

А.В. Курінний<sup>1</sup>, Н.Л. Количева<sup>1</sup>, В.В. Гладишев<sup>1</sup>, В.Г. Клементьєв<sup>2</sup>, А.Д. Дюдюн<sup>3</sup>

## ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОЛІГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНІДИНУ ФОСФАТУ В КОНДИТЕРСЬКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ Й ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>Європейський стоматологічний центр, м. Київ,

<sup>3</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія»

**Ключові слова:** полігексаметиленгуанідину фосфат, льодяникова карамель, антимікробна активність, споживчі властивості.

**Ключевые слова:** полигексаметиленгуанидина фосфат, леденцовая карамель, антимикробная активность, потребительские свойства.

**Key words:** polyhexamethylenguanidine phosphate, lozenge caramel, antimicrobial activity, consumer properties.

У результаті вивчення антимікробної активності модельних систем льодяникової карамелі для терапії та профілактики пародонтитів з полігексаметиленгуанідину фосфатом встановлено, що його концентрація в лікарській формі статистично значущо впливає на ефективність композицій і прямо пропорційна ступеню антибактеріальної й протигрибової активності. Виявлено, що 0,1% концентрація полігексаметиленгуанідину фосфату в льодяниковій карамелі має оптимальне сполучення антимікробної активності й споживчих властивостей з урахуванням необхідності незначної корекції смаку даної кондитерської лікарської форми.

В результаті изучения антимикробной активности модельных систем леденцовой карамели для терапии и профилактики пародонтитов с полигексаметиленгуанидина фосфатом установлено, что его концентрация в лекарственной форме статистически значимо влияет на эффективность композиций и прямо пропорциональна степени антибактериальной и противогрибковой активности. Выявлено, что 0,1% концентрация полигексаметиленгуанидина фосфата в леденцовой карамели обладает оптимальным сочетанием антимикробной активности и потребительских свойств с учетом необходимости незначительной коррекции вкуса данной кондитерской лекарственной формы.

As a result of the made studying of the antimicrobial activity of lozenge caramel modelling systems with polyhexamethylenguanidine phosphate for therapy and prevention of periodontitis it is positioned that its concentration in dosage form statistically significantly influences on efficacy of compositions and is directly proportional to degree of antibacterial and antifungal activity. It is revealed that 0,1% concentration of polyhexamethylenguanidine phosphate in lozenge caramel possesses an optimum combination of antimicrobial activity and consumer properties taking into account necessity of insignificant correction of taste of this confection dosage form.

Проблема лікування захворювань пародонта привертає пильну увагу клініцистів і дослідників у зв'язку зі значною поширеністю цієї патології, що досягає 98% з домінуванням хронічного пародонтиту. За даними різних авторів, його поширеність становить від 25 до 40% у осіб віком до 35 років, від 80 до 90% – після 40 років і практично 100% у осіб літнього віку [1,2].

Значущість патології пародонта зумовлена не тільки поширеністю й важкістю захворювання, негативним впливом на організм у цілому, але й низькою ефективністю проведеного лікування. Фармакотерапевтичний арсенал вітчизняної стоматології в цьому випадку представлений лікарськими засобами для системного й місцевого застосування. У якості діючих речовин у них використовують антибіотики: амінопеніциліни (амоксцилін, амоксицилін з клавуланатом), тетрацикліни (доксидиклін), макроліди (азитроміцин, мідекаміцин, рокситроміцин, кларитроміцин), лінкозаміди (лінкоміцин, кліндаміцин), фторхинолони (офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин) [4–8]. Широко застосовують також препарати групи нітроїмідазолів (метронідазол, тинідазол), фузеву кислоту [9,10]. Системне використання даних лікарських засобів часто викликає ши-

рокий ряд побічних реакцій, пов'язаних з негативним впливом на життєво важливі органи людини [11,12]. У зв'язку з цим, чималий інтерес для практичної охорони здоров'я становлять лікарські форми для місцевого застосування, що дозволяють знизити токсичні прояви від призначення антимікробних речовин і забезпечити їх безпосередній контакт з джерелами мікробних інвазій. Головним недоліком основних використовуваних стоматологічних лікарських засобів для місцевого застосування (розчинів і м'яких лікарських форм (паст, мазей, гелів)) є утруднення створення ефективної концентрації антимікробної речовини в повному обсязі пародонтальних уражень і підтримка її протягом необхідного для лікування періоду часу. Крім того, вони не зовсім зручні для використання в педіатрії [13–15]. Створення стоматологічних лікарських форм антимікробної дії для місцевого застосування, що дозволяють забезпечити тривалу циркуляцію діючих речовин у ротовій порожнині при мінімальних токсичних проявах на основі вітчизняної сировини й технологій, є актуальним і своєчасним для фармацевтичної науки України.

Сприяття вирішенню порушеної проблеми можна за рахунок використання у фармакоterapiї захворювань



Таблиця 1

Матриця планування й результати визначення зон затримок росту (мм) 50% водних розчинів виготовлених льодяникових карамелей з полігексаметиленгуанідину фосфатом відносно *Staphylococcus aureus* 209p

Концентрація ПГМГ в карамелі, % (Фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
	1	2	3		
0,05	12	12	13	37	12,33
0,1	15	16	16	47	15,67
0,25	21	21	22	64	21,33
0,5	24	24	25	73	24,33
1	35	36	36	107	35,67
Сума				328	

Таблиця 2

Матриця планування й результати визначення зон затримок росту (мм) 50% водних розчинів виготовлених льодяникових карамелей з полігексаметиленгуанідину фосфатом відносно *Escherichia coli* ATCC 25922

Концентрація ПГМГ в карамелі, % (Фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
	1	2	3		
2	3	4	5	6	7
0,05	10	10	11	31	10,33
2	3	4	5	6	7
0,1	14	14	14	42	14
0,25	17	17	18	52	17,33
0,5	24	25	25	74	24,67
1	28	28	29	85	28,33
Сума				284	

пародонта кондитерських лікарських форм – карамелей, пастилок, жувальних гумок [16,17]. Карамель належить до групи цукрових кондитерських виробів і має низку незаперечних переваг перед іншими їх видами: висока енергетична цінність, механічна міцність, здатність зберігати фізико-хімічні характеристики протягом тривалого терміну [18]. У якості біологічно активної речовини для даної стоматологічної лікарської форми запропоновано полігексаметиленгуанідину фосфат (ПГМГФ).

ПГМГФ серійно випускається в Україні за оригінальною вітчизняною технологією, має високий рівень антибактеріальної, антимікотичної і протівірусної активності й при цьому практично нешкідливий при місцевому застосуванні, не викликає негативних реакцій організму людини [19–21].

Першою стадією досліджень зі створення кондитерської стоматологічної лікарської форми з ПГМГФ – карамелі льодяникової – є вивчення впливу концентрації біологічно активної речовини на антибактеріальну й протигрибкову активність.

#### МЕТА РОБОТИ

Наукове обґрунтування концентрації ПГМГФ у льодяниковій карамелі для профілактики й терапії пародонтитів мікробної, грибової й мікст-етіології.

Таблиця 3

Матриця планування й результати визначення зон затримок росту (мм) 50% водних розчинів виготовлених льодяникових карамелей з полігексаметиленгуанідину фосфатом відносно *Candida albicans* ATCC 10321

Концентрація ПГМГ в карамелі, % (Фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
	1	2	3		
0,05	14	14	14	42	14
0,1	18	18	19	55	18,33
0,25	24	25	25	74	24,67
0,5	27	28	28	83	27,67
1	32	33	33	98	32,67
Сума				352	

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПГМГФ у льодяникової карамелі здійснювали з використанням модельної лікарської форми, виготовленої з однієї карамельної маси, що містить цукор і крохмальну патоку в співвідношенні 65:35.

Відповідно до даних спеціалізованої літератури про ефективні дози ПГМГФ вивчали карамельні композиції з концентраціями діючої речовини 0,05; 0,1; 0,25; 0,5 і 1% [22–24]. Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПГМГФ в льодяникових карамелях проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [25]. У якості параметра оптимізації обрали антимікробну активність 50% водних розчинів виготовлених експериментальних лікарських форм ПГМГФ, що вивчали методом дифузії в агар [26] відносно штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus* 209p), грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922) бактерій і грибів (*Candida albicans* ATCC 10321).

Дослідження з вивчення взаємозв'язку смакових характеристик льодяникової карамелі й концентрації ПГМГФ проводили за методикою А.І. Тенцової [27].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Матриці планування й результати визначення антимікробної активності виготовлених експериментальних карамельних композицій, що містять різні концентрації ПГМГФ, наведено в таблиці 1–3.

У таблицях 4–6 наведено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Дисперсійний аналіз результатів показав значущий вплив концентрації полігексаметиленгуанідину фосфату на антимікробну активність льодяникових карамелей ( $F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$ ). Здійснено перевірку відмінності середніх значень результатів визначення зон затримок росту льодяникових карамелей з полігексаметиленгуанідину фосфатом за допомогою множинного рангового критерію Дункана [25].

Встановлено, що по впливу концентрації полігексаметиленгуанідину фосфату на антимікробну активність модельних композицій льодяникових карамелей їх можна розташувати в наступні ряди переваги:



Таблиця 4

Дисперсійний аналіз отриманих результатів визначення зон затримок росту 50% водних розчинів льодяникових карамелей з полігексаметиленгуанідину фосфатом відносно *Staphylococcus aureus* 209p

Джерело мінливості	Число ступенів волі	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Концентрація ПГМГ у карамелі	4	978,4	244,6	741,21	3,5
Помилка	10	3,33	0,33		
Загальна сума	14	981,73			

Таблиця 5

Дисперсійний аналіз отриманих результатів визначення зон затримок росту 50% водних розчинів льодяникових карамелей з полігексаметиленгуанідину фосфатом відносно *Escherichia coli* ATCC 25922

Джерело мінливості	Число ступенів волі	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Концентрація ПГМГ у карамелі	4	666,26	166,57	616,93	3,5
Помилка	10	3,33	0,33		
Загальна сума	14	981,73			

Таблиця 6

Дисперсійний аналіз отриманих результатів визначення зон затримок росту 50% водних розчинів льодяникових карамелей з полігексаметиленгуанідину фосфатом у відношенні *Candida albicans* ATCC 10321

Джерело мінливості	Число ступенів волі	Сума квадратів	Середній квадрат	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Концентрація ПГМГ у карамелі	4	659,06	164,77	610,26	3,5
Помилка	10	2,67	0,27		
Загальна сума	14	661,73			

Таблиця 7

Результати визначення основного смаку льодяникових карамелей, що містять різні концентрації полігексаметиленгуанідину фосфату

Концентрація ПГМГ в карамелі, %	Значення числового індексу, бали (M ± m)	Основний смак
0,05	4,1 ± 0,13	Приємний. Незначно гіркий
0,1	3,8 ± 0,11	Непоганий. Слабо гіркий
0,25	2,9 ± 0,12	Поганий. Гіркий
0,5	2,3 ± 0,11	Поганий. Гіркий
1	1,8 ± 0,09	Дуже поганий. Дуже гіркий

відносно *Staphylococcus aureus* 209p  
1%>0,5%>0,25%>0,1%>0,05%  
відносно *Escherichia coli* ATCC 25922  
1%>0,5%>0,25%>0,1%>0,05%  
відносно *Candida albicans* ATCC 10321  
1%>0,5%>0,25%>0,1%>0,05%

Як випливає з отриманих результатів, рівень антимікробної активності льодяникових карамелей з ПГМГ перебуває в прямо пропорційній залежності від концентрації діючої речовини у дослідженому діапазоні її концентрацій. При цьому відмінності рівня антимікробної активності льодяникових карамелей з різним змістом ПГМГ статистично значущі.

Відомо, що розчини ПГМГ мають неприємний гірко-солоний смак, що може знизити споживчі властивості льодяникової карамелі й зробити її застосування малопродатним, особливо в педіатричній практиці. Тому наступним етапом досліджень з обґрунтування концентрації даної діючої речовини в кондитерській лікарській формі стало вивчення наявності зв'язку між смаковими характеристиками льодяникової карамелі й кількістю ПГМГ у ній. Результати досліджень наведено в таблиці 7.

Наведені дані вказують, що величина числового індексу смаку обернено пропорційна концентрації ПГМГ, і кращий основний смак мають карамелі льодяникові, що містять 0,05% діючої речовини. Однак, з урахуванням даних мікробіологічних досліджень, кондитерська лікарська форма з 0,1% змістом ПГМГ дозволяє прогнозувати оптимальну комбінацію специфічної активності льодяникової карамелі та її споживчих властивостей з урахуванням можливості коригування смаку харчовими добавками.

## ВИСНОВКИ

1. У результаті вивчення антимікробної активності модельних систем льодяникової карамелі для терапії й профілактики пародонтитів з полігексаметиленгуанідину фосфатом встановлено, що його концентрація в лікарській формі статистично значущо впливає на ефективність композицій і прямо пропорційна ступеню антибактеріальної й протигрибкової активності.

2. Виявлено, що 0,1% концентрація полі-гексаметиленгуанідину фосфату в льодяникової карамелі має оптимальне сполучення антимікробної активності й споживчих властивостей з урахуванням необхідності незначної корекції смаку даної кондитерської лікарської форми.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К.: Здоровье, 2000. – 464 с.
2. Барер Г.М. Терапевтическая стоматология. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Г.М. Барер. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005. – 288 с.
3. Фролова О.А. Заболевания пародонта и меры их профилактики // Лечащий врач / О.А. Фролова. – 2001. – №4. – С. 56–60.
4. Иванов В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 296 с.
5. Перспективы применения нового макролидного антибиотика – азитромицина (сумамада) в комплексном лечении пародонтита / Н.А. Филатова, Е.А. Кузнецов, Л.А. Дмитриева [и др.] // Стоматология. – 1995. – Т. 74, №1. – С. 12–15.



6. Перспективы применения препаратов фторхинолонового ряда в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения / *В.Н. Царев, С.Б. Чернышева, Л.А. Дмитриева [и др.]* // *Стоматология*. – 1998. – Т. 77, №5. – С. 13–14.
7. *Чернышева С.Б.* Использование современных антибактериальных препаратов группы фторхинолонов в комплексном лечении заболеваний пародонта: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21 «Стоматология» / С.Б. Чернышева. – М., 1999. – 28 с.
8. Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (II). Effect on antibiotic resistance of subgingival species / *M. Feres, A.D. Haffajee, C. Goncalves [et al.]* // *J. Clin. Periodontol.* – 1999. – Vol. 26, №12. – P. 784–792.
9. Сравнительная оценка современных антибактериальных препаратов при лечении пародонтита тяжелой степени в стадии обострения / *Л.А. Дмитриева, В.Н. Царев, А.Е. Романов [и др.]* // *Стоматология*. – 1998. – Т. 77, №4. – С. 17–19.
10. *Lopez N.J.* Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis. A follow-up study / *N.J. Lopez, J.A. Gamonal, B. Martinez* // *J. Periodontol.* – 2000. – Vol. 71, №1. – P. 79–89.
11. *Slots J.* Antimicrobial therapy in periodontics / *J. Slots, A.J. van Winkelhoff* // *J. Calif. Dent. Assoc.* – 1993. – Vol. 21. – P. 51–56.
12. *Van Winkelhoff A.J.* Systemic antibiotic therapy in periodontics / *A.J. van Winkelhoff, T.E. Rams, J. Slots* // *Periodontol.* 2000. – 1996. – Vol. 10. – P. 45–78.
13. *Грудянов А.И.* Оценка эффективности локального применения препарата «Метрогил-дента» при воспалительных заболеваниях пародонта / *А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, В.В. Овчинникова* // *Пародонтология*. – 2002. – №3. – С. 30–32.
14. *Goodson J.M.* Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases / *J.M. Goodson* // *Periodontol.* 2000. – 1994. – Vol. 5. – P. 142–168.
15. *Pallasch T.J.* Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy / *T.J. Pallasch* // *Periodontol.* 2000. – 1996. – Vol. 10. – P. 5–11.
16. *Коржавых Э.А.* Российский рынок кондитерских лекарственных форм / *Э.А. Коржавых, Ю.И. Зеликсон* // *Новая Аптека*. – 2007. – №10. – Режим доступа до журн.: <http://www.nov-ap.ru/index.asp>
17. *Барер Г.М.* Системы локальной доставки лекарств в лечении пародонтита: обзор литературы / *Г.М. Барер, О.В. Соловьева, О.О. Янушевич* // *Пародонтология*. – 2002. – №3. – С. 23–28.
18. Технология карамели / [*Магомедов Г.О., Олейникова А.Я., Плотникова И.В., Брехов А.Ф.*]. – СПб: ООО «Изд-во «ГИОРД», 2008. – 205 с.
19. Перспективи створення м'яких лікарських форм з полігексаметиленгуанідину фосфатом для місцевого застосування / *В.В. Гладішев, В.В. Федорчук, А.В. Головкін [та ін.]* // *Запоріжський медичний журнал*. – 2002. – №4. – С. 66–68.
20. Розробка гелю з новим антисептичним препаратом полігексаметиленгуанідину фосфатом / *В.В. Гладішев, В.В. Федорчук, Г.І. Баранова [та ін.]* // *Вісн. фармації*. – 2002. – №2 (30). – С. 58–59.
21. Біофармацевтичні дослідження нового вітчизняного антисептика. Повідомлення II. Вивчення кінетики полігексаметиленгуанідину фосфату для супозиторіїв / *В.О. Головкін, М.М. Малецький, І.О. Пухальська [та ін.]* // *Запоріжський медичний журнал*. – 2004. – №6. – С. 106–108.
22. *Федорчук В.В.* Биофармацевтические исследования мягких лекарственных средств для наружного применения с полигексаметиленгуанидина фосфатом / *В.В. Федорчук, В.В. Гладішев, Е.А. Салій* // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей*. – Запоріжжя, 2004. – Вип. XIII. – С. 249–253.
23. *Головкін А.В.* М'яка лікарська форма для вагінального застосування з дезінфектантом «Гембар» / *А.В. Головкін, М.М. Малецький, В.В. Гладішев* // *Вісник Фармації*. – 2005. – №3 (43). – С. 55–58.
24. Изучение влияния вида носителя на антимикробную активность вагинального геля с полигексаметиленгуанидина фосфатом для экстемпорального изготовления / *Малецький Н.Н., Кружнова Е.В., Дюдюн А.Д. [и др.]* // *Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури: Мат. наук.-практ. конф.* – Харків, 2007. – С. 196–200.
25. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / *А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин, С.М. Маххамов*. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
26. *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии / *Першин Г.Н.*. – М.: Медицина, 1971. – 413 с.
27. *Тенцова А.И.* Корригирование жидких лекарств сиропами и эфирными маслами / *А.И. Тенцова* // *Аптечное дело*. – 1963. – Т. XII, №1. – С. 21–26.

#### Відомості про авторів:

Курінний А.В., асистент каф. технології ліків ЗДМУ.  
 Количева Н.Л., к. мед. н., доцент каф. мікробіології ЗДМУ.  
 Гладішев В.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків ЗДМУ.  
 Клементьев В.Г., гол. лікар Європейського стоматологічного центру.  
 Дюдюн А.Д., д. мед. н., професор, зав. каф. дерматовенерології ДМА.

#### Адреса для листування:

Гладішев Віталій Валентинович. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26.  
 Тел.: (061) 224 69 23.  
 E-mail: [gladishevuv@gmail.com](mailto:gladishevuv@gmail.com)

Поступила в редакцію 03.02.2012 г.