

Молчанова Ю.Н., Трубников А.А., Онегин С.В.

Сравнительная характеристика составов стоматологических гелей, представленных на отечественном фармацевтическом рынке

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль

Molchanova Y.N., Trubnikov A.A., Onegin S.V.

Comparative characteristics of dental gels compositions are presented in the local pharmaceutical market

Резюме

В аптечных организациях Российской Федерации встречаются не менее двенадцати наименований стоматологических гелей и не менее восьми наименований средств по уходу за полостью рта. Все вещества, входящие в состав мягких лекарственных форм, можно разделить на следующие группы: активная фармацевтическая субстанция, гелеобразователи, пластификаторы, консерванты, коррегенты вкуса, нейтрализаторы, ароматизаторы и другие. В качестве активной фармацевтической субстанции чаще всего используют лидокаина гидрохлорид, хлоргексидин и различные экстракты лекарственных растений. Для образования гелевой основы преимущественно используют редкосшитые акриловые полимеры или производные целлюлозы. В качестве консервантов используют эфиры пара-гидроксибензойной кислоты как монокомпоненты, так и в сочетании с другими веществами. Растворители также являются неотъемлемой составляющей мягких лекарственных форм.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы, вспомогательные вещества, гелеобразователи, пластификаторы

Summary

In pharmacy organizations of the Russian Federation there are at least twelve names of dental gels and at least eight names of oral care products. All substances that are part of the soft medicinal forms can be divided into the following groups: active pharmaceutical substance, gellants, plasticizers, preservatives, flavoring agents, neutralizers, flavoring agents, etc. Lidocaine hydrochloride, chlorhexidine and various extracts are most often used as an active pharmaceutical substitute medicinal plants. For the formation of the gel base, it is preferable to use the slightly cross-linked acrylic polymers or cellulose derivatives. As preservatives, esters of para-hydroxybenzoic acid are used as mono-components, and in combination with other substances. Solvents are also an integral part of soft medicinal forms.

Key words: soft dosage forms, auxiliary substances, gellants, plasticizers

Введение

Заболевания пародонта широко распространены среди населения Земли. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 95 % взрослого населения и 80 % детей имеют признаки заболевания десен. О распространенности заболеваний пародонта в России говорит тот факт, что болезнь охватывает 98 % - 100 % людей в возрасте 35 - 44 лет. Особая опасность заболеваний пародонта кроется в том, что часто начало и первые стадии болезни могут протекать бессимптомно, т.е. незаметно для человека. Таким образом, заболевшие могут даже не подозревать об имеющихся проблемах с деснами или очень высоком риске их развития [1].

Выбор лекарственной формы и ее состав имеют

определяющие значения для обеспечения эффективности фармакотерапии различных заболеваний. Существенного прогресса в оказании стоматологической помощи удалось достичь благодаря применению пролонгированных лекарственных форм аппликационного действия в виде гелей [2, 3, 4].

Гели представляют собой структурированные системы, способные сохранять форму, обладающие упругостью и эластичностью. Они легко наносятся на слизистую оболочку полости рта, обладают хорошими адгезивными свойствами, пролонгируют эффект. Гели обладают оптимальными тиксотропными свойствами, демонстрируют хорошую экструзию из тубы.

На сегодняшний день в аптечных организациях на

Таблица. Составы стоматологических гелей, встречающихся на отечественном фармацевтическом рынке

№ п/п	Наименование	Производитель	Действующие вещества	Гелеобразователь	Консервант	Пластификатор	Другие вспомогательные вещества
Лекарственные препараты							
1.	Калгель, П N015029/01	Глаксо-СмитКляйнФарма сыотиказ СА, Польша	Лидокаина гидрохлорид, цетилпиридиния хлорид	Гистеллоза	Этанол	Глицерол	Макрогола глицерилгидроксистеарат, Лауромакрогол 600, сорбитол, ксилитол, натрия сахаринат натрия, ароматизатор травяной 17.42.5490, карамель E150, натрия штарат, лимонная кислота, вода очищенная
2.	Камистад, П N015756/01	ШТАДА Арнаймгиттель АГ, Германия	Лидокаина гидрохлорид, ромашки цветков настойка	Карбомер	Бензалкония хлорид, этанол	-	Трометамол, натрия сахаринат, масло коричника камфорного, муравьиная кислота, вода очищенная
3.	Дентинокс, П N013748/01	Дентинокс Гезельнафт фюр фармайоттине Препарате Левк унд Шуппан КГ, Германия	Лидокаина гидрохлорид, Ромашки аптечной цветков настойка, лаумакрогол 600	Карбомер	Динатрия хлорид	Пропиленгликоль	Натрия гидроксид, ксилитол, сорбитол, сахаринат натрия, левоментол, полисорбат-20, вода очищенная
4.	Динексан, П N015576/01	Химическая фабрика Кройслер и Ко.ГмбХ, Германия	Лидокаина гидрохлорид	Гуаровая камедь	Бензалкония хлорид	Глицерол, жидкий парафин	Титана диоксид, парафин мягкий белый, кремния диоксид коллоидный, тимол, натрия сахаринат, эфирное мятное масло, тимол, эфирное масло бадьяна, эфирное масло фенхеля, вода очищенная
5.	Холсал, П N012118/01	Jelfa S.A., Польша	Хлорид салицилат, цеталкония хлорид	Гистеллоза	Нипагин, нипазол, этанол	Глицерол	Линса обыкновенного семян масло, вода очищенная
6.	Дентамет, ЛС-000237	Алтайвитамины, Россия	Метровидазол, хлоргексидин	Карбомер (ареспол)	-	Глицерол, пропиленгликоль	Троламин, сахаринат натрия, левоментол, вода очищенная
7.	Метрогил Дента, П N015982/01	Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия; ООО «Джонсон & Джонсон», Россия	Метровидазола бензоат, хлоргексидин	Карбомер 940	Динатрия хлорид	Пропиленгликоль	Натрия гидроксид, сахаринат натрия, левоментол, вода очищенная
8.	Метродент, ЛП-002599	Synthetic Laboratories, Ltd. Индия; ООО «Метигривс», Латвия	Метровидазола бензоат, хлоргексидин	Карбомер 934Р	Нипагин, нипазол	Пропиленгликоль	Натрия сахаринат, полисорбат-60, левоментол, троламин, ароматизаторы ананасовый или лимонный или клубничный, вода очищенная
9.	Лидент Беби, ЛП-004280	АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН», Россия	Лидокаина гидрохлорид, цетилпиридиния хлорид	Гистеллоза	Этанол	Глицерол	Сорбитол, ксилитол, макрогола глицерилгидроксистеарат, лауромакрогол 600, макрогол-300, натрия сахаринат, левоментол, ароматизатор ромашки, карамель E150a, натрия штарат, лимонная кислота, вода

10.	Диклоран Дента, ЛСР-000727/09	Юник Фармасьютикал Лабораториз (Отделение фирмы "Дж.Б.Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд"), Индия	Диклофенак натрия, хлоргексидин	Гипромеллоза, карбомер 940, сополимер поливинилметилового эфира и maleиновой кислоты (гантрез S97)	Динатрия эдетат	Пропиленгликоль	Натрия дисульфит, натрия сахаринат, натрия гидроксид, ароматизатор мятный, вода очищенная
11.	Дологель СТ, ЛСР-009306/09	Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, Индия	Холва салцилат, бензалкония хлорид, лидокаина гидрохлорид	Карбомер 934	Нипагин, нипазол	Пропиленгликоль, глицерол	Полисорбат-60, левоментол, троламин, анетол, ароматизатор Biter Mask, вода очищенная
12.	Метрогекс, ЛСР-005202/08	Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, Индия	Метронидазола бензоат, хлоргексидин	Карбомер 934	Нипагин, нипазол	Пропиленгликоль	Бутилгидроксанизола, бутилгидрокситолуен, натрия сахаринат, полисорбат 60, ментол, троламин, вода очищенная
Средства по уходу за полостью рта							
13.	Холкал Дентал	Jelfa S.A., Польша	Апротинин	Гипромеллоза	Нипагин, нипазол	Пропиленгликоль	Динатрия эдетат, мяты перечной масло, вода очищенная, натрия гидроксид
14.	Стомгель	Лаборатории Жильбер, Франция	Экстракт цветков ромашки, экстракт корня валерианы, экстракт прополиса	Альгинат РК 125	Нипагин, нипазол, сорбат калия	-	-
15.	Асепта бальзам для десен алгеминный	Вертекс, Россия	Метронидазол, хлоргексидин, эфирное масло мяты, ментол	Натрий-карбоксиметил целлюлоза	Нипагин, нипазол	Полиэтиленгликоль 400	Масло вазелиновое, пектин, вазелин
16.	Асепта гель для десен с прополисом	Вертекс, Россия	Экстракт прополиса	Карбомер	Нипагин, динатрия эдетат	Пропиленгликоль, Полиэтиленгликоль 400, гидрогенизированный Глицерин	-
17.	Пансорал первые зубы	ПЬЕР ФАБР, Россия	Жидкие экстракты: алтея лекарственного, ромашки римской, ирландского мха, шафрана	Карбомер	Нипагин, нипазол, бензоат натрия	Глицерин	Триэтаноламин, натрия сахаринат
18.	Трасколент	Jelfa S.A., Польша	Апротинин	Гипромеллоза	Нипагин, нипазол, динатрия эдетат	Пропиленгликоль	-
19.	Пародонтоши д	Московская фармацевтическая фабрика, Россия	Эфирные масла: гвоздичное, шафрея, мускатное, мяты перечной, душицы, аллантоин, тимол, фенилсалицилат	Гидроксипропил целлюлоза	Нипагин, спирт этиловый	Глицерин, полиэтиленгликоль 40, гидрогенизированный касторовое масло	Лимонная кислота, вода очищенная
20.	Камистад Бэби	ШТАДА Арнаймнтель АГ, Германия	Карисон, экстракт цветков ромашки аптечной, полидоканол	Карбомер	Динатрия эдетат	Глицерин	Моноласприг, триметамол, ароматизатор медовый, ацесульфам калия, ароматизатор охлаждающий

территории России имеются зарубежные и отечественные лекарственные препараты, а также средства по уходу за полостью рта, содержащие одно или несколько синтетических и/или растительных компонентов, но, по

нашему мнению, они малодоступны широкому кругу населения из-за высокой стоимости. В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации зарегистрировано 12 торговых наименований стоматоло-

гических гелей, из них только два – отечественного производства. В связи с этим, разработка отечественных лекарственных препаратов в виде стоматологических гелей, в том числе для применения в педиатрической практике, представляется нам весьма актуальной [5].

Средства по уходу за полостью рта не подвергаются обязательной государственной регистрации, однако для оборота их на территории России производителям необходимо получать декларацию о соответствии продукции требованиям технического регламента Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011), таких стоматологических гелей на отечественном фармацевтическом рынке насчитывается 8 наименований.

Двадцать образцов гелей, исследованных нами, были проанализированы по составу активных и вспомогательных веществ. Данные представлены в таблице.

В качестве действующих веществ в проанализированных нами гелях наиболее часто встречаются лидокаина гидрохлорид и производные бигуанида – хлоргексидин (30% гелей), экстракт или настойка ромашки (25% гелей), метронидазол и четвертичные аммониевые основания, такие как цетилпиридиний, цеталконий и бензалконий (20% гелей), остальные активные ингредиенты встречаются в единичных гелях.

В ассортименте вспомогательных веществ, используемых при производстве стоматологических гелей, можно выделить основные группы, влияющие на конечную эффективность лекарственных препаратов и средств по уходу за полостью рта: гелеобразователи, пластификаторы, консерванты.

Гелеобразователи – одна из важнейших составляющих лекарственной формы. В составе стоматологических гелей наиболее часто встречаются производные целлюлозы и полиакрилаты – 40 % и 55 % из числа проанализированных образцов соответственно.

Среди производных целлюлозы преимущественно используют гидроксипропилцеллюлозу (ГЭЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na-КМЦ). Гели, образуемые данными соединениями, совместимы со многими лекарственными веществами, отличаются постоянством заданных свойств и высокой чистотой. Могут использоваться как в чистом виде, так и в комбинации с другими гелеобразующими компонентами. Существенным недостатком производных целлюлозы является отсутствие у них антимикробных свойств, что требует обязательного включения консервантов в состав лекарственной формы на их основе [6].

Редкоштитые акриловые полимеры (РАП) используются в технологии мягких лекарственных форм благодаря своим уникальным свойствам. Их высокая загущающая способность при очень низких концентрациях обеспечивает широкий диапазон реологических свойств. РАП повышают биоадгезию при буккальном, офтальмологическом, интестинальном, назальном, вагинальном и ректальном применении. Полиакрилаты обеспечивают

термическую и биологическую устойчивость, а также они гипоаллергенны и не токсичны [7, 8].

Также в качестве гелеобразующих веществ в изученных нами гелях встречаются кремнийорганические соединения (аэросил), натрия альгинат, гуаровая камедь и другие компоненты. Иногда производители комбинируют различные гелеобразователи. Так, в состав лекарственного препарата диклоран дента кроме гипромеллозы входят карбомер 940 и сополимер поливинилметилового эфира и малеиновой кислоты (гантрез S97). Добавление двух последних гелеобразователей позволяет повысить адгезию компонентов препарата к слизистой, и тем самым, пролонгировать лечебный эффект.

Одной из важных составляющих мягких лекарственных форм являются влагоудерживающие вещества – пластификаторы. Их вводят в состав полимерных материалов для придания эластичности, пластичности, а также сохранения влаги при получении и хранении. Общими требованиями к влагоудерживающим компонентам являются: хорошая совместимость с полимером, низкая летучесть, отсутствие запаха, химическая инертность, стойкость к экстракции из полимера жидкими средами и др. [9]

В качестве пластификаторов в исследуемых образцах наиболее часто встречаются глицерин и пропиленгликоль – 45% и 50% соответственно. Могут использоваться также сочетания этих компонентов в различных вариантах. Известно, что при добавлении глицерина в лекарственную форму в процессе хранения появляются признаки микробиологической обсемененности и порчи, что требует дополнительного введения консервантов при производстве лекарственного препарата [9, 10].

Среди используемых пластификаторов также встречается полиэтиленгликоль 400, полиэтиленгликоль 40, вазелиновое масло и др. Иногда производители вообще не используют пластификаторы.

Неотъемлемой частью многодозового препарата являются консерванты обеспечивающие длительность хранения продукта. Однако, если другие вспомогательные вещества и активные фармацевтические субстанции могут обеспечить отсутствие микробиологической обсемененности на протяжении всего срока хранения, то присутствие консервантов не обязательно. Среди исследуемых образцов гелей последний вариант встречается в 10 % случаев.

К консервантам, используемым в лекарственных препаратах и изделиях медицинского назначения, предъявляются определенные требования: отсутствие токсичности; химическая и биологическая индифферентность по отношению к веществам, входящим в состав препарата, материалам технологического оборудования, упаковочным материалам, к факторам окружающей среды в процессе изготовления препарата и при хранении; гипоаллергенность; устойчивость при стерилизации; отсутствие отрицательного влияния на органолептические свойства препарата или улучшать их, экономическая целесообразность.

В 55 % случаев в качестве консервирующих веществ

используются эфиры пара-гидроксibenзойной кислоты (нипагин и нипазол), как монокомпоненты, так и в сочетании друг с другом и другими компонентами (этиловым спиртом, калия сорбат, натрия бензоат). В исследуемых образцах в качестве консервантов также встречаются этиловый спирт и натрия эдетат (по 25%), бензалкония хлорид (10%).

В качестве вспомогательных веществ в составе стоматологических гелей также присутствуют растворители (например, вода очищенная, гидрогенизированное касторовое масло и др.), коррегенты вкуса (например, сахаринат натрия, сорбитол), ароматизаторы (например, левоментол, ароматизатор растительный карамель и др.).

Нейтрализаторы основного характера, присутствующие в составах лекарственных форм, необходимы для взаимодействия с карбоксильными группами редкосшитых акриловых полимеров, способствуя гелеобразованию. В качестве нейтрализаторов основного характера производители чаще всего используют раствор натрия гидроксида и триэтаноламин.

Заключение

Таким образом, были проанализированы составы стоматологических гелей, представленных на отечественном фармацевтическом рынке. Выявлено, что преобладающее число продуктов создаются на гидрофильных гелеобразователях, среди которых наиболее часто используются производные целлюлозы (гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза) и редкосшитые полимеры акриловой кислоты (карбополы). Среди консервантов предпочтение отдается эфирам пара-гидроксibenзойной кислоты, среди пластификаторов – глицерину и пропиленгликолю. ■

Молчанова Юлия Николаевна, аспирант кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии. **Трубников Алексей Александрович**, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии. **Онегин Сергей Владимирович**, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии Ярославский государственный медицинский университет. Автор, ответственный за переписку - Молчанова Юлия Николаевна, tolchanova.julya@gmail.com, +7 (902) 225-78-66

Литература:

1. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние тканей пародонта и слизистой оболочки рта. М.: МГСМУ; 2008.
2. Багирова В.Л., Демина Н.Б., Куличенко Н.Б. Мазь. Современный взгляд на лекарственную форму. Фармация. 2002; 2: 24 – 26.
3. Молчанова Ю.Н., Трубников А.А. Сравнительный анализ высыхаемости гелевых основ. Материалы конференции. Декабрь 2014 г. Пермь; 2014.
4. Соповская А.В., Сампиев А.М., Никифорова Е.Б. Актуальные вопросы номенклатуры, состава и технологии стоматологических гелей Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18828>.
5. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
6. Алексеев К.В., Грицкова И.А., Кедик С.А. Полимеры для фармацевтической технологии. М.: ООО «Типография «Сарма»; 2011.
7. Кинев М.Ю., Петров А.Ю., Зырянов В.А. Современное состояние отечественного фармацевтического рынка гелей: анализ и перспективы дальнейшей разработки. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016; 26: 105 – 113.
8. Молчанова Ю.Н., Трубников А.А. Использование редкосшитых акриловых полимеров в технологии мягких лекарственных форм: Материалы научно-практической конференции. Кемерово; 2014.
9. Заливская А.В., Жилиякова Е.Т. Анализ основ стоматологических гелей для лечения гингивита. Научный результат. Серия «Медицина и фармация». 2016. 1. 53 – 58.
10. П. анкрушева, Т.А. Разработка лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2003. 2. 214 – 219.