

Винахід відноситься до фармацевтичної галузі, а саме до лікарських засобів на основі продуктів бджільництва, зокрема до стоматологічного гелю з препаратом прополісу.

В практичній медицині відчувається нестача препаратів у формі гелю для лікування та профілактики запальних процесів пародонту і слизової оболонки порожнини рота. Вітчизняні препарати даної групи практично відсутні.

Найближчим до заявленого засобу за фармакологічною дією є "Піральвекс" [Компендиум 2001/2002 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова, - К.: МОРИОН, 2001. - Л -600]. До складу "Піральвексу" входить:

Сухий очищений екстракт ревеню	5,0
Саліцилова кислота	1,0
Спирт етиловий	30,0
Гліцерин	30,0
Триетаноламін	5,3
Натрію сахаринат	0,1
Карбоксиполіметилен	3,0

Засіб має протизапальну, антимікробну та знеболюючу дію.

До недоліків відомого засобу можна віднести недостатній ступінь фармакологічної активності, зокрема антимікробної та протизапальної. До того ж це дорогий, імпортований препарат.

Завданням винаходу є створення нового лікарського засобу - стоматологічного гелю на основі продуктів бджільництва, в якому шляхом створення композиції на основі природних компонентів досягається оптимальне поєднання технологічних властивостей лікарської форми з вираженим лікувальним ефектом, в результаті чого одержують ефективний лікарський засіб з антимікробною та протизапальною дією.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у лікарському засобі у формі стоматологічного гелю на гідрофільній основі з вмістом фенольних сполук природного походження та етилового спирту, винаходом передбачено, що в якості активної діючої речовини гель містить фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) і додатково - пропіленгліколь, карбопол, трометамол та воду очищену при співвідношенні компонентів (мас. %):

Фенольний гідрофобний препарат прополісу	2,5-3,5
Спирт етиловий	5,0-10,0
Пропіленгліколь	25,0-35,0
Карбопол	0,8-1,2
Трометамол	0,3-0,45
Вода очищена	решта.

Якісний і кількісний склад заявленого стоматологічного гелю (далі - "Пропостом") визначений експериментальним шляхом на основі фізико-хімічних, технологічних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень.

Введення ФГПП до складу "Пропостому" обумовлює антимікробну, протизапальну, репаративну і капілярозміцнюючу дію. Результати мікробіологічних досліджень показали, що гелі, концентрація ФГПП в яких до 2,5% проявляють слабо виражену активність по відношенню до тест-штамів мікроорганізмів. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що гелі з масовою часткою ФГПП 2,5-3,5% володіють високим рівнем антимікробної активності по відношенню до широкого спектру грамположитивних і грамнегативних аеробних мікроорганізмів а також помірною активністю по відношенню до патогенних анаеробних мікроорганізмів. Варто зазначити, що з ростом концентрації ФГПП більше 3,5% ця активність практично не збільшується. Таким чином, найбільш оптимальною концентрацією ФГПП при введенні його до стоматологічного гелю є 3%.

Для введення гідрофобного препарату до складу гелю на гідрофільній основі з метою підвищення активності ФГПП та забезпечення транспорту його через біологічні мембрани як розчинник був використаний спирт етиловий. Даний розчинник було вибрано експериментальним шляхом з ряду таких речовин, як диметилсульфоксид та поліетиленоксид-400. В результаті проведених біофармацевтичних досліджень, оснований на дифузії фенольних сполук в агаровий гель, встановлено, що найкраще діюча речовина вивільняється із спиртового розчину. Концентрація спирту менше 5% недостатня для розчинення ФГПП, а підвищення концентрації більше 10% негативно впливає на споживчі властивості та реологічні параметри гелю.

В якості компонентів гідрофільної основи гелю, було вибрано карбопол та трометамол, який використовували для нейтралізації водних дисперсій карбополу. Утворена гідрофільна основа добре контактує з тканинами, адсорбує серозні виділення, не пересушує здорові тканини. Концентрацію карбополу та трометамолу вибирали за результатами реологічних досліджень. Гелі з концентрацією карбополу 0,8-1,2% мають хороші споживчі якості і реологічні параметри їх знаходяться в межах реологічного оптимуму для гідрофільних мазевих основ. Фізико-хімічними дослідженнями встановлено, що концентрація трометамолу 0,3-0,45% забезпечує стабільне рН середовища від 5,5 до 6,0, при якому гелі проявляють добрі споживчі властивості і є стабільними в процесі зберігання.

Для покращення реологічних та біофармацевтичних показників гелю було введено пропіленгліколь, який є також співрозчинником для ФГПП. Фізико-хімічними дослідженнями встановлено, що стоматологічні гелі які містили пропіленгліколь в концентрації менше 25% мали недостатні технологічні показники і малу осмотичну активність. Концентрація пропіленгліколю 25-35% забезпечує значний ріст в'язкості, покращує екструзію із туб. Підвищення осмотичної активності із збільшенням концентрації пропіленгліколю забезпечує дегідратацію тканин, а з іншого боку пенетрацію в них розчинника і лікарської речовини, що доведено мікробіологічними дослідженнями. Однак збільшення концентрації пропіленгліколю понад 35% веде до появи гіперосмолярних властивостей, що впливатиме на грануляцію та епітелізацію тканин. Оптимальною є концентрація пропіленгліколю 30%.

Якісний і кількісний склад заявленого лікарського засобу визначений експериментальним шляхом і невідомий

з джерел інформації.

Компоненти, що входять до складу заявленого засобу, використовуються в фармації, проте, саме заявлена композиція дозволяє одержати ефективний лікарський засіб у формі стоматологічного гелю, в якому ефективно поєднуються як фармакологічні, так і технологічні властивості.

Препарат одержують за наступною технологією:

В реактор з відміряною кількістю води очищеної вносять карбопол і залишають для набухання при помішуванні, після чого нейтралізують трометамолом. В іншому реакторі розчиняють ФГПП у спирті етиловому 95% і пропіленгліколі. Цей розчин додають при постійному перемішуванні до гелю карбополу. Готовий гель розфасовують в туби алюмінієві для медичного призначення по 30,0г.

Одержаний лікарський засіб - гель жовто-брунатного кольору з специфічним запахом прополісу; рН в межах 5,0-6,0; кількісний вміст суми фенольних сполук не менше 1,25%.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

9,0г ФГПП розчиняли в 15,0г спирту етилового 95% і додавали 90,0г пропіленгліколю. До 182,1мл води очищеної вносили 3,0г карбополу і залишали при постійному перемішуванні для набухання. До водної дисперсії карбополу додавали 1,2г трометамолу і обережно перемішували до одержання гелю. Після цього додавали розчин ФГПП в спирті та пропіленгліколі і ретельно перемішували до готовності. Готовий розчин розфасовували в 10 туб по 30,0г. Одержали гель наступного складу (г):

ФГПП	3,0
Спирту етилового	5,0
Пропіленгліколю	30,0
Карбополу	1,0
Трометамолу	0,4
Води очищеної до	100,0

Приклад 2.

Варіюючи вміст компонентів заявленого засобу "Пропостом" одержали кілька варіантів складу, наведених у таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти складу лікарського засобу "Пропостом"

Компоненти	Склад за варіантом 1 (мас. %)	Склад за варіантом 2 (мас. %)	Склад за варіантом 3 (мас. %)
ФГПП	3,0	1,0	3,0
Спирт етиловий	8,0	8,0	8,0
Пропіленгліколь	30,0	30,0	20,0
Карбопол	1,0	1,0	0,6
Трометамол	0,4	0,35	0,2
Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Композиція за варіантом 1 відповідає якісному і кількісному вмісту компонентів стоматологічного гелю "Пропостом" і має задовільні фармакологічні, фізико-хімічні і технологічні характеристики і є оптимальною.

Композиція за варіантом 2 зі зниженою кількістю діючої речовини має незадовільну фармакологічну активність.

Композиція за варіантом 3, де знижено кількість допоміжних речовин, має незадовільні технологічні, фізико-хімічні і фармакологічні характеристики лікарської форми.

Приклад 3.

Антимікробну дію заявленого стоматологічного гелю "Пропостом" визначали методом дифузії в агар у модифікації "колодязів". Цей метод ґрунтується на здатності активніючих речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо засівають досліджуваною тест-культурою. В якості тест-штамів використовували еталонні штами із американської типової колекції культур мікроорганізмів: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653. В експериментах використовували однідобові культури мікроорганізмів, вирощених на твердих поживних середовищах - м'ясо-пептонному агарі (для бактерій) і агарі Сабуро (для гриба *Candida albicans*).

Мікробне навантаження складало  $1 \times 10^7$  КУО на 1мл середовища. Про рівень антимікробної активності експериментальних зразків і препаратів порівняння судили за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки.

Дослідження проводили в шестикратних повторах відносно кожної тест-культури. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за критерієм Стюдента ( $P < 0,05$ ).

В якості препарату порівняння використовували стоматологічний гель "Піральвекс" виробництва Norgine Pharma і "Парагель" виробництва Львівської ФФ.

Результати проведених досліджень (табл.2) дозволили зробити висновок про те, що заявлений лікарський засіб "Пропостом" проявляє більш виражену антимікробну активність по відношенню до широкого спектру умовно-патогенних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, ніж препарати порівняння.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз антимікробної активності стоматологічного гелю "Пропостом" та препаратів "Парагель"

і "Піральвекс" по відношенню до аеробної мікрофлори

Тест-штам	Діаметр зони затримки росту тест-штаму, мм		
	Пропостом	Парагель	Піральвекс
E.coli ATCC 25922	14,0±0,2	13,0±0,2	13,6±1,2
P.aeruginosa ATCC 9027	13,4±0,6	13,2±0,2	12,7±0,2
B.subtilis ATCC 6633	19,3±0,9	13,9±0,5	14,1±0,5
C.albicans ATCC 885-653	20,6±0,8	16,5±1,6	19,0±0,1

Антимікробну дію препаратів вивчали також по відношенню до анаеробних збудників захворювань пародонту: Prevotella melaninogenica, Pepto-streptococcus anaerobius, Bacteroides fragilis. Вивчення антимікробної дії здійснювали двома методами: методом елюції в тигліколевому напіввідкритому середовищі та методом "колодязів".

Таблиця 3

Порівняння антимікробної активності стоматологічного гелю "Пропостом" і препаратів "Парагель" і "Піральвекс" по відношенню до анаеробної мікрофлори

Тест-штам	Зона затримки росту, мм		
	Пропостом	Парагель	Піральвекс
Prevotella melaninogenica	11,8±0,4	ріст	ріст
Peptostreptococcus anaerobius	12,9±0,6	ріст	ріст
Peptostreptococcus anaerobius	11,6±0,3	ріст	ріст

Порівняльний аналіз антимікробної активності по відношенню до анаеробної мікрофлори (табл. 3) показав, що стоматологічний гель "Пропостом" проявляє помірну чутливість, тоді як гелі для ясен "Піральвекс" та "Пара-гель" не дають затримки росту тест-культур анаеробів.

Абсолютний рівень антибактеріальної активності стоматологічного гелю "Пропостом" свідчить про виражені антимікробні властивості заявленого лікарського засобу. Цей факт дає можливість стверджувати, що "Пропостом" може бути ефективним при лікуванні гнійно-запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота та пародонту.

Приклад 4.

Протизапальну активність стоматологічного гелю "Пропостом" вивчали на моделі термічного запалення лапи у мишей. У досліді використовували мишей масою 18-20г. Було сформовано 3 групи тварин, по 5 мишей у кожній: I - контрольна патологія (миші, яких після відтворення патології не лікували); II - дослідна група тварин, яких лікували гелем "Пропостом"; III - дослідна група тварин, яких лікували препаратом порівняння гелем "Піральвекс". Протизапальну дію препаратів оцінювали за різницею у масі набряклої та ненабряклої лапи у дослідних групах у порівнянні з контрольною. Одержані результати наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Протизапальна активність заявленого гелю "Пропостом"

№	Група тварин	Різниця між набряклою і не набряклою лапками, мг	Протизапальна активність, %
1	Контрольна патологія	54,60±5,52	
2	Контрольна патологія + гель "Пропостом"	33,60±2,20*	38,46
3	Контрольна патологія + гель "Піральвекс"	37,80±2,48*	30,76

Примітка. \* - відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ;

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлені виражені протизапальні властивості нового гелю "Пропостом", що значно перевищують активність препарату порівняння "Піральвекс".

Таким чином заявлений лікарський засіб у формі стоматологічного гелю "Пропостом" є ефективним оригінальним засобом. Стоматологічний гель "Пропостом" має виражену фармакотерапевтичну дію і може бути використаний для лікування інфекційно-запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота. Засіб не токсичний, має достатню сировинну базу для одержання основного діючого компоненту - ФГПП. Технологія промислового виробництва не потребує спеціального оригінального обладнання і може бути виконана у стандартних виробничих умовах.