

УДК 615.454:616.31

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.64.90.004>

## ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА КОМБИНИРОВАННОГО ГЕЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО НА ОСНОВЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Е.Б. Никифорова**, канд. фарм. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, e-mail: [elenanik94@mail.ru](mailto:elenanik94@mail.ru)

**А.Г. Нечаева**, ассистент кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, [anna.ovsyankova@gmail.com](mailto:anna.ovsyankova@gmail.com)

**Э.Э. Бейхчан**, ординатор кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, [beihchan@mail.ru](mailto:beihchan@mail.ru)

**К.В. Гордеев**, студент 3-го курса фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, [gordeev.kirill.loremipsum@gmail.com](mailto:gordeev.kirill.loremipsum@gmail.com)

**И.Ф. Чи-Тун-Жу**, студент 3-го курса фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, [2002-DELTA@mail.ru](mailto:2002-DELTA@mail.ru)

Заболевания полости рта остаются широко распространенными патологиями, характеризующимися разнообразной этиологией и клинической картиной. Наиболее известным их симптомом является воспалительный процесс, нередко сопровождающийся явлениями кровоточивости. Актуальным для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта представляется сочетание растительных и синтетических лекарственных средств. В качестве такой комбинации перспективным выглядит сочетание этилметилгидроксипиридина сукцината и комплекса биологически активных веществ кукурузы столбиков с рыльцами в форме геля стоматологического. Цель данной работы – оптимизация состава комбинированного геля стоматологического для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта на основе биофармацевтических и реологических исследований. Исследования проводились с использованием методов диффузии в агар и ротационной вискозиметрии. Выявлено, что состав на основе Na-КМЦ обладает

наилучшими показателями высвобождения действующих компонентов, а также проявляет оптимальные реологические свойства, что позволяет считать его наиболее подходящим для разрабатываемого комбинированного геля стоматологического.

**Ключевые слова:** гель стоматологический, густой экстракт кукурузы столбиков с рыльцами, этилметилгидроксипиридина сукцинат, диффузия в агар, ротационная вискозиметрия

Заболевания полости рта на сегодняшний день по-прежнему остаются широко распространенными патологиями, характеризующимися разнообразной этиологией и клинической картиной. Наиболее известным их симптомом является воспалительный процесс, нередко сопровождающийся явлениями кровоточивости [1].

Ассортимент лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний полости рта главным образом представлен синтетическими антисептиками

и антибактериальными средствами, и лишь малая часть из них имеет растительное происхождение. Между тем последние обладают значительным фармакотерапевтическим потенциалом и развернутым спектром лечебного действия, безопасны для пациентов различного возраста. Особенно актуальным для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта представляется сочетание растительных и синтетических лекарственных средств, что способствует повышению эффективности проводимой терапии, а также нивелированию уровня ее побочного действия [2].

В качестве такой комбинации перспективным выглядит сочетание этилметилгидрокси-пиридина сукцината (ЭМГПС) и комплекса биологически активных веществ (БАВ) кукурузы столбиков с рыльцами (КСР). ЭМГПС обладает антиоксидантными, мембранопротекторными, антигипоксантами свойствами, которые могут быть успешно дополнены и усилены иммуностимулирующим, кровоостанавливающим, противовоспалительным действием комплекса БАВ КСР [3,4]. Оптимальным для применения состоянием указанной комбинации действующих компонентов представляется форма геля стоматологического, известная своими фармакотехнологическими преимуществами [5].

С учетом известного влияния вспомогательных веществ на проявление терапевтического эффекта действующих компонентов одним из важнейших этапов конструирования геля был выбор его основы, реализованный посредством изучения биофармацевтических и реологических свойств экспериментальных композиций.

**Целью** настоящей работы являлась оптимизация состава комбинированного геля стоматологического для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта на основе биофармацевтических и реологических исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись фармацевтическая субстанция ЭМГПС, густой экстракт КСР, вспомогательные гелеобразующие вещества гидрофильной природы: карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ), оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ), карбопол-940, полиэтиленоксид-200 (ПЭО-200) и полиэтиленоксид-1500 (ПЭО-1500). Густой экстракт КСР получали по разработанной на кафедре фармации методике [4]. Экспериментальные композиции гелей готовили с учетом физико-химических свойств действующих и вспомогательных компонентов [6].

Степень высвобождения действующих веществ из полученных композиций определяли на основе биофармацевтических исследований методом диффузии в агар по размеру окрашенной зоны, образующейся при взаимодействии диффундирующих компонентов с селективным индикатором. В качестве такового в состав агаровой среды вводили хлорид железа (III), образующий окрашенные комплексы с флавоноидами КСР и ЭМГПС. 2% раствор агара в теплом виде разливали в чашки Петри в количестве 20 мл, давали сформироваться гелю в течение 24 часов. В сформированном геле вырезали лунки ( $d=10$  мм), в которые помещали исследуемые образцы (по 1,0 г). Приготовленную систему термостатировали при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 60 минут, затем измеряли диаметр окрашенных зон вокруг каждой лунки с гелевой композицией [7].

Оценку реологических параметров экспериментальных композиций геля осуществляли методом ротационной вискозиметрии в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость» с использованием вискозиметра модели Brookfield DV2THB (Brookfield Engineering Laboratories, Middleboro, USA) с адаптером для малых образцов типа «цилиндр – цилиндр» (SC4-13RD). Навеску геля помещали

в измерительное устройство, термостатировали в течение 40 минут при температуре 20°C, затем проводили измерения. Испытания каждого образца проводили при последовательно увеличивающихся, а затем уменьшающихся скоростях сдвига, регистрируя при этом показания вязкости, напряжения и скорости сдвига. По полученным результатам строили реограммы течения и вязкости экспериментальных составов с использованием программного пакета Microsoft Office Excel.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Густой экстракт КСР получали путем экстрагирования сырья фармакопейного качества с применением 70% спирта этилового методом вакуум-фильтрационного экстрагирования с последующей очисткой и сгущением извлечения до остаточной влажности не более 25% [4].

Далее готовили экспериментальные композиции геля стоматологического, составы которых представлены в табл. 1.

При получении экспериментальных образцов геля было установлено, что карбопол-940

не может быть использован в качестве основы разрабатываемой композиции, так как в присутствии ЭМГПС наблюдалось расслоение геля и высаливание гелеобразователя. Все остальные приготовленные образцы представляли собой однородную структурированную массу светло-коричневого цвета с приятным фруктовым запахом. Таким образом, в биофармацевтические исследования были включены четыре экспериментальные композиции на основе гелеобразователей КМЦ: Na-КМЦ, ОПМЦ, ПЭО-1500 и ПЭО-200.

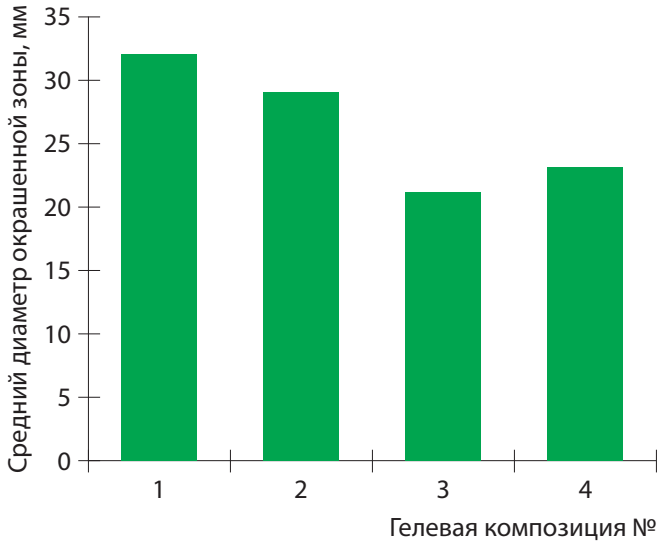
Высвобождение действующих компонентов из экспериментальных композиций геля стоматологического проводили методом диффузии в агар по описанной выше методике. Статистически обработанные результаты биофармацевтических исследований представлены на рис. 1.

Согласно полученным экспериментальным данным, высвобождение действующих компонентов происходило из всех экспериментальных композиций. Сравнительный анализ окрашенной зоны высвобождения позволил установить, что ее размер был достоверно выше в случае использования в качестве гелеобразователя Na-КМЦ (композиция № 1).

Таблица 1

### СОСТАВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ГЕЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО

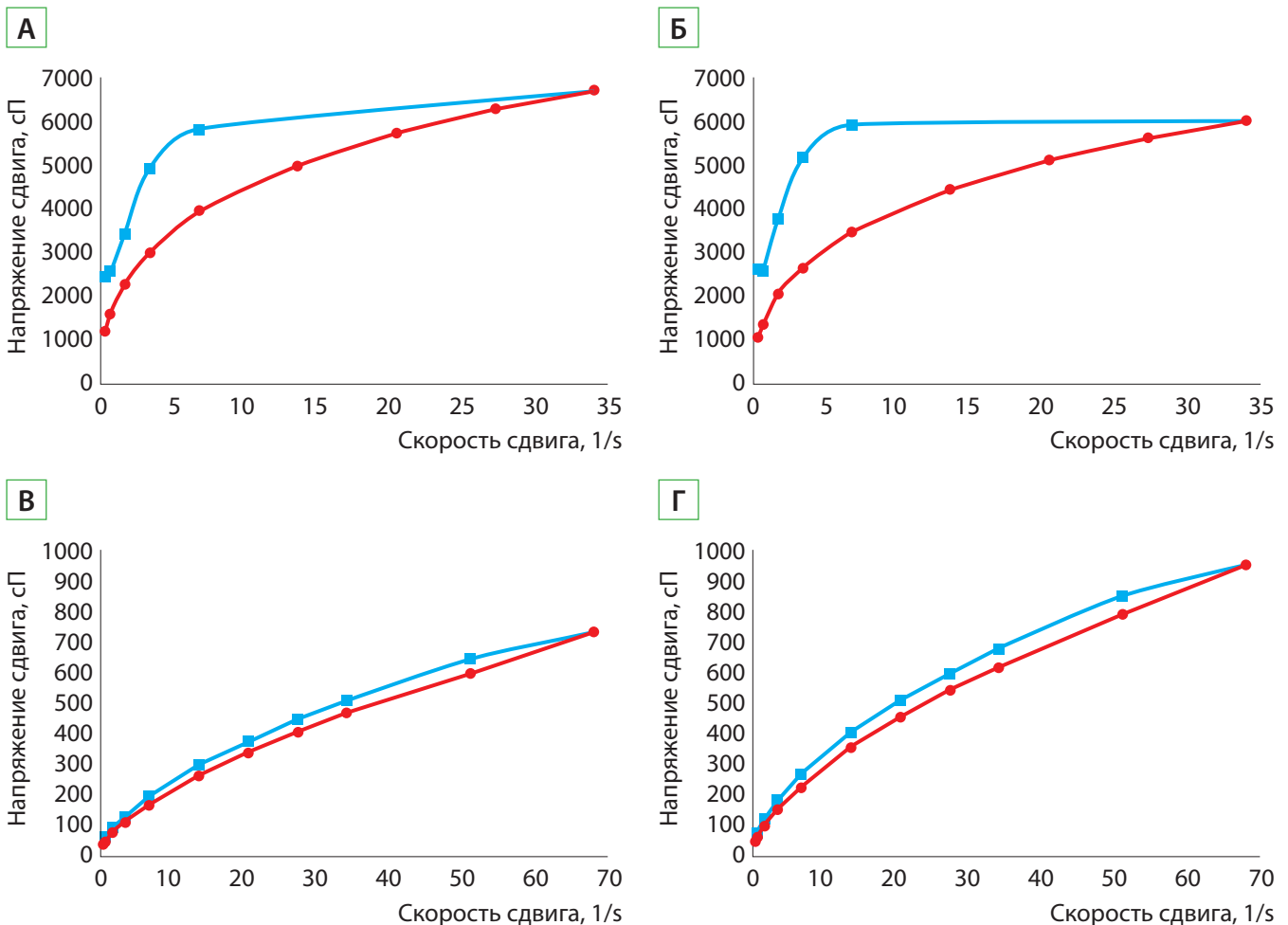
Гелевая композиция №	Компонент									
	Na-КМЦ	КМЦ	Карбопол-940	ОПМЦ	ПЭО-1500	ПЭО-200	Глицерин	ЭМГПС	Густой экстракт КСР	Вода очищенная
1	5,0					3,0	2,0	5,0	2,0	до 100,0
2		5,0				3,0	2,0	5,0	2,0	до 100,0
3			1,0			3,0	2,0	5,0	2,0	до 100,0
4				5,0		3,0	2,0	5,0	2,0	до 100,0
5					80,0	3,0	2,0	5,0	2,0	до 100,0



**РИС. 1.** Диаграмма высвобождения действующих компонентов из экспериментальных композиций стоматологического геля

Однако при этом в ряду изученных композиций степень диффузии действующих компонентов, достигнутая за время испытания, из геля на основе КМЦ (композиция № 2) была достаточно близка, тогда как из других составов она была существенно ниже.

В этой связи далее в реологические испытания представлялось целесообразным включить композиции № 1 и № 2. Кроме того, для проведения сравнительной оценки влияния действующих компонентов на реологические свойства испытуемых образцов были приготовлены и протестированы гелевые композиции-плацебо без добавления в них густого экстракта КСР и ЭМГПС. Полученные результаты реологических исследований представлены на рис. 2.



**РИС. 2.** Реограммы течения экспериментальных композиций геля стоматологического: А – гелевая композиция-плацебо на основе Na-КМЦ; Б – гелевая композиция № 1; В – гелевая композиция-плацебо на основе КМЦ; Г – гелевая композиция № 2

Анализ характера полученных реограмм позволил сделать вывод о типе течения экспериментальных композиций. Выявлено, что все они демонстрировали неньютоновский тип течения и характерное для структурированных систем тиксотропное поведение. Установлено, что при введении в основу действующих компонентов данные свойства не претерпевают значительных изменений для обеих композиций, с сохранением общего характера петли гистерезиса на реограмме течения. Определено, что обе изученные композиции обладают реологическими параметрами, укладывающимися в оптимальные диапазоны вязкости и консистенции, установленными для гелей и гидрофильных мазей (0,34–108 Па·с) [8]. Однако для экспериментальной композиции № 1 наблюдался более широкий охват значений реологического оптимума по сравнению с композицией № 2, для которой измеренные величины вязкости находились лишь вблизи нижнего участка оптимального интервала. Вместе с этим композиция № 1 характеризовалась более выраженной тиксотропией, что позволяет прогнозировать лучшие показатели текучести из тубы и намазываемости на обрабатываемую поверхность. Кроме того, для композиции № 1 можно ожидать потенциальной пролонгации действующего эффекта благодаря выявленной способности к восстановлению высокоструктурированной системы.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, проведены биофармацевтические и реологические исследования экспериментальных композиций геля стоматологического. Выявлено, что состав на основе Na-КМЦ обладает наилучшими показателями высвобождения действующих компонентов, а также проявляет оптимальные реологические свойства, что позволяет считать его

наиболее подходящим для разрабатываемого геля стоматологического.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шаталов Д.О., Кедик С.А., Айдакова А.В. [и др.]. Заболевания полости рта: методы лечения и перспективы создания эффективных лекарственных препаратов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21, №3. – С. 11–16.
2. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Гамагина М.В. Актуальность исследований по созданию лекарственных средств полифункционального действия, сочетающих фармацевтические субстанции природного и синтетического происхождения // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, №1. – С. 80–85.
3. Спасенников Б.А. Мексидол: 30-летний опыт экспериментального и клинического изучения / Б.А. Спасенников, М.Г. Спасенникова // NovalInfo.Ru. – 2016. – Т. 2. – №52. – С. 258–270.
4. Никифорова Е.Б., Мелконян К.И., Веселова Д.В. [и др.] Разработка технологии густого экстракта кукурузы столбиков с рыльцами // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – Т. 24, №3. – С. 29–36.
5. Голованенко А.Л., Алексеева И.В., Березина Е.С. [и др.] Исследования по созданию стоматологического геля с ацизолом // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, №4. – С. 194–200.
6. Сливкин А.И., Краснюк – мл. И. И., Беленова А.С., Дьякова Н.А.; под редакцией И.И. Краснюка – ст). Фармацевтическая технология: Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 560 с.
7. Пальвинский А.Г., Бахрушина Е.О., Холина П.А., Краснюк И.И. Биофармацевтиче-

- ское изучение стоматологического геля берберина бисульфата // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25, №3. – С. 10–14.
8. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Барнолицкий Г.Г., Кречетов С.П. Обоснование реологических оптимумов при разработке мягких лекарственных форм на гидрофильной основе. Стоматологические гели // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №2(19). – С. 124–128.
- 
- 

## OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION OF A COMBINED DENTAL GEL ON THE BASIS OF BIOPHARMACEUTICAL AND RHEOLOGICAL STUDIES

**E.B. Nikiforova, A.G. Nechaeva, E.E. Beikhchan, K.V. Gordeev, I.F. Chi Tong Zhu**

*Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia*

Oral diseases remain widespread pathologies characterized by a variety of etiology and clinical presentation. Their most famous symptom is an inflammatory process, often accompanied by bleeding symptoms. A combination of herbal and synthetic medicines seems to be relevant for the prevention and treatment of inflammatory diseases of the oral cavity. As such a combination, the combination of ethylmethylhydroxypyridine succinate and a complex of biologically active substances of corn columns with stigmas in the form of a dental gel looks promising. The purpose of this work is to optimize the composition of the combined dental gel for the prevention and treatment of inflammatory diseases of the oral cavity based on biopharmaceutical and rheological studies. The studies were carried out using agar diffusion and rotational viscometry methods. It was found that the composition based on Na-CMC has the best release of active ingredients, and also exhibits optimal rheological properties, which allows us to consider it the most suitable for the developed combined dental gel.

**Keywords:** dental gel, thick extract of corn silk, ethyl methylhydroxypyridine succinate, agar diffusion, rotational viscometry