

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2006

А. Л. Голованенко¹, Р. В. Кириллова¹, Т. Ф. Одегова¹, Г. А. Павлова²

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛУБОКОГО КАРИЕСА

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия;

² Пермская государственная медицинская академия

Актуальным является создание лечебных прокладок реминерализующего действия, используемых при препарировании кариозной полости. В статье представлены результаты стандартизации геля для лечения глубокого кариеса по технологическим, химическим и микробиологическим показателям.

Кариес является узловой проблемой стоматологии, особенно в практическом плане. Поражение твердых тканей зуба, осложняющееся воспалением пульпы зуба и околоверхушечных тканей, является причиной нестерпимых болей и нередко приводит к потере зубов и может стать причиной патологии внутренних органов.

При лечении глубокого кариеса обязательным условием является препарирование кариозной полости. Один из этапов препарирования — наложение лечебной прокладки. Идеальные прокладочные материалы должны: стимулировать репаративную функцию зуба, обладать бактерицидным и противовоспалительным действием на пульпу зуба, действовать обезболивающе, не раздражать пульпу зуба и слизистую оболочку полости рта, обладать реминерализующим действием и способствовать отложению заместительного дентина, обладать хорошей адгезией, быть пластичными, обеспечивать хорошее краевое прилегание пломбы, быть совместимы с постоянным пломбирочным материалом, хорошо фиксировать пломбу [1 – 3].

В разработанном геле для лечения глубокого кариеса решена проблема одновременного присутствия ионов кальция, фтора и фосфора, образующих труднорастворимые соли в водных растворах. Так как в геле создаются слабые связи ионов кальция с водной оболочкой, предотвращается их взаимодействие с ионами фтора.

Целью настоящего исследования являлась стандартизация геля для лечения глубокого кариеса.

Экспериментальная часть

Стандартизацию геля для лечения глубокого кариеса на основе метилцеллюлозы проводили по показателям подлинности, количественного содержания основных действующих веществ (кальция хлорида, натрия фторида, двузамещенного калия фосфата, хлоргексидина биглюконата (ХГБ), рН водного раствора и микробиологической чистоте.

Идентификацию основных компонентов гелей проводили согласно фармакопейным методикам на соответствующие катионы и анионы.

Методики

Идентификация кальция хлорида. Определение катиона кальция проводили реакцией с оксалатом аммония. 1,0 г геля растворяли в 10 мл очищенной воды (раствор А). К 1 мл раствора А прибавляли 1 мл раствора оксалата аммония, образовывался белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе гидроксида аммония, растворимый в разведенных минеральных кислотах. Определение хлорид аниона проводили реакцией с нитратом серебра. В результате реакции образовывался белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака. К 2 мл раствора А прибавляли 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора нитрата серебра; образовывался белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Идентификация двузамещенного фосфата калия. Определение катиона калия проводили реакцией с винной кислотой. К 2 мл раствора А прибавляли 1 мл раствора винной кислоты, 1 мл раствора ацетата натрия и 0,5 мл 95 % спирта. Полученный раствор встряхивали, постепенно образовывался белый кристаллический осадок, растворимый в разбавленных минеральных кислотах и растворах едких щелочей. Определение фосфат аниона проводили реакцией с нитратом серебра. Реакция основана на образовании труднорастворимого соединения. К 2 мл раствора, нейтрализованного до рН 7,0, прибавляли несколько капель раствора нитрата серебра; образовывался желтый осадок, растворимый в разведенной азотной кислоте и гидроксиде аммония.

Идентификация натрия фторида. Определение катиона натрия проводили реакцией с цинкуранилацетатом. 1 мл раствора подкисляли разведенной уксусной кислотой, затем прибавляли 0,5 мл раствора цинкуранилацетата, образовывался желтый кристаллический осадок, нерастворимый в уксусной кислоте. Определение фторид аниона проводили реакцией с титанилатом железа(III). Реакция основана на обесцвечивании красного раствора, за счет образования устойчивого комплексного соединения. К 1 мл раство-

ра прибавляли несколько капель раствора тиоцианата железа(III), и красный раствор обесцвечивался. Определение фторид-аниона проводили также реакцией с хлоридом бария. Реакция основана на образовании труднорастворимого соединения. К 1 мл раствора прибавляли 1 мл раствора бария хлорида, образовывался белый осадок, растворимый в избытке минеральных кислот и растворах солей аммония.

Идентификация хлоргексидина биглюконата. Идентификацию ХГБ проводили согласно ФС [4]. УФ-спектр водного раствора геля в области от 220 до 320 нм имеет два максимума поглощения при длинах волн (231 ± 2) нм и (253 ± 2) нм. 0,1 г геля растворяли в 10 мл очищенной воды и снимали спектр полученного раствора в УФ-области относительно раствора сравнения — воды очищенной.

Реакция с хлоридом железа(III) на остаток глюконовой кислоты. Реакция основана на образовании комплекса глюконовой кислоты с хлоридом окисного железа за счет карбоксильной группы. К 2 мл раствора А прибавляли 3 мл раствора железа окисного хлорида и нагревали до кипения. Раствор из светло-желтого становился темно-оранжевым, после прибавления 1 мл концентрированной хлороводородной кислоты раствор становился желтым.

Количественное определение

Кальция хлорид определяли комплексометрическим методом. Метод основан на способности ионов металла образовывать с трилоном Б устойчивые комплексные соединения. 2 г геля растворяли в 25 мл воды очищенной, к полученному раствору добавляли 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси кислотного хром темно-синего и титровали 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетовой окраски. Содержание кальция хлорида рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{TVPK}{a},$$

где X — содержание кальция хлорида, г; T — титр кальция хлорида по трилону-Б; P — масса лекарственной формы, г; V — объем титрованного раствора, пошедший на титрование, мл; K — коэффициент поправки титрованного раствора; a — масса навески геля, г.

Содержание кальция хлорида в 100 г геля должно быть от 5,23 до 5,78 г. Из результатов, приведенных в таблице, видно, что содержание кальция хлорида соответствует требованиям ФСП ($\pm 5\%$).

Двузамещенный фосфат калия определяли ацидиметрически. Метод основан на способности сильной кислоты вытеснять более слабую из ее соли. 2 г геля растворяли в 25 мл воды очищенной, прибавляли 5 мл насыщенного раствора натрия хлорида, 2 капли раствора метилового оранжевого и титровали 1 М раствором соляной кислоты до розового окрашивания. Содержание фосфата калия двузамещенного рассчитывали по формуле:

Результаты количественного определения действующих веществ в геле для лечения глубокого кариеса

Действующие вещества	Серия	Метрологическая характеристика		
		\bar{X} , г	\bar{E}_a , ±	\bar{E} , %
Кальция хлорид	01	5,53	0,03	0,001
	02	5,48	0,02	0,001
	03	5,37	0,06	0,003
Калия фосфат двузамещенный	01	7,13	0,09	0,008
	02	7,30	0,08	0,006
	03	7,47	0,11	0,800
Натрия фторид	01	0,184	0,00169	0,00065
	02	0,182	0,00177	0,00072
	03	0,183	0,00172	0,00068
ХГБ	01	0,08124	5,23E-0,5	0,000018E-0,5
	02	0,09286	6,25E-0,5	0,000024E-0,5
	03	0,08233	5,43E-0,5	0,000020E-0,5

$$X = \frac{TVPK}{a},$$

где X — содержание фосфата калия двузамещенного, г; T — титр фосфата калия двузамещенного по соляной кислоте; P — масса лекарственной формы, г; V — объем титрованного раствора, пошедший на титрование, мл; K — коэффициент поправки титрованного раствора; a — масса навески геля, г.

Содержание двузамещенного фосфата калия в 100 г геля должно быть от 7,03 до 7,77 г. Из результатов, приведенных в таблице, видно, что содержание калия фосфата двузамещенного соответствует требованиям НД ($\pm 5\%$).

Натрия фторид определяли потенциометрическим методом с использованием ион-селективного электрода. Навеску геля в количестве 0,05 – 0,1 г взвешивали в стакане и растворяли в 20 мл воды очищенной. Затем добавляли 20 мл цитратного буферного раствора. Стакан устанавливали на магнитную мешалку, погружали в раствор электроды и после установления равновесного значения потенциала снимали показания прибора. После окончания измерения потенциала в анализируемой пробе электроды отмывали водой очищенной. Расчет количества фторид-иона: по градуировочной зависимости находили значение pE анализируемого раствора (отрицательный логарифм концентрации ионов фтора — $\lg[F^-]$, моль/дм³), соответствующее снятому с прибора ИЛА-2 показанию потенциала (мВ). Пересчет значений pE в концентрацию ионов фтора в растворе в мг/дм³ проводили согласно [5]. Концентрацию ионов фтора в геле находили по формуле:

$$C = \frac{V_1 C_1}{1000m},$$

где V_1 — объем воды очищенной, взятой для растворения навески геля, мл; C_1 — концентрация ионов фтора в анализируемом растворе, мг/дм³; m — навеска геля, г.

Содержание фторид-иона в 100 г геля должно быть от 0,159 до 0,239 г. Из результатов, приведенных в таблице, видно, что содержание фторид-иона соответствует требованиям НД ($\pm 15\%$).

Хлоргексидина биглюконат определяли согласно ФС [4] — спектрофотометрическим методом. Спектрофотометрическое определение ХГБ основано на свойстве раствора препарата поглощать строго монохроматическое излучение в УФ области спектра (длина волны 253 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм, относительно раствора-сравнения — воды очищенной). Параллельно измеряли оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО) ХГБ. **Приготовление раствора РСО ХГБ:** 0,5 мл 20 % раствора ХГБ помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора водой до метки, перемешивали. 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали. Раствор используют свежеприготовленным.

0,2 г геля (точная навеска) помещали в стакан вместимостью 50 мл и растворяли в 20 мл воды очищенной (точный объем), перемешивали испытуемый раствор. Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора на СФ-26 в максимуме поглощения при длине волны 253 нм. Расчет содержания ХГБ проводили по формуле:

$$X = \frac{D_1 m_0 20P}{D_0 m_1},$$

где X — содержание ХГБ, г; D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 — оптическая плотность РСО; m_1 — навеска геля, г; m_0 — навеска РСО, г; P — масса лекарственной формы, г.

Содержание ХГБ в 100 г геля должно быть от 0,08000 до 0,12000 г. Из результатов, приведенных в таблице, видно, что содержание ХГБ соответствует требованиям НД ($\pm 20\%$).

Определение pH водного раствора геля проводили потенциометрическим методом по методике ГФ XI

[6]. 1 г геля растворяли в 50 мл воды очищенной, перемешивали и регистрировали pH водного раствора геля, значение которого должно находиться в пределах от 6,8 до 8,5. pH исследуемого геля отвечает необходимым требованиям.

Испытание реминерализующего геля на микробиологическую чистоту включало количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов в 1 г образца (микробное число), а также выявление определенных видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных формах (энтеробактерий, некоторых видов грамотрицательных бактерий, *St.aureus*, *Ps.aerug.*). Испытание проводили двухслойным агаровым методом в соответствии с [7]. Согласно [7] гели относят к категории 2 — содержат не более 10^2 бактерий и грибов суммарно при отсутствии энтеробактерий и некоторых грамотрицательных бактерий, *St.aureus* и *Ps.aerug.*

Таким образом, разработанный гель на основе метилцеллюлозы может быть рекомендован к использованию в стоматологической практике в качестве лечебной прокладки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. А. Павлова, *Автореф. дис...канд.мед.наук*, Пермь (1989).
2. *Лекарственные средства и пломбировочные материалы, применяемые для лечения кариеса зубов*, С. Т. Сохов, Э. М. Аванесьянц, В. Г. Алпатова, И. А. Сохова, АНМИ, Москва (2001), сс. 6 – 23, 124 – 139.
3. *Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний*, В. И. Яковлева, Е. К. Трофимова, Т. П. Давидович, Г. П. Просверян, Высшая школа, Минск (1995).
4. ФС 42-2945-93. Раствор хлоргексидина биглюконата 20 %
5. *Определение химических соединений в биологических средах*, Сборник методических указаний МУК 4.1.773-99 МЗ РФ от 06.07.1999.
6. *Государственная Фармакопея XI издания*, Т. 1., Вып. 1, с. 114.
7. *Государственная фармакопея XI издания*, вып.2, с. 187; изменение к ней № 3 от 19.06.03.

Поступила 14.12.04.

STANDARDIZATION OF GEL FOR THE TREATMENT OF DEEP CARIES

A. L. Golovanenko¹, R. V. Kirilova¹, T. F. Odegova¹, and G. A. Pavlova

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia;

² Perm State Medical Academy, Perm, Russia

The creation of remineralizing liners for the treatment of carious cavities is a currently important task. Data on the standardization with respect to technological, chemical and microbiological characteristics are presented for a new gel preparation intended for the treatment of deep caries.