

УДК 615.242-615.015.5

Оценка безопасности применения новой фармацевтической композиции в мягкой лекарственной форме, содержащей антисептик хлоргексидин в комбинации с растительным иммуномодулятором эхинацеей, в эксперименте

Руманова А. И., Брагин А. В., Нагаева М. О.

ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия

Резюме

В статье представлены данные о новой фармацевтической композиции, разработанной Институтом органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения РАН, которая включает в себя хлоргексидин и эхинацею, в мягкой лекарственной форме на основе кремний-органического глицерогидрогеля «Силативит». Целью данного исследования являлась оценка безопасности применения новой фармацевтической композиции. Исследование проведено на белых мышах (массой 18-22 г), белых крысах популяционной линии Wistar (массой 200-260 г) одной возрастной группы и кроликах обоего пола (массой 2800 г). Во время определения острой токсичности летальных исходов экспериментальных животных зарегистрировано не было. При нанесенных аппликациях композиции в течение 28 дней местно-раздражающее действие и сенсбилизация у кроликов не проявились, вследствие чего можно сделать заключение о безопасности применения изучаемой новой фармацевтической композиции.

Ключевые слова: заболевания пародонта, фармакологическая композиция, кремнийорганический глицерогидрогель, иммуномодуляторы, эхинацея.

Адрес для переписки:

Руманова Анна Ивановна
ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России
625023 г. Тюмень, ул. Одесская, 54
Тел. 8 (909) 188-55-08
E-mail: annarumanova@mail.ru

Correspondence address:

Rumanova Anna Ivanovna
Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia
625023, Tyumen, Odesskaya Str., 54
Phone: 8 (909) 188-55-08
E-mail: annarumanova@mail.ru

Образец цитирования:

Руманова А. И., Брагин А. В., Нагаева М. О.
«Оценка безопасности применения новой фармацевтической композиции в мягкой лекарственной форме, содержащей антисептик хлоргексидин в комбинации с растительным иммуномодулятором эхинацеей, в эксперименте».
Проблемы стоматологии, 2016, Т. 12, № 4. С. 55-59.
doi: 10.18481/2077-7566-2016-12-2-55-59
© Руманова А. И. и соавт., 2016

For citation:

Rumanova A. I., Bragin A. V., Nagaeva M. O.
«Assessing the safety of a new semi-solid form pharmaceutical composition comprising hlorgeksidin antiseptics in combination with an immunomodulator Echinacea plant in the experiment».
The actual problems in dentistry,
2016. Vol. 12, № 2, pp. 55-59.
DOI: 10.18481/2077-7566-2016-12-2-55-59

Assessing the safety of a new semi-solid form pharmaceutical composition comprising hlorgeksidin antiseptics in combination with an immunomodulator Echinacea plant in the experiment

Rumanova A. I., Bragin A. V., Nagaeva M. O.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

The summary

The article presents data on a new pharmaceutical composition developed by the Institute of Organic Synthesis named after I. Postovsky of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. The composition contains chlorhexidine and semi-solid form echinacea, on the basis of silicone glycerol hydrogel «Silativit». The objective of this study was to assess safety of the new pharmaceutical composition. The study was conducted on white mice (weighing 18-22 g), the population of white rats of Wistar line (weighing 200-260 g), one age group and rabbits of both sexes (weight 2800 g). When determining the acute toxicity there had been no experimental animals deaths recorded the rabbits didn't appear to have any local irritation or sensibilization within 28 days of the composition application, therefore one can conclude the new pharmaceutical composition to be safe.

Key words: *periodontal disease, pharmaceutical composition, silicone glycerol hydrogel, preclinical studies, experimental animals.*

Введение

Изучение заболеваний пародонта является очень актуальным вопросом современной стоматологии, и связано это, прежде всего, с высокой распространенностью патологии во многих странах мира, в том числе и в нашей стране [2]. В настоящее время принято считать этиологию воспалительных заболеваний пародонта многофакторной, где немаловажная роль отводится общим факторам резистентности организма и местным защитным факторам в процессе формирования воспалительно-деструктивных изменений в пародонте. Таким образом, только комплексное лечение с учетом индивидуальных особенностей может гарантировать положительную динамику заболевания [1, 3, 5]. На фармацевтическом рынке представлено значительное количество препаратов, используемых для местного лечения воспалительных заболеваний пародонта. Однако малое число из них являются комбинированными, кроме того, наличие побочных эффектов, аллергических реакций и явление устойчивости микрофлоры пародонтальных карманов к антибактериальным средствам

обуславливают важность поиска новых средств лечения. В связи с этим особый интерес представляют фармакологические композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит» [4, 6].

На кафедре фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «УГМУ» Минздрава РФ совместно с Институтом органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения РАН под руководством д. х. н., профессора Т. Г. Хониной создана экспериментальная композиция в виде мягкой лекарственной формы, включающей хлоргексидин и эхинацею в качестве активных лекарственных веществ и кремнийорганический глицерогидрогель «Силативит» – в качестве основы (заявка на патент № 2015150607). Задачей данного исследования являлась оценка острой, хронической токсичности и безопасности новой фармацевтической композиции. Исследование острой и хронической токсичности чрезвычайно важный вопрос, требующий к себе большого внимания. Любая новая комбинация препаратов, по отдельности исследованных и надежных, при использовании друг с другом может дать неожиданный результат.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено на кафедре фармакологии УГМУ под руководством профессора, д. м. н. Л. П. Ларионова. В эксперименте исследовали влияние новой фармакологической композиции на животных: кроликах, белых мышах (массой 18-22 г) и белых крысах популяционной линии Wistar, обоего пола, одной возрастной группы. Основной композиции являлся кремнийорганический глицерогидрогель состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$, в качестве активных компонентов добавлены эхинацеи травы экстракт сухой 4% и хлоргексидина биглюконат 0,05%. Доклинические исследования проведены согласно требованиям Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств (М.: 2005; 2013 гг.): Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств»; «Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств», часть 1, 3 (Официальное издание Фармакологического комитета, М., 1985; «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)»; «Правила лабораторной практики»; Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н (г. Москва).

Исследование острой токсичности. Определение показателей острой токсичности включало эксперименты на грызунах (мышах, крысах). Экспериментальную композицию вводили внутривентриально через зонд, а также внутрибрюшинно через инъекционную прикладывающуюся к шприцу иглу в виде 50% суспензии. Данная концентрация суспензии свободно проходит через зонд диаметром 2 мм и иглу для внутримышечных инъекций. Объем суспензии для мышей в желудок и внутрибрюшинно от 0,2 до 0,5 мл; для крыс с учетом возраста, массы тела и объема желудковопытных животных для среднего возраста крыс 2-2,5 мес. (180-210 г) объем составлял от 2 до 4 мл 50% суспензии на особь.

Для исследования каждой дозы средства использовали группы по 10 животных обоего пола. После введения испытуемой композиции наблюдение за состоянием и поведением

животных в 1-е сутки осуществляли через каждый час, а в последующие 14 дней – один раз в сутки.

В течение всего периода наблюдения основными критериями учета в поведении животных служили: общее состояние, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, координация движений, тонус скелетных мышц, окраска слизистых оболочек.

Конъюнктивальная проба. Для изучения местно-раздражающего действия на конъюнктиву глаз использовали 6 кроликов – самцов породы Шиншилла средней массой 2,8-3,6 кг. Фармакологическую композицию использовали в виде 10% и 50% суспензии, приготовленной на воде для инъекций. В конъюнктивальный мешок глаза кролика в объеме 0,1 мл суспензию вносили 2 раза с интервалом 30 секунд. Степень местно-раздражающего действия изучаемого средства (средние данные 10 исследований) оценивали по четырехбалльной шкале через 1, 10, 20, 60 мин, 3 ч и 24 ч после их внесения в конъюнктивальный мешок глаза кролика. 0 баллов – полное отсутствие проявлений раздражающего действия, 1 балл – слабо выраженная инъекция сосудов конъюнктивы и увеличение капилляров склеры, 2 балла – начальные признаки воспалительной реакции конъюнктивы, сильное покраснение, слезотечение и выделение секрета, 3 балла – сильно выраженные воспалительные явления и повреждение поверхностных клеточных слоев роговицы при отсутствии необратимых изменений, 4 балла – хемоз, резко выраженное раздражение и воспалительная реакция с образованием пустул, возникновением необратимых изменений в виде рубцов, помутнение роговицы, слепота.

Исследование местно-раздражающего и сенсибилизирующего действия. Данный эксперимент проводили на 8 кроликах породы Шиншилла обоего пола по четыре особи в каждой группе. Перед началом работы с кроликов были выбриты два поля правого и левого боков площадью 4×4 см для нанесения экспериментальной композиции. Суть заключалась в регулярном нанесении композиции на поверхность кожи на правый бок. Левый же задействовался только на 3-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки. Это проводилось для сравнения действия препарата при регулярном и периодическом использовании,

развития явлений сенсibiliзации, гиперемии.

Результаты

Результаты исследования острой токсичности испытуемого средства максимальной дозы представлены в таблице 1.

Представленный в таблице материал свидетельствует об отсутствии острой токсичности, так как при введении испытуемой композиции в желудок и внутривнутрибрюшинно двум видам экспериментальных животных нам не удалось зарегистрировать летальных исходов при указанных максимальных вводимых объемах. Это позволило перейти к оценке хронической токсичности и безопасности применения испытуемой фармацевтической композиции.

Конъюнктивальная проба. Результаты исследования склеры, конъюнктивы, слезного протока изменений не выявили. При однократном первоначальном внесении суспензии зарегистрировано проявление моргания век, которое через 10-20 секунд прекращалось (табл. 2).

После нанесения композиции в конъюнктивальный мешок полнокровие сосудов сохраняется не более 30 минут, слизистая глаза кролика на фоне 10% концентрации суспензии не обладает раздражающим действием на слизистую оболочку глаза кролика.

Исследование местно-раздражающего и сенсibiliзирующего действия. На протяжении всего периода наблюдения за лабораторными животными изменений участков кожи, где была выполнена аппликация композиции, выявлено не было. Степень местного раздражающего действия, определенная в соответствии с 11 классами, была равна 0.

Литература

1. Бутюгин И. А., Долгушин И. И., Ронь Г. И. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 05 (119). – С. 37.
2. Кузьмина Э. М.. Стоматологическая заболеваемость населения России // М. – 2009. – С. 68.
3. Лукиных Л. М., Круглова Н. В. Хронический генерализованный пародонтит: Современные методы лечения и профилактики // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 142.

Таблица 1

Показатели острой токсичности

| Животные Пути введения | Количество | | Погибло | | Живые | | LD 50 |
|------------------------------|------------|----|---------|---|-------|----|-----------|
| | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | |
| Острая токсичность для мышей | | | | | | | |
| Внутрижелудочное | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 | Не опред. |
| Внутрибрюшинное | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 | Не опред. |
| Острая токсичность для крыс | | | | | | | |
| Внутрижелудочное | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 | Не опред. |
| Внутрибрюшинное | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 | Не опред. |

Таблица 2

Местно-раздражающее влияние сравниваемых препаратов

| Время | Контроль | Композиция 10% | Композиция 50% |
|--------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1 мин | 0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 | 1-1-1-1-1-1-1-1-1-1 | 1-1-1-1-1-1-1-1-1-1 |
| 20 мин | 0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 | 1-1-1-1-1-1-0-1-0-1 | 1-1-0-1-1-1-1-1-0-1 |
| 60 мин | 0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 | 0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 | 0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 |
| 3 ч | 0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 | 0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 | 0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 |
| 24 ч | 0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 | 0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 | 0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 |

Выводы и рекомендации

Новая исследуемая фармацевтическая композиция в виде мягкой лекарственной формы на основе кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит», содержащая в своем составе эхинацею и хлоргексидин, не обладает острой токсичностью, так как нам не удалось зарегистрировать летальных исходов среди опытных животных при указанных максимальных вводимых объемах, отсутствуют отрицательные проявления после курса аппликаций и введения в конъюнктивальный мешок у кроликов. Следовательно, можно сделать вывод о безопасности новой фармацевтической композиции. В дальнейшем данную фармацевтическую композицию планируется использовать для лечения воспалительных заболеваний пародонта.

4. Светлакова Е. Н., Мандра Ю. В., Ларионов Л. П. Изучение воздействия новой фармакологической композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля на экспериментальных животных // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 2. – С. 34-35.
5. Чекина А. В., Путалова И. Н., Нагаева М. О., Веткова К. В., Борисенко М. А. Регионарная лимфотропная антибиотикотерапия в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т. 15. № 1 (77). – С. 44-46.
6. Khonina T.G. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates/T. G. Khonina, A. P. Safronov, E. V. Shadrina, M. V. Ivanenko, A. I. Suvorova, O. N. Chupakhin // Journal of Colloid and Interface Science. – 2012. – 365. – 81-89 p.

References

1. Butyugin I.A., Dolgushin I.I., Ron G.I. Clinical and immunological characteristics of patients with chronic periodontitis genralizovannym. // Ural medical journal. – 2014. – №05 (119). – 37 p.
2. Kuzmina E. M.. Dental incidence of Russia»s population. // MA. – 2009. – 68 p.
3. Lukinykh L. M., Kruglov N. V. Chronic periodontitis: Modern methods of treatment and prevention // Modern medical technology. – 2011. – 2. – 142 p.
4. Svetlakova E. N., Mandra Y. V., Larionov L. P. Studying the effects of new pharmaceutical compositions based on organosilicon glitserogidrogelya experimental animals // Dental Problems. – 2012. – №2. – 34-35 p.
5. Chekina A. V., Putalova I. N., Nagaeva M. O., Vetkova K. V., Borisenko M.A. Regional lymphotropic antibiotic therapy in treatment of chronic generalized periodontitis // Medical science and education of the Urals. – 2014. – Т. 15. № 1 (77). –44-46 p.
6. Khonina T.G. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates/T. G. Khonina, A. P. Safronov, E. V. Shadrina, M. V. Ivanenko, A. I. Suvorova, O. N. Chupakhin // Journal of Colloid and Interface Science. – 2012. –365. – 81-89 p.

Авторы:

Руманова А. И., аспирант кафедры ортопедической и хирургической стоматологии ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тюмень)

Брагин А. В., д. м. н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической и хирургической стоматологии ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тюмень)

Нагаева М. О., к. м. н., заведующая кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тюмень)

Authors:

Rumanova A. I., postgraduate student of the Department of Orthopedic and Surgical Dentistry of the Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tyumen)

Bragin A. V., MDDr, Professor, Head of the Department of Orthopedic and Surgical Dentistry of the Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tyumen)

Nagaeva M. O., MD, Head of the Department of Therapeutic Dentistry of the Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tyumen)

Поступила 02.05.16

Принята к печати 18.05.16

Received 02.05.16

Accepted 18.06.16

Искусство создания красивой улыбки



Добро пожаловать в галерею GC G-ænial – эстетичные решения для любых показаний... с нужными Вам рабочими свойствами

G-ænial от GC

95th
ANNIVERSARY



Компания GC уделяет много внимания вопросу индивидуальности. Мы понимаем, что не существует одинаковых пациентов – а значит, не существует и одинаковых реставрационных решений. Мы также понимаем, что у каждого стоматолога всегда будут свои предпочтения, будь то в вопросах выбора техники нанесения материала или выбора идеального реставрационного композита.

Дабы удовлетворить все предпочтения, компания GC представляет линейку композитов, рабочие свойства которых варьируются от высокоплотных с пакуемой вязкостью до текучих и инъектируемых. Каждый композит производства GC обладает высокими эстетическими качествами, которые позволяют стоматологам легко и эффективно создавать «невидимые» реставрации. Все композиты обладают великолепными физическими свойствами и отличной полируемостью, гарантируют прочность, долговечность и эстетичность выполняемых реставраций. Кроме того, каждый из материалов является как инновационным, так и высококачественным – данные требования являются ключевыми для всей продукции компании GC.

www.gceurope.com

Официальный импортер и дистрибьютор продукции Джи Си в России:
Стоматологический центр «Крафтвэй Фарма»



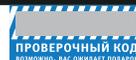
Тел.: 8-800-100-100-9
(бесплатные звонки из любого региона)
Москва, 3-я Мытищинская ул., 16.
www.kraftwaydental.ru (495) 232-69-33

GC EUROPE N.V.
GCEEO
Tel. +385.1.46.78.474
info@eoo.gceurope.com
russia@eoo.gceurope.com
www.eoo.gceurope.com

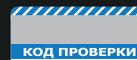
Защищено от подделывания программой «Проверка подлинности товара»



• На сайте: www.kraftwaydental.ru
• Или по телефону: 8-800-100-100-9



1234567



www.kraftwaydental.ru

Обращайте внимание на наличие стикера на упаковке!
www.kraftwaydental.ru