

Л.І. Шульга

КОНЦЕПТУАЛЬНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ШЛЯХИ ЇХ РЕАЛІЗАЦІЇ

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Ключові слова: стоматологічні препарати місцевої дії, методологія, послідовність наукових досліджень.

Наведено системні підходи до розробки нових лікарських препаратів для стоматології й узагальнені схеми досліджень зі створення фармакоtherапевтичних засобів. Описано реалізовані експерименти й послідовність подальших досліджень.

Концептуальные аспекты разработки фармакоtherапевтических средств для стоматологии и пути их реализации

Л.И. Шульга

Представлены системные подходы разработки новых лекарственных препаратов и обобщенные схемы исследований по созданию фармакоtherапевтических средств. Описаны реализованные эксперименты и последовательность дальнейших изысканий.

Ключевые слова: стоматологические препараты местного действия, методология, последовательность научных исследований.

Conceptual aspects of the development of pharmacological tools for dentistry and ways of their implementation

L.I. Shulga

The article represents system concepts of development of new dental medicines. Generalized schemes of researches with the aim of creating pharmacotherapeutic remedies were given. A light was thrown upon the conducted experimental researches and a sequence of further investigations.

Key words: dental medicines of local action, methodology, sequence of scientific investigations.

Значна розповсюдженість і збільшення рівня захворюваності населення фактично всіх країн світу на запальні захворювання пародонту (ЗЗП) і слизової оболонки порожнини рота (СОПР) спонукають до поглибленого та всебічного вивчення цієї проблеми, а також підтверджують виправданість розробки нових високоефективних лікарських препаратів для покращення технології терапевтичних заходів [1,2,6–8,24].

МЕТА РОБОТИ

Розгляд і ґрунтовна оцінка концептуальних підходів і напрямків створення фармакоtherапевтичних засобів стоматологічного призначення з окресленням наукового простору для висвітлення реалізованих і подальших шляхів дослідження.

Для досягнення поставленої мети роботи поставлено ряд завдань:

- охарактеризувати загальні етапи процесу розробки фармакоtherапевтичного засобу з побудовою моделі створення нових засобів;
- узагальнити можливі підходи та напрямки виконання досліджень у вигляді складання алгоритмів зі створення стоматологічних ліків у різних лікарських формах з оцінкою переваг застосування останніх у терапевтичній стоматології;
- висвітлити реалізовані фрагменти досліджень як послідовні кроки загальної схеми запланованого вивчення з наведенням застосованої сукупності прийомів і методів їх втілення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При вирішенні поставлених завдань застосовано теоретичні або емпіричні методи, а також їх поєднання. Для схематичного представлення даних застосовано графічний

аналіз. При розробці складу лікарських засобів для стоматології використовували загальноприйняті фармакологічні, мікробіологічні та технологічні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки науково-дослідна робота є цілеспрямованим всебічним вивченням, у першу чергу необхідно поставити мету у найзагальнішому вигляді та чітко спланувати послідовні кроки її досягнення у кінцевому результаті [5,10,12].

Базуючись на логічній зв'язаності та послідовності складових частин розробки фармакоtherапевтичного засобу запропоновано модель процесу її реалізації, що відображено у вигляді блок-схеми (рис. 1). Відповідно до застосованих підходів до реалізації мети подальшу дослідницьку діяльність можна інтегрувати у блоки I–III: складові блоку I потребують застосування лише теоретичних підходів; для розв'язання завдань блоку II обов'язковим є поєднання сукупності теоретичних прийомів з емпіричними; втілення частин блоку III передбачає переважно емпіричні дослідження з подальшою теоретичною обробкою отриманих результатів.

Розберемо кожен з блоків докладніше та проаналізуємо його сегменти. Визначившись з метою (блок I), дослідник формує вимоги до засобу. У випадку розробки ліків для місцевого застосування у терапевтичній стоматології це наступні вимоги: спрямовувати дію на усунення інфекції, що є чинником формування активного запалення та подальшого розвитку змін імунного статусу локального характеру; стимулювати регенерацію і рубцювання пародонтальних кишень; послаблювати виразність або ліквідувати прояви гіпоксії; сприяти підвищенню опірності пародонта, поліпшенню трофіки; не здійснювати подразнюючого впливу на пародонт і СОПР.

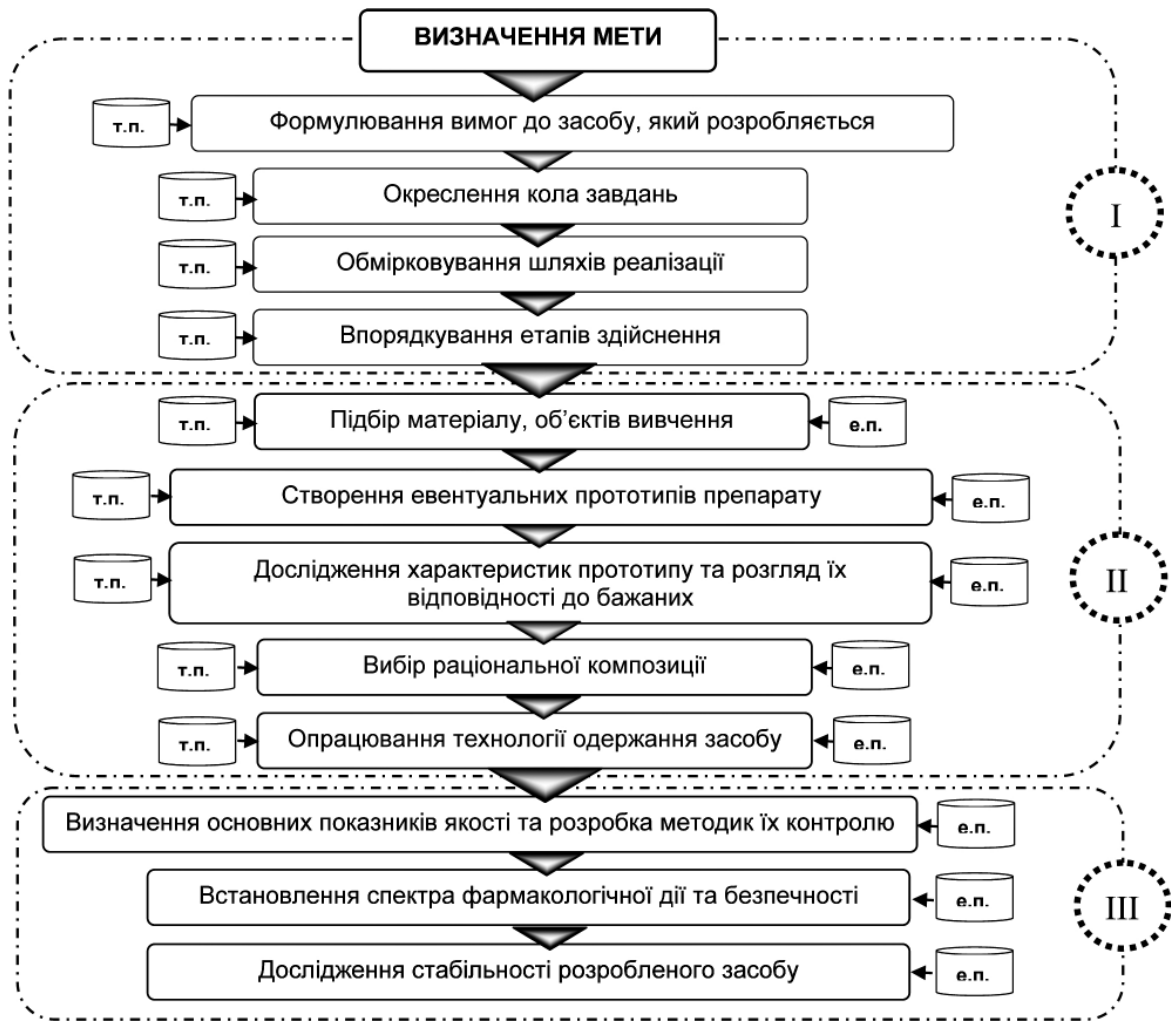


Рис. 1. Модель процесу розробки фармакотерапевтичного засобу зі ступеневим відображенням застосованих підходів, де: I–III – блоки; [т.п.] – теоретичні підходи; [е.п.] – емпіричні підходи.

Нові лікарські засоби, перш за все, мають бути ефективними, тобто мати певні фармакологічні властивості відповідно до сфери призначення. Основними принципами дії стоматологічних препаратів є вплив на пародонтопатогенну мікрофлору, продукти її життєдіяльності; запобігання або уповільнення прогресування патології; сприяння усуненню запалення, набряку та кровоточивості; зменшення проник-

ності стінок судин; розрідження гнійного ексудату; стимуляція регенеративних та обмінних процесів [1,2,21,23].

З огляду на зазначене, спектр фармакологічної дії має акумулювати смуги бажаної активності – антибактеріальну, протизапальну, репаративну, гемостатичну, мембраностабілізуючу, імуномодулюючу (рис. 2).

Вимоги висуваються і до лікарської форми засобу, що розробляється, оскільки саме вона забезпечує оптимальний



Рис. 2. Полівалентність фармакологічної дії, бажаної для засобів стоматологічного призначення.

з позиції фармакокінетики, терапевтичний ефект, зручність застосування і зберігання [11]. Важливо враховувати анатомо-фізіологічні особливості ротової порожнини, оскільки активні інгредієнти, вивільнившись зі стоматологічного препарату, будуть безпосередньо контактувати з тканинами зубів, слизовою оболонкою і пародонтом. За допомогою лікарської форми місцевого застосування, залежно від поставлених завдань, стану хворого, інших чинників, можна контролювати (швидко чи пролонговане) надходження діючих речовин до місць ураження, забезпечити їх контактування з джерелами мікробних інвазій, за потреби сприяти комфортності тривалої терапії [2,7,9].

На всіх етапах лікування запально-інфекційних патологічних процесів застосовують аплікації на край ясен, змазування м'якими лікарськими формами (пастами, мазями, гелями), введення в пародонтальні кишені лікувальних плівок чи призначають полоскання, іригації, місцеві зрошення ротової порожнини рідкими розчинами, настоями, відварами, еліксирами, розведеними настоянками тощо [4,9,13,19]. Менш поширеним, але перспективним є використання засобів у вигляді твердих лікарських форм – зборів, медичних олівців [3,14].

Беручи до уваги зазначені факти, окреслюють коло завдань, обмірковують шляхи їх реалізації та впорядковують етапи здійснення. Формують список питань, складні питання розбивають на простіші та логічно осмислюють. Формують перелік нормативної документації, постанов, фахових видань, довідників, спеціальних літературних джерел, які буде потрібно детально проробити для висвітлення сучасного стану фармакотерапії ЗЗП і СОПР, для обґрунтування актуальності та новизни теми, врахування накопиченого досвіду науковців з підкресленням досягнень і визначенням низки нерозв'язаних завдань. На стадіях блоку I передбачається застосування методів теоретичного дослідження, зокрема історичних, логічних, системних [5].

Цінність блоку II полягає в доповненні кроків дослідження емпіричними методами: експериментом, вимірюванням, спостереженням, порівнянням, описуванням для перевірки правильності умовиводів, висунутих теоретичних припущень, тверджень і побудов. При виконанні завдань аналізованого блоку використовуються також методи математичного планування експерименту, системного та структурно-функціонального аналізу [10]. На цих етапах роботи пасивний спосіб діяльності тісно поєднується з активним, в подальшому існуючи в нерозривному зв'язку. Керуючись отриманою різними шляхами інформацією, враховуючи досвід фахівців фармацевтичної та медичної галузі зі створення та використання у стоматологічній практиці нових засобів для ЗЗП і СОПР, комплектується матеріал для вивчення. На основі зазначених фактів теоретично визначають перспективні об'єкти, добирають спеціальні методи дослідження. Простежується безперервний зв'язок між теорією і практикою – висунуті теоретичні завдання перевіряють експериментально. Також обґрунтовується доцільність подальших досліджень з окресленими об'єктами або здійснюється їх вилучення. Життєвість створених тео-

ретично евентуальних прототипів препарату для стоматології визначається скринінгом. За найсуттєвішими ознаками розглядають характеристики варіантів фармакотерапевтичних засобів і порівнюють з подумки сконструйованим за допомогою методу ідеалізації препаратом стоматологічного призначення з бажаними властивостями. Результатом є вибір раціонального складу, його дослідження, встановлення відповідностей між отриманим та очікуваним. Опрацювання технології отримання засобу здійснюється на підставі відповідного до обраної лікарської форми теоретичного підґрунтя.

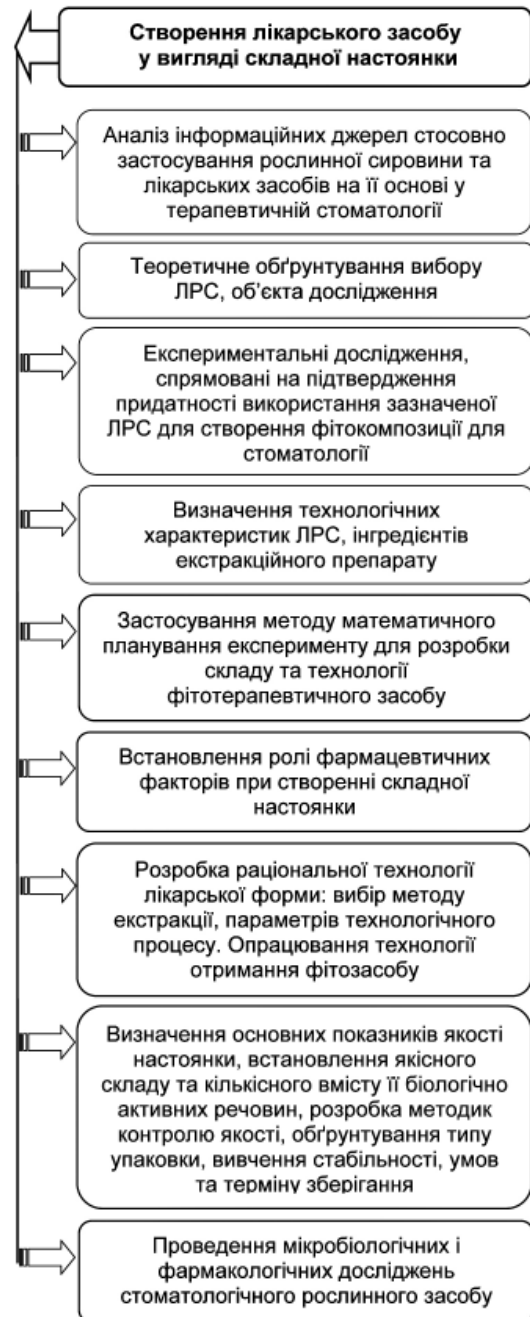


Рис. 3. Узагальнена схема досліджень зі створення складної настоянки.



У блоці III передбачається застосування емпіричних досліджень (блок II), які спрямовано на визначення основних показників якості, дослідження специфічної фармакологічної дії, безпечності лікарського засобу та його стабільності.

Керуючись побудованою узагальненою моделлю розробки фармакотерапевтичного засобу, складено алгоритми досліджень зі створення стоматологічних препаратів у рідкій і твердій лікарській формі (рис. 3,4). Схеми вивчення наведено з дотриманням принципу чергування етапів розв'язання завдань. Перший крок розробки фармакотерапевтичного засобу у вигляді складної настоянки (рис. 3) – вивчення сучасного стану опрацьованості теми, зокрема аналіз існуючих на фармацевтичному ринку України препаратів для лікування запальних захворювань ротової порожнини, засвідчення обмеженості комплексних фітопрепаратів [3]. Останнє визначено як недостатньо вирішене питання, що і є підґрунтям вчасності створення складної настоянки. На цьому етапі застосовано системний підхід і його принципи цілісності, динамічності.

Описано спробу раціоналізувати сукупність прийомів щодо обґрунтування придатності застосування рослинних компонентів у препараті для стоматології. Відповідно до принципу випереджального відображення теоретично спрогнозовано доцільність вибору солодки коренів, айру кореневищ, родовика кореневищ і коренів як вихідної лікарської рослинної сировини (ЛРС) стоматологічної композиції для терапії ЗЗП і СОПР, що згодом підтверджено мікробіологічним скринінгом [16,17,23].

Комп'ютерним прогнозуванням з використанням програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) передбачено коло можливої фармакологічної дії настоянки, спираючись на зіставлення основних біологічно активних речовин ЛРС фітозасобу зі сполуками бази даних (при значеннях індексу біологічної активності $P_a > 0,5$). Цей етап є прикладом втілення кореляційного аналізу, оскільки визначалась залежність між структурою дієвих речовин солодки коренів, айру кореневищ, родовика кореневищ і коренів та очікуваними видами біологічної активності [18,22].

З метою оптимізації процесу створення екстракційного препарату використано математичне моделювання за центральним композитним ортогональним планом, що є різновидом методу формалізації. Вивчено вплив ряду змінних параметрів (співвідношення сировина:екстрагент, екстрагент, час настоювання) на якість процесу екстрагування. Отримано трифакторну поліноміальну регресійну модель третього порядку густини досліджуваних зразків настоянок [15]. Наступні етапи з опрацювання технології розробленої настоянки та її дослідження здійснюватимуться згідно до наведеної схеми.

Амбулаторне лікування ЗЗП і СОПР, що характеризуються відмінним клінічним перебігом, передбачає індивідуальний підхід до пацієнта. Слід усвідомлювати, що ефективність застосування необхідного препарату для кожного хворого безпосередньо пов'язана з формою його випуску. У випадку необхідності створення та підтримки протягом певного періоду часу локально бажаної концентрації дієвих сполук у нагоді стають олійні розчини й олійні екстракти (та лікарські форми на їх основі), що на противагу водним і

спиртовим розчинам здатні тривало та м'яко впливати на вогнище запалення. Отже, з цією метою своєчасними є розпочаті дослідження з розробки медичних олівців (рис. 4) з хлорофіліпту екстрактом густим, вміст і придатність застосування якого обґрунтовано за допомогою методу *in vivo* [14,20].

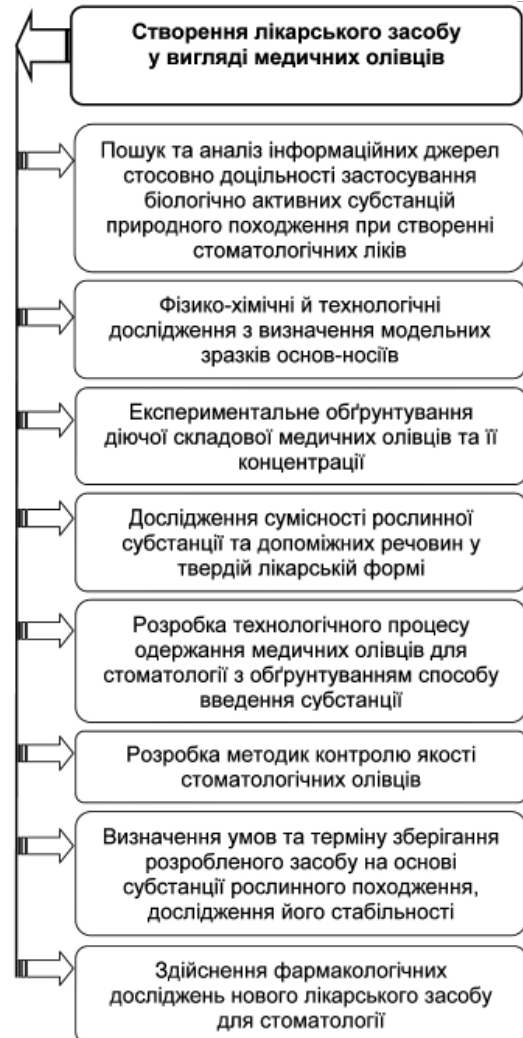


Рис. 4. Узагальнена схема досліджень зі створення медичних олівців.

ВИСНОВКИ

Висвітлено концептуальні аспекти розробки фармакотерапевтичних засобів стоматологічного призначення, що допоможе фахівцю фармації краще орієнтуватись у всій різноманітності підходів з розробки нових складів лікарських препаратів.

У вигляді моделі узагальнено і продемонстровано етапи створення нових препаратів для терапевтичної стоматології.

Складено алгоритми наукових досліджень зі створення стоматологічних ліків у вигляді настоянки та медичних олівців. Описано послідовні кроки реалізованих досліджень з запланованого вивчення з наведенням сукупності прийомів і методів, використаних для їх втілення.



СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаева Н.А. Микробиологическая и иммунологическая характеристика пародонтитов и гингивитов с актиномикотической этиологией / Н.А. Агаева // Международный мед. журн. – 2010. – №3. – С. 102–106.
2. Давтян Л.Л. Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських форм для стоматології: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. / Л.Л. Давтян. – К., 2006. – 42 с.
3. Дослідження асортименту стоматологічних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України / Л.І. Шульга, Т.С. Безценна, О.Ф. Пімінов [та ін.] // Запорозький мед. журн. – 2012. – №5. – С. 110–113.
4. Кравченко Л.С. Эффективность аписоловой мази на основе прополиса для первичной профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта / Л.С. Кравченко, Г.Н. Солоденко, С.А. Бас // Достижения биологии та медицины. – 2008. – №2. – С. 59–62.
5. Крушельницька О.В. Методологія та організація наукових досліджень: Навч. посібник / О.В. Крушельницька. – К.: Кондор, 2006. – 206 с.
6. Леус П.А. Реализация массовых программ профилактики кариеса зубов и болезней пародонта с использованием научных фактов доказательной медицины и стоматологии / П.А. Леус // Вісник стоматології. – 2010. – №3. – С. 91–96.
7. Лікарські форми у вигляді полімерних плівок як засіб лікування стоматологічних та інших захворювань слизової оболонки (огляд літератури та власних досліджень) / І.С. Гриновець, Т.Г. Калинюк, А.В. Магльований, В.С. Гриновець // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14, №2. – С. 336–343.
8. Обґрунтування оптимальної концентрації полігексаметиленгуанідину фосфату в кондитерських лікарських формах антимікробної дії для фармакотерапії й профілактики захворювань пародонта / А.В. Курінний, Н.Л. Количева, В.В. Гладишев [и др.] // Запорозький мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 100–103.
9. Панкрушева Т.А. Лекарственные формы, используемые в местной терапии воспалительных заболеваний пародонта / Т.А. Панкрушева, Н.В. Автина, А.А. Панкрушев // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, №1. – С. 139–141.
10. Стеченко Д.М. Методологія наукових досліджень: Підручник / Д.М. Стеченко, О.С. Чмир. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: Знання, 2007. – 317 с.
11. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – К.: «МОРІОН», 2005. – 848 с.
12. Шейко В.М. Організація та методика науково-дослідницької діяльності: Підручник / В.М. Шейко, Н.М. Кушнарченко. – 5-те вид., стер. – К.: Знання, 2006. – 307 с.
13. Шульга Л.І. Методологічні підходи до створення ефективних та безпечних стоматологічних лікарських засобів / Л.І. Шульга, О.Ф. Пімінов, С.М. Ролік // Український вісник психоневрології. – 2009. – Т. 17, №2. – С. 109–110.
14. Шульга Л.І. Обґрунтування придатності застосування субстанції рослинного походження та її вмісту у складі медичних олівців методом *in vivo* / Л.І. Шульга, О.Ф. Пімінов, Т.С. Безценна // Фармацевтичний часопис. – 2012. – №3. – С. 76–79.
15. Шульга Л.І. Оптимізація процесу створення екстракційного препарату стоматологічного призначення / Л.І. Шульга, І.П. Стороженко, О.Ф. Пімінов // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 199–202.
16. Шульга Л.І. Рационалізація підходу до обґрунтування кількісного вмісту лікарської сировини препарату для стоматології / Л.І. Шульга // Мат. Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична наука 2010» (16-17 грудня 2010 р., Полтава). – Полтава. – С. 132.
17. Шульга Л.І. Теоретичне обґрунтування складу рослинного засобу для місцевого застосування у стоматології / Л.І. Шульга // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – №4. – С. 47–50.
18. Шульга Л.І. Фармакологічна активність складної настойки: теоретичне прогнозування та експериментальне вивчення / Л.І. Шульга // 36. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, №3. – С. 440–445.
19. Antiplaque and antigingivitis effects of a gel containing *Punica granatum* Linn extract. A double-blind clinical study in humans / A.D.Y. Salgado, J.L. Maia, S.L. Pereira [et al.] // J. Appl. Oral Sci. – 2006. – Vol. 14 (3). – P. 162–166.
20. *Beztsenna T.S.* Thermogravimetric evaluation of the biologically active substance in the development of the technology of dental medicine / T.S. Beztsenna, L.I. Shulga, A.F. Piminov // Folia Medica Cassoviensia. – 2010. – Т. 65, №1, S.1. – P. 194.
21. *Rios J.L.* Medicinal plants and antimicrobial activity / J.L. Rios, M.C. Recio // J. Ethnopharmacol. – 2005. – Vol. 100 (1-2). – P. 80–84.
22. *Shulga L.I.* Correlation of the structural peculiarities of bioactive compounds of herbal remedy and its pharmacological value / L.I. Shulga // Annals of Mechnikov Institute. [Електр. ресурс]. – 2012. – №2. – P. 71–75.
23. *Shulga L.I.* Experimental substantiation of herb material selection in the making of complex tincture for periodontics / L.I. Shulga, S.V. Biriukova, O.F. Piminov // Annals of Mechnikov Institute. [Електр. ресурс]. – 2011. – №1. – P. 30–33.
24. Subgingival microbiota of chilean patients with chronic periodontitis / N.J. Lopez, S.S. Socransky, I. Da Silva [et al.] // J. Periodontol. – 2004. – Vol. 75 (5). – P. 717–725.

Відомості про автора:

Шульга Л.І., к. фарм. н., доцент каф. загальної фармації та безпеки ліків ШКСФ НФаУ.

Поступила в редакцію 03.12.2012 г.