

Sarkisyan N.G. – Doctor of Science (Medicine), Professor.

УДК: 616.314.163-08:620.3

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОММЕРЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ГИДРОКСОКУПРАТА КАЛЬЦИЯ

Александра Романовна Бессуднова¹, Алиса Владимировна Блинова¹, Георгий Александрович Фролов², Виталий Анатольевич Румянцев¹

¹ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России, Тверь, Россия

² НИТУ «МИСиС» Министерства науки и высшего образования России, Москва, Россия

blinova-alisa@mail.ru

Аннотация

Введение. Гидроксокупрат кальция – перспективный противомикробный агент, применяемый в терапевтической стоматологии и пародонтологии. Долгое время лицензию на производство препаратов гидроксокупрата кальция имела немецкая фирма «Humanchemie GmbH». С 2017 года регистрационное удостоверение на производство препаратов гидроксокупрата кальция имеет АО «ВладМиВа» (Россия). **Цель исследования** – провести сравнительное электронно-микроскопическое исследование двух препаратов гидроксокупрата кальция, зарубежного и отечественного производства. **Материалы и методы.** Изучали коммерческие препараты «Купрал»[®] (Humanchemie GmbH, Германия) и «Купродент»[®] («Владмива», Россия). Проводили просвечивающую электронную микроскопию с помощью микроскопа «LEO 912 ABOMEGA» (KarlZeiss) с энергетическим фильтром и системой Келлера. Для исследования химического элементного состава препаратов применяли рентгеновский аналитический микрозонд – микроскоп «РАМ 30-μ». **Результаты.** В препарате «Купродент» частицы представлены кристаллическими пластинами размером от $2,2 \pm 0,6$ мкм до $21 \pm 3,4$ мкм, в то время как в суспензии «Купрала» основное количество частиц имеет размеры в среднем $287 \pm 23,4$ нм ($p < 0,05$). Кроме того, в составе пасты «Купродент» обнаружилось включения сопутствующих элементов: магния и кремния. **Дискуссия.** Для повышения терапевтических свойств препарата «Купродент» и адекватного импортозамещения необходимо обратить внимание на качество исходного сырья, а также внедрять в процесс производства технологии, обеспечивающие дополнительное диспергирование препарата. **Заключение.** Препарат «Купрал» (Humanchemie GmbH, Германия) продемонстрировал более выигрышные электронно-микроскопические свойства по сравнению с препаратом «Купродент» («Владмива», Россия).

Ключевые слова: гидроксокупрат кальция, нанотехнологии, эндодонтия, пародонтология, дентинные трубочки, микробная биоплёнка

COMPARATIVE ANALYSIS OF COMMERCIAL SAMPLES OF CALCIUM HYDROXOCUPRATE

Alexandra R. Bessudnova¹, Alisa V. Blinova¹, Georgii A. Frolov², Vitalii A. Rummyantsev¹

¹Tver State Medical University, Tver, Russia

² The National University of Science and Technology "MISiS", Moscow, Russia

blinova-alisa@mail.ru

Abstract

Introduction. Calcium hydroxocuprate is a promising antimicrobial agent used in therapeutic dentistry and periodontics. For a long time, the German company "Humanchemie GmbH" had a license for the production of calcium hydroxocuprate preparations. Since 2017, VladMiVa JSC (Russia) has a registration permit too. **The aim of this study** was to investigate the structural microscopic organization of the German and Russian preparations of calcium hydroxocuprate. **Materials and methods.** We studied commercial preparations Kupral[®] (Humanchemie GmbH, Germany) and Kuprodent[®] (Vladmiva, Russia). Transmission electron microscopy was performed using a LEO 912 ABOMEGA (KarlZeiss) microscope. To study the chemical elemental composition of the preparations, an X-ray analytical microprobe «RAM 30–μ» was used. **Results.** In the Kuprodent[®] preparation, the particles are represented by crystal plates ranging in size from 2.2±0.6 microns to 21±3.4 microns, while in the Kupral[®] suspension, the main number of particles has dimensions of 287 ±23.4 nm (p <0.05). Despite this fact, magnesium and silicon were found in the composition of the Kuprodent[®] paste. **Discussion.** To increase the therapeutic properties of the Kuprodent[®] it is necessary to pay attention to the quality of the calcium-containing raw materials, as well as to find any agents that could provide additional dispersion of the drug. **Conclusions.** The "Kupral" (Humanchemie GmbH, Germany) demonstrated more advantageous electron microscopic properties compared to the "Kuprodent" (Vladmiva, Russia).

Keywords: calcium hydroxocuprate, nanotechnology, endodontics, periodontology, dentine tubules, microbial biofilm

ВВЕДЕНИЕ

Гидроксокупрат кальция (гидроксид меди-кальция, ГМК, Ca[Cu(OH)₄]) – перспективный противомикробный агент, применяемый в стоматологии. Первые упоминания о препарате связаны с развитием физиотерапевтических методов лечения пульпита и апикального периодонтита – в первую очередь, депофореза и гальванофореза ГМК [1, 2]. Ранее был предложен метод пролонгированной противомикробной обработки пародонтальных карманов с помощью данного вещества – такой способ назван «купрал-кюретажем» [2]. Сегодня, с развитием нанотехнологий и с учетом данных о привлекательных биоцидных свойствах ГМК, представляется возможным его применение без дополнительных физиотерапевтических аппаратов и приспособлений, а,

следовательно, в повседневной стоматологической практике он может использоваться более активно. На сегодняшний день лицензию на производство препаратов ГМК имеет немецкая фирма «Humanchemie GmbH». В этом контексте актуальным является импортозамещение препаратов зарубежного производства отечественными аналогами. С 2017 года регистрационное удостоверение на производство препарата на основе ГМК имеет АО «ВладМиВа» (документ от 22 ноября 2017 года №ФСЗ 2007/00143). **Цель настоящего исследования** – провести сравнительную электронно-микроскопическую оценку двух коммерческих препаратов гидроксокупрата кальция зарубежного и отечественного производства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовал препарат ГМК Купрал® (Humanchemie GmbH, Германия) и препарат «Купродент» («Владмива», Россия). Проводили просвечивающую электронную микроскопию обоих препаратов. Использовали просвечивающий электронный микроскоп «LEO 912 ABOMEGA» (KarlZeiss) с энергетическим фильтром и системой Келлера (ускоряющее напряжение: 60, 80, 100, 120 кВ, область освещения: 1-75 мкм, апертура освещения 0,02 – 5 миллирадиан, разрешение по энергии упругого рассеивания: 1,5 эВ, область измерения энергии неупругого рассеивания: 0 – 2500 эВ). Для исследования химического элементного состава препаратов применяли рентгеновский аналитический микрозонд – микроскоп «РАМ 30-μ» и растровый электронный микроскоп «Tescan» (Vega 3SB) с энергодисперсионным анализатором.

Статистический анализ включал вычисление из вариационных рядов среднего значения размеров частиц и стандартной ошибки средней величины. При сравнении размеров частиц в образцах обоих препаратов использовали критерий t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты просвечивающей электронной микроскопии препаратов представлены на рисунках. На рисунке 1 видно, что препарат «Купрал» имеет бóльшую дисперсность по сравнению с препаратом «Купродент», и эти различия статистически значимы. В «Купрале» основное количество частиц имеет размеры $287 \pm 23,4$ нм, в то время как в суспензии «Купродента» частицы представлены кристаллическими пластинами различных размеров от $2,2 \pm 0,6$ мкм до $21 \pm 3,4$ мкм ($p < 0,05$). Кроме того, по данным рентгенофлуоресцентного элементного анализа препаратов, в составе пасты гидроксокупрата кальция марки «Купродент» обнаружилось включения сопутствующих элементов: магния и кремния. При анализе суспензии препарата «Купрал» загрязнений обнаружено не было.

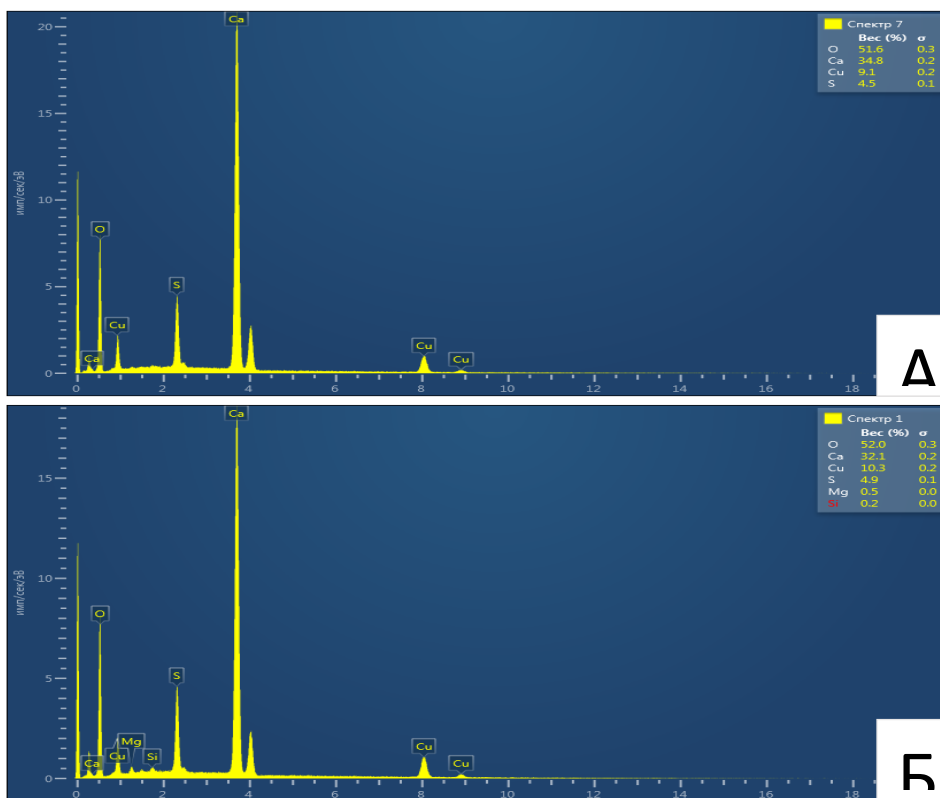


Рис. 1 Результаты рентгенофлуоресцентного элементного анализа препаратов: А – «Купрал», Б – «Купродент»

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам сравнения химического состава «Купрала» и «Купродента» можно сказать, что включения посторонних химических элементов в образце последнего обусловлено, скорее всего, качеством кальцийсодержащего исходного сырья. Зарегистрированные при элементном анализе включения магния и кремния в конечном изделии, скорее всего, находятся в виде гидроксида магния и диоксида кремния. Эти соединения, хоть и являются, по данным литературы, токсикологически безопасными, однако могут отрицательно влиять на антибактериальные свойства препарата [3].

Обнаруженные в ходе исследования различия в размерах частиц и их пространственной конфигурации также могут иметь клиническое значение. Известно, что средний диаметр дентинных трубочек, пронизывающих дентин корня зуба, составляет $3,45 \pm 0,30$ мкм и имеет тенденцию к уменьшению с возрастом в связи с отложениями перитубулярного дентина до $2,94 \pm 0,50$ мкм [4,5]. По некоторым данным, у взрослых людей диаметр дентинных трубочек в дентине корня зуба ограничен 800-1000 нм [6]. Следовательно, способность проникать в просвет дентинных трубочек и эффективно их obturировать у препарата «Купрал», имеющего наноразмерные частицы, будет выше. Для повышения качества препарата «Купродент» необходимо обратить внимание на предотвращение кристаллизации препарата с образованием диффузионных контактов между частицами гидрокупрата кальция или разработку и внедрение агентов, обеспечивающих дополнительное диспергирование препарата и разрушение кристаллических пластин.

ВЫВОДЫ

Препарат «Купрал» (Humanchemie GmbH, Германия) в настоящем исследовании продемонстрировал более выигрышные электронно-микроскопические свойства: размер частиц, дисперсность препарата, отсутствие примесей – по сравнению с препаратом «Купродент» («Владмива», Россия).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Peters T. Depotphorese: Eine Lösung für den fast aussichtslosen endodontischen Patientenfall. // Zahn Mund Kiefer. – 2012; 28(4): 236-241.
2. Румянцев В.А., Федотова Т.А., Заблоцкая М.В. Новый метод комплексного лечения эндодонто-пародонтальных поражений с помощью наноимпрегнации и купрал-кюретажа // Тверской медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 34-45.
3. Comparative safety evaluation of silica-based particles / Kettiger H., Sen Karaman D., Schiesser L. et al. // Toxicol in vitro. – 2015; 30(1): 355-363.
4. Comparative analysis of root dentin morphology and structure of human versus bovine primary teeth / Costa B.M., Iwamoto A.S., Puppini-Rontani R.M. et al. // Microsc Microanal. – 2015; 21(3): 689-694.
5. Comparative study of tubular diameter and quantity for human and bovine dentin at different depths / Lopes M.B., Sinhoreti M.A., Gonini Júnior A. et al. // Braz Dent J. – 2009; 20(4): 279-83.
6. Dutra-Correa M., Anauate-Netto C., Arana-Chavez V.E. Density and diameter of dentinal tubules in etched and non-etched bovine dentine examined by scanning electron microscopy // Arch Oral Biol. – 2007; 52(9): 850-855.

Сведения об авторах

А.Р. Бессуднова – аспирант кафедры пародонтологии

А.В. Блинова – аспирант кафедры пародонтологии

Г.А. Фролов – к.х.н., доцент кафедры физической химии

В.А. Румянцев – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пародонтологии

Information about the authors

A. R. Bessudnova – post-graduate student

A.V. Blinova – post-graduate student

G.A. Frolov – Candidate of Sciences (Medicine), associate professor

V.A. Rummyantsev – Doctor of Science (Medicine), professor

УДК: 616.314.163-08:620.3

**РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ ЭЛЕМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ СПИЛОВ
КОРНЕЙ ЗУБОВ, ОБРАБОТАННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ
НАНОИМПРЕГНАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**