

УДК 615.46:616.31

А.С. КАРАКУШИКОВА, Г.О. УСТЕНОВА, Г.С. СТАБАЕВА, Г.М. ПИЧХАДЗЕ,
К.К. КОЖАНОВА, Г.М. САЯКОВА, А. НУРМУХАМБЕТОВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Наиболее перспективными вспомогательными веществами являются коллаген и гиалуроновая кислота, которые отличаются пролонгированным действием, регенеративными свойствами, индифферентностью и широко используются в фармацевтической технологии, в частности для создания мягких лекарственных форм-гелей. В настоящее время проводится оценка качества гелей согласно проектам Временных аналитических нормативных документов и Государственной Фармакопеи Республики Казахстан.

Исследование стабильности гелей будет проводиться методом долгосрочных испытаний, так как они содержат термолабильные субстанции природного происхождения. Таким образом, проведена фармацевтическая разработка гелей на основе коллагена и гиалуроновой кислоты для применения в терапевтической и хирургической стоматологии. Исследования по контролю качества, определению условий и сроков хранения, доклинические испытания продолжаются.

Ключевые слова: коллаген, гиалуроновая кислота, углекислотный экстракт, полученный методом сверхкритической углекислотной экстракции, мягкие лекарственные формы – гели, стандартизация и определение стабильности гелей, терапевтическая и хирургическая стоматология.

В связи с широким распространением таких заболеваний, как пародонтит, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки полости рта, альвеолит, серьезной проблемой остается выбор оптимальной тактики лечения и эффективных средств.

Гели позволяют направленно обеспечить большую концентрацию лекарственных веществ непосредственно в очаге поражения, обладают оптимальными реологическими свойствами, обеспечивают наиболее полное и быстрое высвобождение основных действующих веществ.

Для применения геля в терапевтической стоматологии использовали в качестве действующего вещества углекислотный экстракт верблюжьей колючки, полученный в сверхкритических условиях, для применения геля в хирургической стоматологии – действующими веществами являлись антибиотики (метронидазол, цефуросим). Для создания гелей использовали различные вспомогательные вещества, такие как желатино-глицериновые, коллагеновые, полиэтиленоксидные и другие основы, обладающие набухающей способностью. В состав основ обычно вводят стабилизаторы и консерванты для обеспечения их стабильности, а также в случае разработки гелей для применения в стоматологической практике – корректирующие вещества [1].

Наиболее перспективными вспомогательными веществами являются коллаген и гиалуроновая кислота,

которые отличаются пролонгированным действием, регенеративными свойствами, индифферентностью и широко используются в фармацевтической технологии, в частности для создания мягких лекарственных форм [2].

Формообразующая способность коллагена многогранна. В виде растворов он может быть основой мазей, линиментов, пролонгатором жидких лекарственных форм (капли, инъекционные растворы), загустителем и т.д. При сушке растворов на воздухе образуются прозрачные пленки, которые используются как самостоятельная лекарственная форма. После замораживания и лиофильной сушки растворов получают высокопористые структуры (губки), плотность которых зависит от исходной концентрации коллагена и других ингредиентов. При распылительной сушке растворов или диспергирования сухих пленок, губок и других продуктов получают порошки, которые могут использоваться как самостоятельные лекарственные формы и как вспомогательные вещества при изготовлении других лекарственных форм.

Гиалуроновая кислота также широко применяется в фармацевтической и косметологической промышленности.

Гиалуроновая кислота осуществляет транспортную функцию – полимерную сеть, которую гиалуроновая кислота образует на поверхности кожи, позволяет биологически активным веществам, входящим в состав косметических средств, дольше на ней задерживаться,

Таблица 1 – Препараты на основе коллагена и области применения их в медицине

Лекарственная форма, изделие	Область применения
Пленка, мембрана	Раневые покрытия, глазные пленки, заменители роговицы, мембраны оксигенаторов, повязки при анастомозах, аневризмах
Губка	Раневые покрытия, гемостатические средства, тампоны, вагинальные контрацептивы, заменители кости
Порошок	Гемостатическое средство, вспомогательное вещество в лекарственных формах
Мазь, линимент	Дерматология, стоматология, хирургия
Раствор	Пролонгатор и растворитель лекарственных веществ
Нити, волокна	Шовный материал, изготовление протезов, нетканых материалов для закрытия ран, гемостатических средств
Трубки	Протезы сосудов и других полых органов

Таблица 2 – **Модели геля с растительным экстрактом**

Ингредиенты	Модели				
	1	2	3	4	5
СО ₂ -экстракт верблюжьей колючки	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Коллаген	5,0	10,0	10,0	15,0	-
Гиалуроновая кислота	0,02	0,02	0,02	-	-
Желатин	-	-	-	-	10,0
Натрия лаурилсульфат	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Глицерин	26,1	20,0	26,1	-	23,3
Полиэтиленгликоль-200	-	-	-	20,0	-
Эвкалиптовое масло	0,3	0,2	0,3	-	0,3
Мятное масло	-	-	-	0,2	-
Очищенная вода	67,88	69,08	62,88	64,1	65,7
Общая масса	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

что повышает вероятность того, что они проникнут в эпидермис.

Гиалуроновая кислота обладает большой водоудерживающей способностью – одна молекула гиалуроновой кислоты связывает до 5000 молекул воды. Поглощенная вода удерживается внутри в виде геля и не испаряется даже при понижении влажности окружающего воздуха.

Нами разработано несколько моделей геля с использованием различных вспомогательных веществ.

Наиболее оптимальной моделью геля оказалась модель №2, которая по своей консистенции удобна для помещения в пародонтальный карман и более длительного воздействия на очаг поражения. Другие составы не подходили по своей консистенции, так как были разжиженными или густыми, что было неудобно с точки зрения применения, а также отличались тем, что система подверглась расслоению и теряла свои структурно-механические свойства [3].

Технологический процесс получения геля состоял из нескольких стадий. На стадии вспомогательных работ проводилась подготовка вспомогательных и лекарственных веществ, материалов. На первой стадии проводилось получение гелевой основы. Далее проводили смешивание компонентов основы следующего состава: костного коллагена, гиалуроновой кислоты, глицерина, воды очищенной. Затем в гелевую основу добавлялся стабилизатор – натрия лаурилсульфат.

На следующей стадии получали гель. Для этого вначале экстракт верблюжьей колючки растворяли в воде. Затем водный раствор экстракта добавили к основе при предварительном максимальном диспергировании его до молекулярного состояния, которое осуществлялось при постоянном перемешивании до образования стабильной системы. Затем добавляли эвкалиптовое масло.

Далее осуществлялась гомогенизация геля до получения однородной массы. Готовую однородную массу подвергали оценке качества. При этом определяли такие параметры, как описание, идентификация, однородность, pH (водной вытяжки), масса содержимого упаковки, количественное определение, упаковка, маркировка.

На заключительной стадии производилась фасовка геля во флаконы из стекломассы оранжевого стекла вместимостью 50 г с винтовой горловиной, а также упаковка, маркировка его в коробки в соответствии с предъявляемыми требованиями нормативной документации (НД). На этикетке указывались: страна-изготовитель, фирма-изготовитель, его товарный знак, название препарата на государственном, русском и латинском

языках, масса содержимого в граммах, регистрационный номер, номер серии, условия и срок хранения.

Гель представляет собой однородную массу белого цвета со слабым характерным запахом. Гель с антибиотиками получен аналогичным образом, количество метронидазола составляет 0,1 г, количество цефуроксима 0,15 г, раствора лидокаина 2 мл на 100 г геля. В гелевой основе глицерин заменен на полиэтиленгликоль-200 ввиду использования геля в хирургической практике, так как полиэтиленгликоль адсорбирует гнойное содержимое и способствует процессу заживления ран.

В настоящее время проводится оценка качества гелей согласно проектам Временных аналитических нормативных документов. Все перечисленные показатели определялись в соответствии с методиками, включенными в

Государственную Фармакопею Республики Казахстан.

Исследование стабильности гелей будет проводиться методом долгосрочных испытаний, так как они содержат термолабильные субстанции природного происхождения. Условия проведения долгосрочных испытаний максимально приближены к предполагаемым условиям хранения лекарственного средства: температура хранения (не выше 15±2°C), относительная влажность (60±5%). Периодичность контроля образцов составит: 0, 3, 6, 9, 12 месяцев, что позволит подтвердить устойчивость активных компонентов в течение указанного времени.

По литературным данным имеются сведения о применении экстрактов, полученных традиционными методами, – спиртовой экстракцией и др. из верблюжьей колючки. Так, установлена их безопасность и противовоспалительная, ранозаживляющая активность [4].

Таким образом, проведена фармацевтическая разработка гелей на основе коллагена и гиалуроновой кислоты для применения в терапевтической и хирургической стоматологии. Исследования по контролю качества, определению условий и сроков хранения, доклинические испытания продолжаются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Семкина О.А., Джавахян М.А., Левчук Т.А., Гагулашвили Л.И., Охотникова В.Ф. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов). Химико-фармацевтический журнал – 2006, – Т.39, №9. – С. 45-48
- 2 Володина Д.Н. и др. Морфологическое исследование биосовместимости материала для замещения костных дефектов челюстных костей на основе костного коллагена, насыщенного культивированными глюкозаминогликанами. Стоматология. – 2008. – Т.87, №3. – С. 9-2
- 3 Панина Т.П., Истранов Л.П., Прокопишин В.И. Исследование реологических свойств коллагеновых мазевых основ // В кн.: «Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов». – Алматы: Фылым, 2004. – С. 26-29
- 4 Зазулевская Л.Я., Токтабаева А.К., Бурашева Г.Ш. и др. Исследования алхидиновое геля при лечении заболеваний пародонта // Фармацевтический бюллетень. – 2000. – №3. – С. 21-23.

Т У Ж Ы Р Ы М

**А.С. КАРАКУШИКОВА, Г.О. УСТЕНОВА,
Г.С. СТАБАЕВА, Г.М. ПИЧХАДЗЕ,
К.К. КОЖАНОВА, Г.М. САЯКОВА,
А. НУРМУХАМБЕТОВА**

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ.

СТОМАТОЛОГИЯЛЫҚ ПРАКТИКАДА ҚОЛДАНУҒА АРНАЛҒАН КОЛЛАГЕН ЖӘНЕ ГИАЛУРОН ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ НЕГІЗІНДЕ ЖАСАЛҒАН ГЕЛДІ ЖАСАУ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ

Әсерінің ұзақтығымен, регенеративтік қасиетімен, индифференттілігімен және фармацевтикалық технологияда, оның ішінде жұмсақ дәрілік қалыптарды – гелдерді өндіру мақсатында кең қолданылуымен ерекшеленетін коллаген және гиалурон қышқылы перспективалы көмекші зат болып саналады. Қазіргі таңда гелдердің сапасы Уақытша аналитикалық нормативтік құжат, Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясы негізінде бақыланады. Гельдердің тұрақтылығы құрамында табиғи термалабильді заттардың болуына байланысты ұзақ мерзімді сынау әдісімен зерттеледі.

Қорыта айтқанда, терапевтикалық және хирургиялық стоматологияда қолдануға арналған коллаген және гиалурон қышқылының негізінде жасалған гелдің фармацевтикалық негіздемесі жасалды. Гелдің сапа бағасын, тұрақтылығын бақылау және клиникаға дейінгі зерттеулері жалғасуда.

SUMMARY

A.S. KARAKUSHIKOVA, G.O. USTENOVA,
G.S. STABAYEVA, G.M. PICHKHADZE,
K.K. KOZHANOVA, G.M. SAYAKOVA,
A. NURMUHANBETOVA

Kazakh National Medical University
of the name S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

DEVELOPMENT AND STUDY OF GELS BASED ON COLLAGEN AND HYALURONIC ACID TO APPLY IN DENTAL PRACTICE

The most promising excipients are collagen and hyaluronic acid, which differ with long acting, recovery properties, indifference and widely used in pharmaceutical technology, in particular for production of semisolids – gels. Currently the quality of gels is evaluated according to drafts of Tentative Analytical Normative Documents, State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. A stability study of gels will be conducted with method of longtime trials, as they contain naturally occurring thermolabile substances. Therefore, we made pharmaceutical development of gels based on collagen and hyaluronic acid for application in Therapeutic Dentistry and oral surgery. Study of quality control, storage conditions and shelf-life, pre-clinical trials run on.

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

УДК 616.5-616.08-611.781-641.18

А.А. ТОЛЫБЕКОВА

Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы

РОЛЬ ВИТАМИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВОЛОС

С целью изучения эффективности комплексного лечения заболеваний волос с включением поливитаминного препарата Неуробекс Нео и мезотерапевтического введения поливитаминных препаратов было проведено клиническое наблюдение 20 пациентов с заболеваниями волос. В результате исследования установлена эффективность комплекса Неуробекс Нео+ Fvitamin complex в решении проблем себорейного дерматита – 80% клиническое выздоровление; комплекса Неуробекс Нео+ Fhair complex в решении проблем алопеции – 70% клиническое выздоровление.

Ключевые слова: трихология, заболевания волос, себорейный дерматит, контактный дерматит, алопеция, поливитамины, мезотерапия.

Несмотря на достигнутые успехи в современной трихологии, терапия заболеваний волос остается актуальной проблемой, и поиск новых возможностей в этом направлении необходим, так как в последнее время значительно увеличилось число пациентов, отмечающие высыпания на коже волосистой части головы или выпадение волос. Актуальность проблемы определяется также тем, что в большинстве случаев патология волос развивается без системных проявлений и выявить истинную причину заболевания удается редко [1, 2, 3]. Чаще всего, это лица, страдающие себорейным дерматитом, контактным дерматитом, алопецией [4]. Себорейный дерматит – заболевание, которое характеризуется хроническим рецидивирующим течением и связано с количественным, а главное, качественным изменением кожного сала, особенно изменение соотношения сквалена к триглицеридам. Клинически и экспериментально доказано, что ведущая этиологическая роль в развитии себореи принадлежит изменению Рн кожи и переходу сапрофитов *malassezia* в патогенную форму, а также провоцирующая роль многочисленных неблагоприятных факторов [5, 6]. Клинически себорейный дерматит кожи волосистой части головы проявляется эритемой, шелушением, зудом. Кроме того, при себорейном дерматите роговые

чешуйки скапливаются в устье волосяного фолликула, развиваются дистрофические изменения, преобладают диспластические и телогеновые волосы [7].

Контактный дерматит чаще всего развивается после применения косметических шампуней и характеризуется появлением эритемы и зуда.

Диффузная алопеция проявляется равномерным выпадением волос на коже волосистой части головы и развивается в результате нарушения цикла развития волос. Под воздействием неблагоприятных факторов – анемия, несбалансированное питание, стрессы, инфекционные заболевания, гормональные нарушения, гиповитаминозы, прием некоторых лекарственных препаратов большая часть волос досрочно переходит в фазу телогена и перестает производить волосы [1, 8]. В результате данных изменений развивается телогеновое выпадение волос. Следует отметить, что вопросы дифференциальной диагностики телогенового выпадения волос, аутоиммунными и андрогензависимыми формами алопеции остаются актуальными, так как они характеризуются диффузным выпадением волос, прогрессирующим истончением волос, потерей пигмента, наличием трихоскопических и патоморфологических изменений [1].

Цель исследования – изучение эффективности