

С.М.РОЛІК, здобувач, О.Ф.ПІМІНОВ, д-р фармац. наук, проф.,  
Л.І.ШУЛЬГА, канд. фармац. наук, доц., О.А.ШАКУН, асист.

Національний фармацевтичний університет

## ОБГРУНТУВАННЯ ВМІСТУ НАСТОЙКИ СОФОРИ ЯПОНСЬКОЇ У СКЛАДІ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

**Ключові слова:** м'які лікарські засоби, стоматологія, настойка софори японської, німесулід

Проблема патології пародонту та слизової оболонки порожнини рота останнім часом набуває особої актуальності у зв'язку з неухильним зростанням захворюваності населення [3].

Незважаючи на існуючі заходи та засоби для терапії захворювань тканин пародонту, сьогодні, на жаль, немає оптимальних методів впливу на механізм розвитку і всі ланки патогенезу цього запалення [3,5]. Роль пускового механізму в розвитку запальних процесів пародонту відіграють такі мікроорганізми: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porphyrromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melanogenica*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum* та їх токсини, які у поєднанні з іншими місцевими факторами індукують зміни мікроциркуляції, імунологічної реактивності, трофіки ясен та сприяють деструкції пародонту [2, 7, 10].

Поширення захворювань пародонту, тривалий і хронічний їх перебіг, труднощі у досягненні позитивних результатів консервативного і хірургічного лікування, постійна зміна якісного складу мікрофлори, поява резистентних форм мікроорганізмів потребують створення нових лікарських препаратів для місцевого лікування пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Слід зазначити, що у практичній медицині арсенал препаратів етіотропної дії специфічного призначення для місцевого лікування запальних захворювань пародонту досить обмежений, а наявні м'які лікарські форми представлені здебільшого зарубіжними лікарськими препаратами [1].

Істотним недоліком існуючих лікарських засобів є їх короткочасна дія. Тому перспективні лікарські засоби пролонгованої дії, які забезпечують локальне та рівномірне вивільнення діючої речовини з лікарської форми, створюючи їх високу терапевтичну концентрацію в місцях використання без значного підвищення рівня лікарської речовини в системній циркуляції. Цим вимогам відповідають лікарські плівки та гелі, пролонгація дії яких досягається іммобілізацією діючих речовин на різноманітних полімерних носіях.

Метою даної роботи є створення вітчизняного лікарського препарату у вигляді стоматологічного гелю з настоїкою софори японської (НСЯ) та німесулідом, який має антимікробну, протизапальну, репаративну, капілярстабілізувальну дію.

**Методи дослідження.** Попередніми дослідженнями встановлено високу протизапальну активність гелю з НСЯ та німесулідом, а також експериментально обґрунтовано вміст німесуліду (0,5 %) у складі м'якої лікарської форми [4]. Дані дослідження присвячені розробці складу стоматологічного гелю: встановленню оптимальної концентрації НСЯ у гелі за допомогою мікробіологічного скринінгу.

Для визначення оптимальної концентрації НСЯ було проведено мікробіологічні дослідження зразків гелів на карбопольній основі, оскільки гелі карбополу добре розподіляються на слизових оболонках, утворюючи найтонші плівки, завдя-

ки чому досягається пролонгуючий ефект. Серед багатьох марок карбомерів, які використовуються у фармації, для експерименту був вибраний карбомер Carbopol марки 934 P, оскільки він призначений для орального застосування і аплікації на слизові оболонки, містить мінімальні кількості залишкових розчинників [6]. Для скринінгу було виготовлено чотири композиції гелю без німесуліду, які відрізнялися між собою вмістом НСЯ, та як контроль — гелева основа (п'ята композиція). Склади стоматологічних гелів з НСЯ наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

*Склади стоматологічних гелів з НСЯ*

№ зразка	Вміст гелевої основи, %	Вміст настоїки софори японської, %
1	95	5
2	92,5	7,5
3	90	10
4	87,5	12,5
5	100	—

Відповідно до таблиці 1, вміст гелевої основи в зразках 1–4 становив 95–87,5%, а в зразку 5 — 100%. Вміст настоїки софори японської в зразках 1–4 становив 5–12,5%, а в зразку 5 — 0%. Всі зразки містили одинакову кількість НСЯ (5%).

Визначення антимікробної активності проводили методом «колодязів» (метод дифузії в агар), який ґрунтуються на здатності активнодіючих речовин дифундувати в агарове середовище, змішане з посівною дозою тест-мікроорганізму. Результати оцінювали за зонами затримки росту культур навколо «колодязів».

Як тест-штами використовували еталонні штами із американської типової колекції культур мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 F-1, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus mirabilis* ATCC 034016, *Candida albicans* ATCC 885-653, а також клінічні штами *Klebsiella pneumoniae* 18141 та *Streptococcus mitis* 124. В експериментах використовували зависі однодобових культур мікроорганізмів, вирощених на щільних поживних середовищах — м'ясопептонному агарі (для бактерій) та агарі Сабуро (для *Candida albicans*).

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

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Дані стосовно порівняльної характеристики спектра і рівня мікробоцидної активності досліджуваних зразків стоматологічних гелів з НСЯ наведені в табл. 2. Отримані дані свідчать про наявність антимікробної активності настоїки софори відносно тест-мікроорганізмів *S.aureus*, *E.coli*, *B.subtilis*, *K.pneumoniae*, *Str.mitis*, *C.albicans*. Відносно *P.aeruginosa* зон затримки росту не спостерігалось.

Таблиця 2

*Порівняльна характеристика спектра і рівня мікробоцидної активності стоматологічних гелів з НСЯ, n=6*

№ зразка	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм						
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Streptococcus mitis</i> *	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653
1	11,3±0,7	11,5±0,5	—	—	12,3±0,3	14,0±0,5	—
2	12,0±0,6	13,2±0,5	12,0±0,4	—	13,0±0,3	14,0±0,3	11,8±0,6
3	15,7±0,3	16,8±0,3	13,7±0,4	—	16,7±0,7	16,5±0,5	12,0±0,6
4	14,3±0,3	16,7±0,3	14,0±0,3	—	16,7±0,3	12,5±0,2	12,0±0,6
5	13,7±0,2	—	13,7±0,3	—	14,0±0,3	13,0±0,1	—

\*Клінічні штами мікроорганізмів.

Примітка: «—» — відсутність зони затримки росту.

Доведено, що найменший вплив на мікроорганізми має зразок №1 із вмістом НСЯ 5 %, оскільки діаметр зони затримки росту мікроорганізмів для нього коливався в межах 11,3–11,5 мм (*S.aureus* ATCC 25923, *Str.mitis*) до 14,0 мм (*B.sub-*

tilis ATCC 6633). Підвищення концентрації НСЯ до 7,5 % (зразок № 2) веде до незначного збільшення протимікробної дії відносно культур *S.aureus* – 12,0 мм, *Str.mitis* – 13,2 мм та *K.pneumoniae* – 13,0 мм. Також з'являється активність до *E.coli* – 12,0 мм та *C.albicans* – 11,8 мм.

Аналізуючи результати антимікробної активності зразка № 3 до використаних тест-штамів, відмічаємо найвищу протимікробну дію стоматологічного гелю з вмістом НСЯ 10 %. Відносно *S.aureus*, *Str.mitis*, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *B.subtilis* активність була в 1,2–1,3 разу вище порівняно із зразками № 1 та № 2.

Подальше збільшення концентрації НСЯ до 12,5 % (зразок № 4) не приводило до підвищення бактерицидного ефекту.

Відомо, що за виникнення і розвиток запальних захворювань тканин пародонту відповідають нижче наведені мікроорганізми, що є анаеробами: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, рід *Bacteroides*, рід *Prevotella*, рід *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, рід *Actinomycetus*, *Veillonella parvula* [8, 9]. Тому нами також були проведені мікробіологічні дослідження залежності мікрообоцидної дії модельних гелів від концентрації НСЯ відносно анаеробних збудників стоматологічних захворювань. Отримані результати наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Антимікробна активність гелів із НСЯ щодо анаеробних збудників захворювань пародонту, n=6

Тест-штами	Вміст НСЯ, %			
	5	7,5	10	12,5
	Діаметр зони затримки росту тест-штамів, мм			
<i>Prevotella intermedia</i> *	11,0±0,5	11,8±0,4	13,0±0,3	13,2±0,4
<i>Porphyromonas gingivalis</i> *	11,5±0,3	12,0±0,5	14,5±0,3	14,3±0,6
<i>Bacteroides fragilis</i> *	11,0±0,3	11,3±0,3	12,8±0,5	12,5±0,6

\*Клінічні штами мікроорганізмів.

Обговорюючи дані експериментальних досліджень, відмічаємо, що настойка софори японської у концентрації 5 % та 7,5 % практично не чинить мікрообоцидної дії на жодного з дослідних анаеробних мікроорганізмів. Збільшення вмісту НСЯ до 10 % веде до появи зон затримки *Prevotella intermedia* (13,0 мм), *Porphyromonas gingivalis* (14,5 мм) та *Bacteroides fragilis* (12,8 мм). Подальше підвищення вмісту НСЯ не є доцільним, оскільки введення НСЯ в кількості 12,5 % не підвищує протимікробну дію зразка гелю.

Наступним кроком досліджень було визначення антимікробної активності стоматологічного гелю, виготовленого з введенням, крім 10 %

Таблиця 4

НСЯ, обраної концентрації ні-месуліду – 0,5 %. Як препарат порівняння застосовували гель «Камістад» (Stada, Німеччина), який є аналогом за призначенням та фармакологічною дією.

Результати досліджень наведені в таблиці 4. Відзначаємо, що розроблений гель за рівнем антимікробної активності не поступається препарату порівняння, виявляючи мікрообоцидну активність відносно *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *B. subtilis*, *P. mirabilis* та *C. albicans*.

Результати дослідження антимікробної активності стоматологічного гелю з НСЯ та німесулідом (n=6)

Тест-штами	Гель з НСЯ та німесулідом	Гель «Камістад»
	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм	
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	19,7±0,1	17,8±0,3
<i>Str. mitis</i> *	17,8±0,3	18,0±0,1
<i>E. coli</i> ATCC 25922	16,8±0,2	16,6±0,6
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	12,0±0,3	11,0±0,5
<i>K. pneumoniae</i> *	16,7±0,2	16,5±0,2
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	16,7±0,2	16,5±0,1
<i>P. mirabilis</i> ATCC 034016	12,0±0,4	11,5±0,1
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	17,0±0,2	16,0±0,3

\*Клінічні штами мікроорганізмів.

## Висновки

1. Мікробіологічними дослідженнями доведена перспективність застосування настоїки софори японської як біологічно активної субстанції при створенні м'якого лікарського засобу.
2. При розробці складу стоматологічного гелю мікробіологічним скринінгом обґрунтована оптимальна концентрація НСЯ – 10 % відносно аеробних та анаеробних тест-штамів мікроорганізмів, які є збудниками запальних захворювань пародонту та слизової оболонки ротової порожнини.
3. При порівнянні характеристики антимікробної активності стоматологічного гелю з НСЯ та німесулідом з аналогом за фармакологічною дією гелем «Камістад» визначено рівноцінну мікроцидну активність розробленого лікарського препарату.

1. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2007. – 2270 с.
2. Оверман П.Р. // Стоматолог. – 2001. – № 3. – С. 47–50.
3. Рациональная фармакотерапия в стоматологии / Под ред. Г.М.Барера, Е.В.Зорен. – М.: Литтера, 2006. – 562 с.
4. Ролік С.М., Штриголь С.Ю., Пімінов О.Ф. // Запорожский мед. журн. – 2007. – № 5(44). – С. 123–127.
5. Хельвич Е., Клиmek Й., Аттін Т. Терапевтическая стоматология: Пер. с нем. / Под ред. проф. А.М.Політун, проф. Н.И.Смоляр. – Львов: Гал Дент, 1999. – 409 с.
6. Carbopol Resins: Handbook. – Cleveland: BF Goodrich Company, 1991. – 15 p.
7. Haffajee A.D., Socransky S.S. – Periodontol 2000. – 1994. – № 5. – P. 78–111.
8. Mitchell D., Mitchell L. Oxford handbook of clinical dentistry. – Oxford University Press, 1999. – 804 p.
9. Moore W.E.C., Moore L.V.H. // Periodontol 2000. – 1994. – Vol. 5. – P. 66–77.
10. Williams D.M., Hughes F.J., Odell E.W. et al. Pathology of Periodontal Disease. – Oxford University Press, 1992. – 218 p.

Надійшла до редакції 08.12.2008.

*С.Н.Ролик, А.Ф.Пимінов, Л.І.Шульга, Е.А.Шакун*

## ОБОСНОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НАСТОЙКИ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ В СОСТАВЕ МЯГКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Ключевые слова:** мягкие лекарственные средства, стоматология, настойка софоры японской, нимесулид

При разработке состава мягкого лекарственного средства в форме геля для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта установлена оптимальная концентрация настойки софоры японской, равная 10 %. Изучение antimикробной активности разработанного стоматологического геля в сравнении с препаратом «Камистад» доказало равнозначенную мікроцидну активність нового лекарственного средства.

*S.N.Rolik, A.F.Piminov, L.I.Schulga, E.A.Schakun*

## TINCTURE OF SCHOLAR-TREE (SOPHORA JAPONICA L.) FOR PHARMACOTHERAPY OF STOMATOLOGYCAL DISEASES

**Key words:** soft medications, stomatology, tincture of scholar-tree (*Sophora japonica*), nimesulid

## S U M M A R Y

At development of composition soft medication in form gel for treatment inflammatory diseases of parodont and mucous membrane of cavity mouth the optimum concentration of tincture scholar-tree, equal 10 %. Study antimicrobial activity of the developed stomatological gel by preparats of comparison «Kamistad» proved equivalent microbocyd activity of new medicine.

