

УДК 615.322:581.616.31.

ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С МЕТИЛУРАЦИЛОМ И НАСТОЙКОЙ ЭХИНАЦЕИ

© 2015 Л.Н. Савченко, Т.Ф. Маринина, В.А.Карпенко

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
Волгоградского государственного медицинского университета

Поступила в редакцию 25.05.2015

Разработан состав и технология стоматологического лекарственного геля с метилурацилом и настоек эхинацеи. Экспериментально определены вспомогательные вещества, обеспечивающие качество предлагаемого геля. Предложена технологическая схема производства. Определены реологические характеристики и осмотическая активность. Разработаны методики количественного определения метилурацила и настойки эхинацеи. В опытах на животных установлена высокая ранозаживляющая и противовоспалительная активность стоматологического геля с метилурацилом и настоек эхинацеи.

Ключевые слова: метилурацил, настойка эхинацеи, стоматологический гель

Охрана природных ресурсов является актуальной задачей фармацевтической промышленности, которая широко использует растительное сырье, богатое различными биологически активными веществами, для производства фитопрепаратов. Несмотря на широкий арсенал синтетических лекарственных препаратов, интерес к лекарственным формам, созданным на основе лекарственных растений, не ослабевает. Это объясняется тем, что комплекс биологически активных веществ, полученный из растений, обладает малой токсичностью и аллергенностью, способствует более легкому и эффективному воздействию на организм. Неоспоримым является факт, что большинство растений используются до сих пор в народной медицине. Многие из них довольно хорошо изучены, но, несмотря на это, их дальнейшее изучение позволяет открыть новые аспекты применения в фармацевтическом производстве. Ещё более интересным является сочетание фитопрепаратов с химиотерапевтическими средствами, что позволяет значительно повысить терапевтическую эффективность и широту спектра действия лекарственных форм [5].

Объектами исследования явились метилурацил и настойка эхинацеи. Метилурацил обладает анаболической и антикатаболической активностью, ускоряет процессы клеточной регенерации,

Объектами исследования явились метилурацил и настойка эхинацеи. Метилурацил обладает анаболической и антикатаболической активностью, ускоряет процессы клеточной регенерации, способствует заживлению ран, стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунитета, оказывая тем самым противовоспалительное действие. Метилурацил входит в состав мазей «Левомиколь» и «Левосин». Применение метилурацила в виде лекарственных желатиновых пленок позволило получить пролонгированные, экономичные, удобные и безопасные препараты с высокими потребительскими свойствами [3].

Настойку эхинацеи получают из надземной части эхинацеи пурпурной, в которой содержатся фенольные соединения: цикориевая кислота – до 2%, кафтаровая кислота – до 0,82%, а также до 1% цинарина и эхинакозида. Из надземной части эхинацеи пурпурной выделен высокомолекулярный гликопротеид – арабиногалактан, который активирует макрофаги против опухолевых клеток и микроорганизмов. Комплекс биологически активных веществ настойки эхинацеи обеспечивает антибактериальное, противовирусное, противовоспалительное, иммуномоделирующее действие, стимулирует фагоцитоз, что позволяет применять её для лечения гнойных воспалительных процессов, профилактики иммунодефицитов [1].

Несомненный интерес, на наш взгляд, представляет комплексное использование метилурацила и настойки эхинацеи для лечения заболеваний пародонта, поскольку значительная распространённость стоматологической патологии среди населения диктует необходимость поиска новых эффективных лекарственных средств, применяемых в терапии заболеваний полости рта.

Цель работы: разработать основные подходы к выбору качественного и количественного

Савченко Людмила Николаевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств. E-mail: fleur-l2012@yandex.ru

Маринина Тамара Филипповна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств. E-mail: marininatoma@mail.ru

Карпенко Валентина Анатольевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии. E-mail: f-akademiya@mail.ru

состава активных компонентов и вспомогательных веществ, оптимальных режимов изготовления лекарственной формы и показателей качества; определить состав и технологию стоматологического геля с метилурацилом и настойкой эхинацеи; выбрать оптимальный состав вспомогательных веществ, провести биофармацевтическое изучение и определить регенерирующую активность геля; разработать методики качественного и количественного анализа геля; провести стандартизацию полученной лекарственной формы в соответствии с требованиями НД.

Результаты и их обсуждение. Разработка состава и технология геля проводилась по двум направлениям: выбор гелеобразователей и пластификаторов, способных сформировать матрицу для последующего введения в неё лекарственных веществ; выбор оптимальной композиции лекарственных веществ. В качестве возможных гелевых основ были исследованы растворы полимеров природного и полусинтетического происхождения в различных концентрациях. На основании отсеивающего эксперимента, критерием оценки которого служили реологические характеристики растворов полимеров, внешний вид геля, его стабильность, были отобраны и исследованы растворы метилцеллюлозы (МЦ), желатина, поливинилового спирта (ПВС), карбапола, как наиболее безвредные и широко доступные высокомолекулярные вещества [2].

В качестве пластификаторов был использован полиэтиленоксид-400 (ПЭО-400), который добавляли в количестве от 4% до 5%. На наш взгляд, использование ПЭО-400 в качестве пластификатора имеет определенные преимущества. Во-первых: ПЭО-400 практически не высыхает, поэтому вязкость геля при хранении меняться не будет; во-вторых это широко применяемый пенетратор, то есть компонент, обеспечивающий резорбцию лекарственных веществ через мембраны. Таким

образом, использование ПЭО-400 в составе стоматологических гелей позволит увеличить скорость высвобождения лекарственных веществ. Другим положительным фактором в пользу ПЭО-400 является хорошая растворимость в нем метилурацила. Метилурацил малорастворим в воде и спирте, что затрудняет его введение в гидрофильный гель. Проведенные исследования показали, что именно ПЭО-400 при нагревании обеспечивает растворение терапевтической дозы метилурацила, что позволило ввести препарат в виде раствора и получить прозрачные гели.

Исходя из результатов проводимых нами исследований и данных литературы, была установлена оптимальная концентрация изучаемых основообразующих компонентов, что позволило получить стабильные при хранении гели, обладающие хорошей мажущей способностью и внешним видом. Состав гелей приведен в табл. 1.

Технология геля на 4% растворе МЦ. Навеску МЦ заливали рассчитанным количеством горячей воды (температура 85-90°C) и оставляли для набухания. Через 20-30 минут к набухшей МЦ добавляли ПЭО-400, в котором предварительно растворяли метилурацил. Затем добавляли настойку эхинацеи и осторожно перемешивали, не допуская попадания воздуха в гелевую массу, и помещали в холодильную камеру на 2-3 часа при температуре +8°C до полного растворения МЦ.

Технология геля на 3% растворе желатина. Навеску желатина заливали водой комнатной температуры и оставляли для набухания на 20-30 минут. К набухшему желатину добавляли оставшееся количество воды и нагревали на водяной бане при постоянном перемешивании до получения прозрачного раствора. Не снимая с водяной бани, добавляли метилурацил в ПЭО-400 и настойку эхинацеи. Перемешивали и оставляли до полного созревания.

Таблица 1. Состав стоматологических гелей с метилурацилом и настойкой эхинацеи

Основообразующие компоненты	Количество компонентов г, мл			
метилцеллюлоза	4,0			
поливиниловый спирт		4,0		
желатин			4,0	
карбапол- 940				1,0
ПЭО-400	5,0	5,0	5,0	5,0
вода	79,0	74,5	79,0	79,0
раствор натрия тетрабората 1%		4,5		
раствор натра едкого 10%				3,0
метилурацил	2,0	2,0	2,0	2,0
настойка эхинацеи	10	10	10	10

Примечание: количества указаны на 100,0 г геля

Технология геля на 4% растворе ПВС. Водный раствор ПВС легко превращается в гидрогель при добавлении натрия тетрабората вследствие

образования межмолекулярного хелатного комплекса при взаимодействии гидроксильных групп полимера с борат-ионами. Для получения гидрогеля ПВС

его навеску помещали в химический стакан, добавляли воду и оставляли на 60 мин. для набухания. По истечении указанного времени нагревали на водяной бане при закрытой крышке и периодическом перемешивании до полного растворения ПВС. К раствору добавляли 1% раствор натрия тетрабората, при этом значительно повышалась вязкость раствора, в последнюю очередь добавляли метилурацил, растворенный в ПЭО-400, и настойку эхинацеи, перемешивали и охлаждали при комнатной температуре.

Технология геля на 1% растворе карбапола-940. Навеску карбапола заливали рассчитанным количеством воды очищенной и добавляли 10% раствор NaOH. Нагревали на водяной бане до получения прозрачного геля и добавляли метилурацил растворенный в ПЭО-400 и настойку эхинацеи. Перемешивали до получения однородной массы.

Важным этапом изучения биодоступности препаратов из исследуемых лекарственных форм является определение степени и скорости высвобождения препарата в опытах *in vitro*. Полученные результаты позволяют определить наиболее подходящие вспомогательные вещества, способ приготовления лекарственных форм и определить зависимость целого ряда других фармацевтических факторов. В настоящее время используют несколько способов определения скорости высвобождения препаратов из лекарственных форм в опытах *in vitro*. Мы использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану, поскольку он позволяет не только качественно, но и количественно оценить высвобождение препаратов из лекарственной формы. Диализ проводили при температуре $37 \pm 2^\circ\text{C}$, помещая прибор в термостат. Для диализа брали 1,0 г полученных стоматологических лекарственных гелей, помещали на поверхность целлофановой мембраны. В качестве среды для диализа использовали воду очищенную в объеме 100 мл. Отбор проб в количестве 3 мл проводили через каждые 30 минут в течение 2,5 часов с восполнением среды.

Количественное определение метилурацила в пробах диализата проводили на спектрофотометре СФ-56 при длине волны 260 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Раствором сравнения служила вода очищенная. Чтобы избежать влияния гелеобразующих компонентов на показатели оптической плотности параллельно проводили диализ с гелями-плацебо. Установлено, что при указанной длине волны основообразующие компоненты не давали значимых результатов. Количество метилурацила, перешедшего в раствор, в процентах (X,%) от взятого для диализа вычисляли по формуле (1):

$$X = \frac{A_x \cdot C_{ct} \cdot W \cdot 100\%}{A_{ct} \cdot V_{al} \cdot a}$$

где: A_x – оптическая плотность пробы диализата; A_{ct} – оптическая плотность стандарта; W – объем среды, мл; V_a – объем пробы диализата, мл; a – навеска геля, г; C_{ct} – концентрация стандартного раствора.

Степень высвобождения метилурацила из образцов гелей на различных гелеобразователях приведены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты высвобождения метилурацила из стоматологических лекарственных гелей

Стоматологические лекарственные гели на различных гелеобразователях	Время термостатирования, мин	Содержание метилурацила в пробах диализата, %
4% МЦ	30	23,89
	60	30,79
	90	35,83
	150	40,09
	180	44,60
4% ПВС	30	20,88
	60	43,29
	90	54,30
	150	62,55
	180	67,80
4% желатин	30	34,44
	60	54,12
	90	62,48
	150	63,38
	180	63,56
1% карбапол	30	16,76
	60	20,00
	90	25,51
	150	30,83
	180	35,05

В результате проведенного диализа установлено, что наиболее полное и быстрое высвобождение метилурацила происходит из геля на основе 4% ПВС, оно составило за 3 часа 67,8%. Высокие результаты были получены для геля на основе 4% желатина – 63,6%. Однако, учитывая, что гели желатина быстро высыхают, подвергаются синерезису и микробной порче, мы отдали предпочтение гелю с метилурацилом и настойкой эхинацеи на основе 4% ПВС.

Сведения, полученные при изучении реологических показателей гелей, позволяют судить об их прочности, способности равномерно распределяться по коже и слизистым оболочкам, выдавливаться из туб и т.д. Изучение структурно-механических свойств гелей проводили на ротационном вискозиметре РВ-8 при температуре 20°C . Во внешний цилиндр прибора загружали навески геля в количестве 30,0 г. Подобрали минимальный груз, при котором начинается вращение внутреннего

цилиндра вискозиметра, постепенно увеличивали нагрузку, получив, таким образом, результаты скорости вращения цилиндра. Реологическую характеристику геля контролировали по трём основным показателям: пластической вязкости, предельному напряжению сдвига, степени тиксотропности. Кинетику структурообразования исследуемых систем изучали в области изменения градиента скорости течения от малых к большим и от

больших к малым. По полученным результатам строили графики зависимости скорости вращения цилиндров от нагрузки и получали «восходящую» кривую, которая в совокупности с «нисходящей» кривой, построенной при снятии нагрузки, образует петлю «гистерезиса» [4]. Результаты определения пластической вязкости и предельного напряжения сдвига 4% геля ПВС с метилурацилом и настоек эхинацеи представлены в табл. 3.

Таблица 3. Влияние нагрузки на пластическую вязкость 4% геля ПВС с метилурацилом и настоек эхинацеи

Увеличение нагрузки				Уменьшение нагрузки			
P, г	t, сек	N, сек ⁻¹	η, Па	P, г	t, сек	N, сек ⁻¹	η, Па
50,0	28,0	0,036	46,11	110,0	7,0	0,143	21,89
60,0	23,0	0,043	36,41	100,0	8,0	0,125	26,56
70,0	15,0	0,067	34,69	90,0	8,5	0,118	29,17
80,0	13,5	0,074	31,45	80,0	12,8	0,078	31,41
90,0	10,5	0,095	29,91	70,0	14,1	0,071	39,52
100,0	9,0	0,111	25,54	60,0	19,2	0,052	41,27
110,0	7,0	0,143	21,89	50,0	21,7	0,046	43,43
N = 1; h = 8,5; K = 0,662; η = 46,11 Па; Q = 41,64 Па/см ²							

Результаты, полученные при изучении структурно-механических показателей предлагаемого геля свидетельствуют, что он относится, как и большинство гелей, к квазипластичным системам с аномальной вязкостью, то есть за пределом текучести вязкость нарастает непропорционально напряжению сдвига. Он обладает тиксотропностью, является структурированной системой, так как в результате механического воздействия имеют место структурные изменения системы, после снятия которых система восстанавливает структуру.

Стандартизацию стоматологических лекарственных гелей с метилурацилом и настоек эхинацеи проводили по показателю осмотической активности. Осмотическая активность характеризует способность геля очищать раневые поверхности, оказывая регенерирующее действие. Для определения осмотической активности 0,25 г стоматологического лекарственного геля помещали на целлофановую мембрану диализной трубки и взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001г. В химический стакан помещали 50 мл воды очищенной и устанавливали диализную трубку таким образом, чтобы мембрана была погружена на глубину 2-3 мм. Через определённые промежутки времени взвешивали систему. Изменения в массе регистрировали и рассчитывали осмотическую активность по формуле (2):

$$X = \frac{\Delta m_1 \cdot 100\%}{m}$$

где: X – осмотическая активность, %; m – масса геля, взятого на анализ, г; m₁ – количество поглощенной жидкости, г.

Результатами определения осмотической активности геля с метилурацилом и настоек эхинацеи на основе ПВС представлены в табл. 4. Осмотическая активность изучаемого геля довольно высока, во много раз превышает осмотическую активность раствора натрия хлорида 10% концентрации. В этой связи можно предположить, что гель будет очищать поверхность слизистой пародонта.

pH водного раствора геля определяли, чтобы сравнить полученное значение показателя с pH ротовой полости, которое находится в пределах 6,0-7,0. Значительное отличие в значение pH может привести к раздражению слизистой оболочки полости рта. pH водного раствора геля определяли потенциометрически. Установлено, что pH геля находится в пределах от 6,0- ,4, что соответствует pH ротовой полости.

Таблица 4. Осмотическая активность геля с метилурацилом и настоек эхинацеи на основе 4% ПВС

Время, мин	Δ m, г	X, %
30	0,3	200
60	0,5	360
90	0,9	440
120	1,0	520
180	1,1	620
240	1,4	720

Изучение противовоспалительной и репаративной активности стоматологического геля с метилурацилом и настойкой эхинацеи проводили на 30 белых крысах-самках, весом 180-220 г, содержащихся на стандартном рационе, в осенне-зимний период. Для эксперимента была выбрана модель линейных ран. Лечение равных по площади ран, полученных путем дерматомии, начинали на следующий день. Животные были разделены на 3 группы. Контролем служила серия нелеченных животных. В группе сравнения применяли 10% метилурациловую мазь. Результаты опыта, представленные в табл. 5,

подвергали статистической обработке с использованием коэффициента Стьюдента и программы Microsoft 2007. Изучаемые препараты ежедневно наносили на раны, параллельно контролировали площадь ран, которая являлась критерием оценки регенерирующей активности. В динамике воспаления наблюдали следующее: на 8-ой день у всех крыс, которых лечили гелем с метилурацилом и настойкой эхинацеи, отмечали отторжение корочек, на их месте – сухую, розовую, нежную ткань, без следов кровотечения, полностью восстановившуюся к 16 дню наблюдений.

Таблица 5. Влияние геля с метилурацилом и настойкой эхинацеи на процесс регенерации у крыс, $M \pm m$

День опыта	Контроль	Гель метилурацил и настойка эхинацеи	Мазь 10% метилурацил (стандарт)
1	3,94±0,21	4,05±0,18	4,03±0,43
2	2,87±0,16	2,47±0,11	2,07±0,32
4	2,46±0,06	1,73±0,22 *	1,60±0,21*
6	2,12±0,13	1,43±0,21 *	1,20±0,16*
8	1,92±0,16	1,05±0,14 *#	0,60±0,11*
10	1,48±0,16	0,58±0,07 *#	0,31±0,07*
12	1,25±0,08	0,47±0,07 *#	0,25±0,05*
14	1,08±0,05	0,17±0,03 *	0,10±0,02*
16	0,81±0,03	0,10±0,02 *#	0±0
18	0,64±0,03	0±0	
20	0,38±0,03		
22	0,14±0,03		
24	0±0		

Примечание: * - из менения достоверны относительно контроля, $p < 0,05$; #- изменения достоверны относительно стандарта, $p < 0,05$

В других группах к этому времени были единичные случаи отторжения корочек, а к 16 дню единичные случаи эпителизации. При применении 10% метилурациловой мази и геля с метилурацилом и настойкой эхинацеи воспалительный эффект протекал в некоторых случаях гнойно. В контрольной группе у большинства крыс раны были более глубокими, с грубыми корочками, дважды насыхающими, с ярко выраженным гнойным воспалением. Их самозаживление наблюдали на 24-й день. На фоне мази 10% метилурациловой полная эпителизация была на 16-й день. Полная эпителизация раны на фоне геля с метилурацилом и настойкой эхинацеи наблюдалась на 17-18 день, то есть скорость заживления практически совпадала с действием 10% мази метилурациловой. В сравнении с контролем эффект действия исследуемого геля был на 7-8 дней раньше. Поскольку ранозаживляющее действие исследуемого геля, содержащего 2% метилурацила и настойку эхинацеи, сопоставимо с эффектом 10% мази метилурациловой, можно сделать вывод, что настойка эхинацеи благодаря стимуляции фагоцитоза, системы

комплемента и продукции цитокинов в макрофагах, повышает скорость заживления раневой поверхности. Таким образом, в ходе эксперимента была установлена высокая противовоспалительная и репаративная активность геля, что обуславливает возможность дальнейшего изучения его применения в стоматологической практике.

Выводы: проведены фармакотехнологические исследования по разработке стоматологического геля с метилурацилом и настойкой эхинацеи, установлено, что оптимальной основой является 4% ПВС (пластификатор ПЭО-400). Определен состав геля, предложена технологическая схема его производства. Проведены реологические исследования геля с метилурацилом и настойкой эхинацеи, установлены его физические параметры, определены его осмотическая активность и pH водного раствора. Экспериментально установлено, что гель, содержащий 2% метилурацила и настойку эхинацеи, оказывает ранозаживляющее действие, сопоставимое с аналогичным эффектом 10% мази метилурациловой. Результаты проведенных исследований позволили рекомендовать гель в

качестве противовоспалительного и ранозаживляющего средства для лечения и профилактики заболеваний пародонта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Брыкалов, А.В.* Исследование физиологически активных соединений в препарате из эхинацеи пурпурной / *А.В. Брыкалов* // Химия растительного сырья. 2008. №3. С. 89-91.
2. *Семкина, О.А.* Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких ЛФ (мазей, гелей, линиментов, кремов / *О.А. Семкина и др.* // Хим.-фармац. журн. 2005. Т. 39, №9. С. 45-48.
3. *Савченко, Л.Н.* Опыт использования метилурацила в стоматологических лекарственных формах / *Л.Н. Савченко и др.* // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. Вып. 59. С. 119-120.
4. *Насыбулина, А.М.* Реологические свойства гелей противовоспалительного действия на полимерных основах / *А.М. Насыбулина и др.* // Сб. науч. тр. НИИФ. – М., 1998. Т.37. 41 с.
5. *Семкина, О.А.* Мази, гели, линименты и крема, содержащие фитопрепараты // Хим.-фармац. журн. 2005. Т.39, №7. С. 30-36.

PHARMACOTECHNOLOGY RESEARCH THE DENTAL MEDICAL FORM WITH METHYLURACIL AND ECHINACEA TINCTURE

© 2015 L.N. Savchenko, T.F. Marinina, V.A. Karpenko

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute-branch of the
Volgograd State Medical University

It was developed the composition and technology of dental medicinal gel with methyluracil and Echinacea tincture. Experimentally determined the excipients that ensure the quality of the gel. The technological scheme of production is offered. The rheological characteristics and osmotic activity are defined. The methods for the quantitative determination of methyluracil and tinctures of Echinacea are developed. In experiments at animals it was found the high wound-healing and anti-inflammatory activity of dental gel with methyluracil and Echinacea tincture.

Key words: *methyluracil, Echinacea tincture, dental gel*

*Lyudmila Savchenko, Candidate of Pharmacy, Associate
Professor at the Drugs Technology Department.*

E-mail: fleur-l2012@yandex.ru

*Tamara Marinina, Candidate of Pharmacy, Associate
Professor at the Drugs Technology Department.*

E-mail: marininatoma@mail.ru

*Valentina Karpenko, Candidate of Pharmacy, Associate
Professor at the Department of Pharmaceutical and
Toxicological Chemistry. E-mail: f-akademiya@mail.ru*