки общетоксического действия дентальных пластин "Пролинк". Опыты показали, что в течение эксперимента (40 дней) мы не отметили ни у одной морской свинки, ни на одном участке кожи, куда ежедневно накладывали "Пролинк", появления аллергического воспаления.

Противовоспалительную активность исследуемого препарата проводили на 6 кроликах породы "шиншилла". Острый воспалительный отек слизистой ротовой полости вызывали путем нанесения на нее 10% водного раствора формалина. Интенсивность отека определялась объемным методом (в см). Через 2 часа отек и гиперемия слизистой были хорошо выражены, а через 24 часа достигла максимума. Животных разделили на две группы: подопытные и интактные. Подопытным животным проводили 15-20 минутные аппликации предварительно размягченных в воде пластин (для ускорения действия пластин) два раза в сутки.

К началу эксперимента у всех подопытных животных воспалительный отек варьировал от 0,55 до 0,76 см. К концу вторых и третьих суток в группе подопытных животных наблюдалось значительное уменьшение отека и гиперемии от 0,35 до 0,21 см, к концу четвертых суток отек и гиперемия полностью исчезла. Тогда как в группе интактных животных гиперемия исчезла лишь на 8-9 сутки от начала эксперимента.

Таким образом, испытание дентальных пластин "Пролинк", предлагаемых для наружного применения в виде аппликаций на слизистую ротовой полости, показало отсутствие общетоксического, местного раздражающего и аллергизирующего (сенсибилизирующего) действия на кожу морских свинок. Показано, что дентальные пластины обладали выраженным противовоспалительным действием.

Кроме того, нами изучена стабильность дентальных пластин в процессе хранения в естественных условиях. Результаты экспериментов позволяют говорить о сохранности физико-химических показателей дентальных пластин «Пролинк» в течение 2-х лет (таблица 4).

Выводы:

1. Разработана новая лекарственная форма прополиса – дентальные пластины "Пролинк" следующего состава (в расчете на 1 пластину): настойки прополиса 10% - 0,5 мл; линкомицина – 0,02 г; глицерина – 0,08 г; натрия карбоксиметилцеллюлозы – 0,05 г и воды очищенной 1,6 мл. Проведена стандартизация дентальных пластин. При этом определены рН, растворимость, потеря в массе при высушивании, содержание тяжелых металлов, содержание полифенолов прополиса, антимикробная активность и микробиологическая чистота.
2. При хранении дентальных пластин в естественных условиях определен срок годности. Срок годности дентальных пластин составил 2 года. В опытах на морских свинках показано отсутствие токсических, местно-раздражающих и аллергизирующих свойств дентальных пластин "Пролинк".
3. Результаты экспериментальных исследований составили основу для разработки технических условий (ТУ) на "Дентальные пластины Пролинк" с целью внедрения в практику здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Боровский Е.В., Барер Г.М., Терехина Е.И., Фетисова С.Г. Комплексное лечение пародонтологических больных. // Стоматология. 1984, т.63, №6, с.76-78.
2. Ергожин Е.Е., Нуркеева З.С., Сеитов А.З., Шайхутдинов Е.М. Новое о полимерах и их применении. Алма-Ата, 1988, 168 с.

3. Таукелова А.Р., Аширматова М.Н. Обоснование сочетанного применения прополиса в стоматологических пленках. Природные соединения – регуляторы метаболизма и адаптации растений. // Материалы международной научной конференции, посвященной 90-летию Л.К.Клышева. – Алматы, 1999. – С.9.
4. Аширматова М.Н., Ахимова А.Д., Худайбергенова А.М., Махатов Б.К. Сочетанное действие прополиса с природными и минеральными комплексами. // Тезисы докладов научно-практической конференции. – Алматы – Бастау, 1997 – С.108.
5. Ажгихин И.С. Технология лекарств. – Москва, 1975. – С.234.
6. Залкан П.М., Иевлева Е.А. // Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. М., 1965, №6, с.106-112.
7. Иевлева Е.А., Суворов С.В., Чернышева В.И. К методике получения экспериментального контактного дерматита. // Вестник дерматологии и венерологии. М., 1977, №8, с.20-25.