

СТВОРЕННЯ АДГЕЗИВНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ФІКСАЦІЇ ПОВНИХ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ

Реброва О.Д., Маслій Ю.С., Рубан О.А.

Кафедра заводської технології ліків
Національного фармацевтичного університету

Вступ. На сьогоднішній день значно зросла кількість пацієнтів з повною відсутністю зубів, що своєю чергою вимагає якісної і функціонально повноцінної ортопедичної допомоги. При цьому в останні роки спостерігається зростання числа молодих людей з даною проблемою [1].

Найчастіше дана патологія пов'язана зі стоматологічними захворюваннями, але й існують інші причини втрати зубів, такі як генетична схильність, вікові зміни, наслідки тяжких захворювань, механічний вплив та недбале ставлення до стану порожнини рота [2].

Відсутність зубів приводить не лише до порушення мови і жувальних функцій, але і викликає диспропорцію параметрів лицевого скелета черепа, провокує особистісні зміни, психологічні розлади, змінює режим і характер харчування, а також сприяє розвитку соматичної патології [2].

Протезування вже багато років вважається традиційним і найбільш поширеним способом відновлення дефектів зубного ряду. При цьому надійна фіксація і стабілізація знімного протезу, який би зміг протистояти жувальним навантаженням, є однією з головних задач лікаря [3]. На даний час

найпростішим і ефективнішим способом для цього є використання адгезивних засобів (АЗ) у вигляді різних лікарських форм (кремів, гелів, порошків, фіксуєчих прокладок тощо), які, крім фіксації, також зменшують потрапляння їжі під протез, запобігають зміщенню протеза з протезного ложа, що, відповідно, скорочує час адаптації до ортопедичних конструкцій та підвищує комфортність їх використання [4, 5].

За результатами маркетингового аналізу встановлено, що на даний час велика кількість АЗ проявляє лише фіксуєчі властивості [6]. Однак, з метою зниження ризику розвинення патології пародонту та слизової оболонки ротової порожнини, що супроводжують адаптаційний період при звиканні до протезів, а саме: запалення, кровотечі, утворення виразок та ін. [7], необхідним є надання АЗ різних терапевтичних ефектів за допомогою включення до їх складу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [8, 9]. Перспективним на сьогодні є включення до складу АЗ як АФІ ефірної олії шавлії, яка широко використовується у стоматологічній практиці завдяки наявності протимікробної, антисептичної, протизапальної, кровоспинної, знеболювальної та регенеруючої дії [10-12].

Тому, метою нашої роботи стало проведення досліджень з розробки складу АЗ з ефірною олією шавлії для фіксації повних знімних зубних протезів.

Матеріали та методи. Перелік обраних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і допоміжних речовин та їх роль у складі АЗ, що розробляється, наведено у табл. 1.

Таблиця 1. Характеристика АФІ та допоміжних речовин

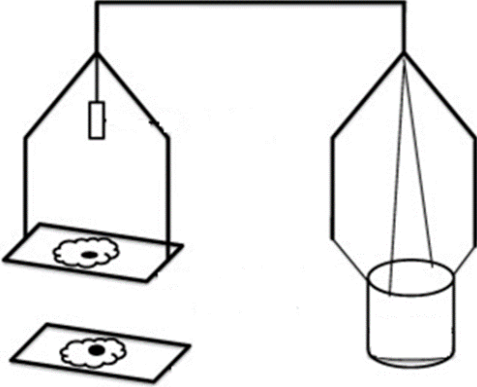
Речовина	Виробник	Роль у складі АЗ	Вміст, % (за літературними даними)
Ефірна олія шавлії	Ароматика, Україна	АФІ	1,0-2,0
Сополімер метилвінілового ефіру та малеїнового ангідриду (ПМВ/МА) під торговою назвою OraRez® MS	Boai NKY Pharmaceuticals Ltd, Китай	адгезивний полімер	20-30
Карбоксиметилцелюлоза (КМЦ)	Ugur Seluloz Kimya, Турція	адгезивний полімер, регулятор консистенції	25-35
Вазелін	Panama, Індія	основа-носіє, згущувач	16-21
Вазелінова олія	APAR Industries LTD, Індія		21-25

З метою вибору раціональної концентрації допоміжних речовин АЗ були проведені дослідження

фізико-хімічних показників за загальноприйнятими методиками [13, 14], які наведено у табл. 2.

Таблиця 2. Методики для оцінки фізико-хімічних показників АЗ

Показник	Опис
Органолептичний контроль	Зовнішній вигляд, запах і органолептичні властивості: не повинні мати прогіркливого запаху, ознак фізичної нестабільності (агрегації частинок, коагуляції і розшарування).
Однорідність	Визначають з урахуванням властивостей препарату за зовнішнім виглядом або за методикою: 4 проби препарату поміщають між предметним склом. При розгляданні отриманих проб не повинно бути включень і ознак фізичної нестабільності.
Визначення колоїдної	Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) досліджуваними зразками

стабільності	(так, щоб маси пробірок зі зразками не відрізнялись більше ніж на 0,02 г) і зважували з точністю до 0,01 г. Потім пробірки розмішували у водяний нагрівник за температури $42,5 \pm 2,5$ °C на 20 хв, насухо витирали з зовнішнього боку і розмішували у гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Стабільність визначали візуально. Зразки вважали стабільними, якщо після центрифугування у пробірках не спостерігали розшарування.
Визначення структурно-механічних (реологічних) властивостей	<p>Дослідження були здійснені за допомогою ротаційного віскозиметра з коаксіальними циліндрами «Реотест-2» (Німеччина). Він дозволяє виміряти напругу, що виникає в досліджуваній системі при певній швидкості зсуву. Методика визначення ефективної в'язкості полягала в наступному: наважку АЗ (30,0 г) поміщали в ємність зовнішнього нерухомого циліндра, внаслідок чого вона заповнювала кільцеву щілину циліндричної системи. Після цього змушували обертатися внутрішній циліндр і величину моменту відраховували за відхиленням індикатора приладу, показники якого пропорційні напрузі зсуву. Вимірювання починали з низьких швидкостей деформації. На кожному ступені відповідної швидкості деформації фіксували показники віскозиметра. За результатами цих вимірювань будували реограми, що відображають залежність дотичної напруги зсуву τ_r від градієнта швидкості D_r.</p> <p>Дотичну напругу зсуву розраховують за формулою (1):</p> $\tau_r = Z \cdot \alpha, \quad (1)$ <p>де Z - константа циліндра, 10^{-1} Па; α - показання індикаторного приладу.</p> <p>Константа циліндра вказана в паспорті приладу. Після встановлення величини дотичної напруги, яка виникає у досліджуваній системі при певній швидкості деформації, розраховують структурну в'язкість зразків за формулою (2):</p> $\eta = \frac{\tau_r}{D_r}, \quad (2)$ <p>де D_r - швидкість зсуву, c^{-1}.</p>
Оцінка адгезійної здатності	<p>Цей показник оцінювали за силою відриву однієї пластини від іншої, між якими розташовували зразок АЗ. Для цього використовували рівноплечі ваги (рис. 1): на одному кінці коромисла підвішувалась чашка для гирь, на іншому – врівноважена з нею скляна пластинка розміром $3,5 \times 11$ см. Досліджуваний зразок АЗ поміщали на нижню скляну пластинку такого ж розміру, закріплену на горизонтальній поверхні, та накривали прикріпленою до коромисла вагів іншою скляною пластинкою, після чого притискали її стандартним вантажем масою в 100,0 г впродовж 10 секунд. Далі у чашку вагів починали класти гирі до відклеювання однієї скляної пластини від одної, фіксуючи одержану масу. Дослід повторювали тричі та розраховували середнє значення.</p>  <p style="text-align: center;">Рисунок 1. Пристрій для оцінки адгезійної здатності</p>
Статистичний аналіз	Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel.

Результати та обговорення. З огляду на те, що склад олійної фази має великий вплив на фізичний вигляд і показники якості готової

лікарської форми, нами були приготовлені 3 зразки АЗ (№ 1–№ 3) із різною кількістю інгредієнтів. Результати дослідження органолептичних властивостей зразків АЗ представлені у табл. 3 [15, 16].

Таблиця 3. Органолептичні властивості зразків АЗ

Показники	Склад		
	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3
	Ефірна олія шавлії – 1% OraRez® MS – 25% КМЦ – 30% Вазелінова олія – 20% Вазелін – 24%	Ефірна олія шавлії – 1% OraRez® MS – 25% КМЦ – 30% Вазелінова олія – 25% Вазелін – 19%	Ефірна олія шавлії – 1% OraRez® MS – 25% КМЦ – 30% Вазелінова олія – 30% Вазелін – 14%
Зовнішній вигляд	Дуже в'язка маса із неоднорідним розподілом дисперсійної фази	В'язка однорідна маса	Менш в'язка маса з ознаками невеликого відокремлення олійної фази
Запах	Специфічний запах ефірної олії	Специфічний запах ефірної олії	Специфічний запах ефірної олії
Колір	Білий	Жовтувато-білий	Жовтувато-білий
Колоїдна стабільність	Стабільна	Стабільна	Нестабільна

Як показали результати (табл. 3), при збільшенні концентрації вазеліну у складі АЗ відбувається підвищення в'язкості системи, що, своєю чергою, призводить до грудкування та одержання неоднорідної маси. Збільшення кількості вазелінової олії призводить до зниження в'язкості маси та до її розшарування, що також підтверджено даними дослідження на колоїдну стабільність. Отже, для подальших досліджень були

Зразок №4

Ефірна олія шавлії – 1%
OraRez® MS – 20%
КМЦ – 35%
Вазелінова олія – 25%
Вазелін – 19%

Зразок №5

Ефірна олія шавлії – 1%
OraRez® MS – 25%
КМЦ – 30%
Вазелінова олія – 25%
Вазелін – 19%

Зразок №6

Ефірна олія шавлії – 1%
OraRez® MS – 30%
КМЦ – 25%
Вазелінова олія – 25%
Вазелін – 19%

Дослідження реологічних властивостей одержаних зразків АЗ проводили у порівнянні з референтним препаратом (**зразок № 7**) – кремом для фіксації зубних протезів «Protexix» (Квайссер Фарма ГМБХ і Ко. КГ, Німеччина), який також містить у своєму складі як адгезивний полімер похідне ПМВ/МА. Структурно-механічні властивості досліджували за допомогою ротаційного віскозиметра з коаксіальними циліндрами «Реотест-2» (Німеччина). За результатами цих вимірювань будували реограми, що відображають залежність дотичної напруги зсуву τ_r від градієнта швидкості D_r (Рис. 2).

Аналізуючи одержані реограми (рис. 2), можна сказати, що усі зразки мають достатньо щільну структуру. Зразок № 5 за своєю реологічною поведінкою та в'язкісними характеристиками максимально наближений до препарату-порівняння

обрані наступні кількості вазелінової олії та вазеліну – 25 % та 19%, відповідно.

Також було вивчено вплив інших компонентів, а саме КМЦ і OraRez® MS на органолептичні, реологічні та адгезивні характеристики фіксуючого засобу. Для цього нами було приготовлено інші 3 зразки АЗ (№ 4–№ 6), що містили обрані речовини у різних концентраціях.

на відміну від більш густого зразка № 4 та зразка № 6, який не відновив свої структурно-механічні властивості після зняття напруги. Це підтверджується даними залежності структурної в'язкості від швидкості деформації зразків АЗ із різною концентрацією OraRez® MS та КМЦ (рис. 3).

Згідно з даними рис. 3, за в'язкістю до препарату-порівняння також найбільш наближений зразок № 5, що має наступний склад адгезивних полімерів: OraRez® MS – 25%, КМЦ – 30%. Напр., при швидкості деформації (D_r) $5,4 \text{ c}^{-1}$, структурна в'язкість (η) зразків має наступні значення: зразок № 7 (референтний препарат) – 11488,89 Па·с, зразок № 4 – 14611,11 Па·с, зразок № 5 – 12019,45 Па·с, зразок № 6 – 10127,78 Па·с. Отже, попередньо можна зробити висновок, що підвищення концентрації КМЦ призводить до збільшення в'язкості АЗ, що розробляється.

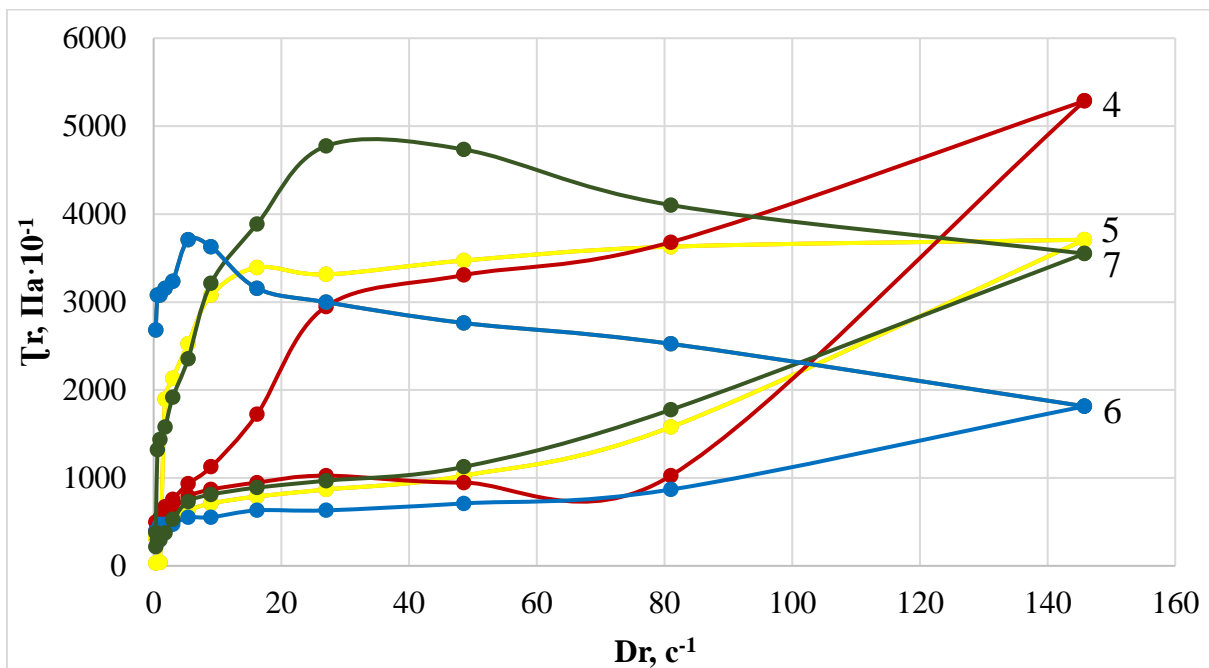


Рисунок 2. Реограми залежності дотичної напруги зсуву (τ_r) від градієнта швидкості (D_r) зразків № 4–№ 7 (при температурі 25 °C)

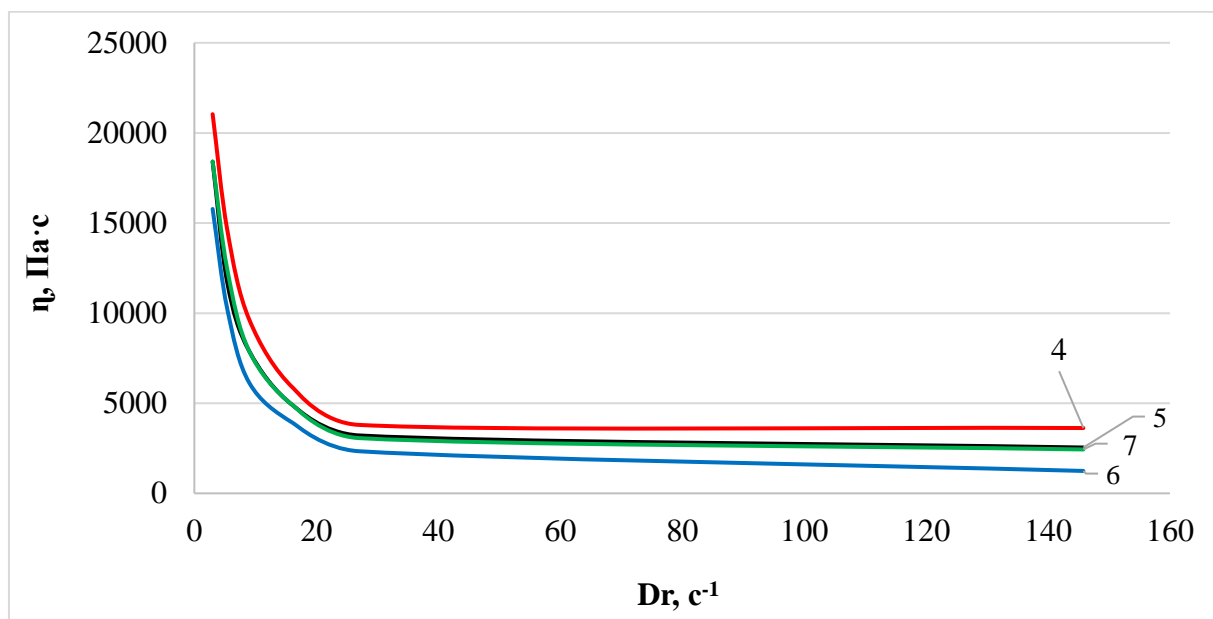


Рисунок 3. Залежність структурної в'язкості (η) від градієнта швидкості (D_r) зразків № 4–№ 7 (при температурі 25 °C)

Однією з найважливіших властивостей АЗ є сила і тривалість фіксації знімного протеза [17]. Тому наступним етапом роботи стало дослідження адгезійної здатності зразків № 4–№ 7. Аналіз проводили за наведеною методикою, із використанням рівноплечих вагів. Результати представлені у табл. 4.

Згідно з даними табл. 4, підвищення кількості OraRez® MS у складі фіксуючого засобу призводить до збільшення його адгезійної здатності. Наближені значення до препарату-порівняння за цією характеристикою мають зразки № 5 та № 6 із 25 % та 30 % OraRez® MS, відповідно. Однак, враховуючи результати усіх досліджень,

раціональними концентраціями адгезивних полімерів обрані: для OraRez® MS – 25 %, для КМЦ – 30 %.

Таблиця 4. Результати оцінки адгезивних властивостей зразків АЗ

Зразок	Маса вантажу (г), при якій відбувався відрив однієї пластини від іншої
№4	23,82 ± 0,21
№5	24,96 ± 0,05
№6	25,07 ± 0,13
№7	25,05 ± 0,05

Примітка. $n = 3, p < 0,05$

Отже, на підставі проведення ряду експериментальних досліджень розроблено раціональний склад адгезивного засобу, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для фіксації протезів на фармацевтичному ринку України.

Висновки

1. Встановлено, що на сьогоднішній день проблема повної відсутності зубів дуже актуальна, а протезування є найбільш поширеним і традиційним способом її вирішення.
2. З'ясовано, що для надійної фіксації і стабілізації знімного протезу у ротовій порожнині, який би зміг протистояти різним навантаженням, полегшити та скоротити термін адаптаційного періоду під час зникання, є адгезивні засоби.
3. Враховуючи асортимент адгезивних засобів, присутніх на вітчизняному фармацевтичному ринку, та проблему адаптації під час зникання до протезів, встановлена актуальність включення АФІ до складу засобу для фіксації знімних протезів. В якості АФІ обрано ефірну олію шавлії, яка характеризується широким спектром терапевтичної дії.
4. За результатами досліджень органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних та адгезивних властивостей фіксуючого засобу обґрунтовано склад допоміжних речовин у раціональних кількостях: OraRez[®] MS – 25 %, карбоксиметилцелюлоза – 30 %, вазелінова олія – 25 %, вазелін – 19 %.

Development of adhesive for full removable dentures fixing

Rebrova O.D., Maslii Yu.S., Ruban O.A.

Introduction. Nowadays in Ukraine, a large number of people suffer from tooth loss, which is most often due to age, injuries, diseases or insufficient care of the oral cavity. The reliable and most common way to restore dentition defects today is removable prosthetics. However, adaptation to prostheses is often accompanied by injury to the mucous membrane: inflammation, bleeding, ulceration, etc., which interferes with the normal fixation of prostheses in the oral cavity, leads to pain and reduces the quality of patient's life. That is why when using removable prostheses, special adhesives are necessary, which in most cases solve only the problem of fixing a removable denture, without providing any therapeutic effect. **The aim** of our work was to develop a new adhesive for fixing removable dentures with salvia essential oil, which has been widely used in dental practice and proved antimicrobial, antiseptic, anti-inflammatory, hemostatic, analgesic and regenerative effects. **Material & methods.** The following objects were selected: API – salvia essential oil; excipients – a copolymer of methyl vinyl ether and maleic anhydride (PMV/MA) under the trade name OraRez[®] MS (adhesive polymer), carboxymethylcellulose (adhesive polymer and consistency regulator), vaseline and vaseline oil (base-vehicle, thickener). The following parameters were

tested: organoleptic, homogeneity, colloidal stability, structural-mechanical (rheological) properties, adhesion ability. The studies were performed in comparison with the reference drug "Protefix" (Kweisser Pharma GmbH and Co. KG, Germany). **Results & discussion.** According to the results of organoleptic and physicochemical studies, it was found that the increase in the concentration of vaseline in the adhesive caused an increase in the viscosity of the system, which, in turn, led to clumping and inhomogeneous mass. At the same time, increasing the quantity of vaseline oil led to a decrease in the viscosity of the mass and to its stratification. On this basis, the rational concentration of vaseline oil and vaseline was selected 25% and 19%, respectively, which allowed obtaining a homogeneous and stable system. According to the results of structural-mechanical studies, it was found that increasing the concentration of carboxymethylcellulose led to an increase in the viscosity of the adhesive. Based on the obtained rheograms and adhesion test results, the sample containing carboxymethylcellulose and OraRez[®] MS with concentrations of 30% and 25%, respectively, was selected, which was as close as possible to the reference preparation in terms of its rheological behavior, viscosity characteristics and adhesion strength. **Conclusion.** As stated in the results of a number of experimental studies, a rational composition of the new adhesive with salvia essential oil was developed, which would allow expanding the range of domestic drugs for prostheses fixing on the pharmaceutical market of Ukraine.

Keywords: prosthetics, adhesive, composition, salvia essential oil, research

References

1. Pedersen Lyng A. M., Nauntofte B., Smidt D. Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis.* 2015. Vol. 21. P. 721-729. <https://doi.org/10.1111/odi.12337>
2. Pharmacotherapy of the disease of the mucous membrane of the empty mouth and periodontal tissue: textbook / A. V. Borisenko et al.; ed. A. V. Borisenko. Kiev: Medicine, 2018. 504 p.
3. Kumagai H., Fueki K., Yoshida-Kohno E. Factors associated with mucosal pain in patients with partial removable dental prostheses. *J. Oral Rehabil.* 2016. Vol. 43. P. 683-691. <https://doi.org/10.1111/joor.12417>
4. Gozalyan S.M., Kunitsyna O.A., Pirverdiev E.A. Review of means for fixing dentures. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2015. Vol. 5, N 11. P. 1268-1271.
5. Shim J.S. An examination of the stress distribution in a soft-lined acrylic resin mandibular complete denture by finite element analysis. *Int. J. Prosthodont.* 2010. Vol. 13. P. 19-24.
6. State register of medicines of Ukraine. <http://www.drlz.com.ua/>
7. Chesnokov V.A., Zherebtsov V.V. Features of patient adaptation during orthopedic rehabilitation based on an assessment of the quality of life and the degree of fixation of removable plate prostheses. *Pacific Medical Journal.*

2020. Vol. 2. P. 25-28. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-2-25-28>
8. Ostolopovskaya O.V., Anokhina A.V., Ruvinskaya G.R. Modern adhesive systems in clinical dentistry. PM. 2013. Vol. 4, N. 72. P. 15-20.
9. Verbovskaya R.I. The use of a therapeutic and prophylactic complex in orthopedic treatment of patients using adhesive agents to improve the microbiological status of the oral cavity. SMB. 2019. Vol. 3 (69).
10. Prokopenko M.V., Sushchenko A.V. Comprehensive analysis of the use of the phytopreparation "Perodontocid" in the conservative treatment of patients with chronic mild generalized periodontitis. Journal of new medical technologies. eEdition. 2021. N. 2. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-2-1-9>
11. Rizaeva N.M., Vakhidova N.M. Development of the composition and technology of dental gel. Bulletin of Science and Creativity. 2017. Vol. 5, N. 17. P. 109-113.
12. Cutillas A.B., Carrasco A., Martinez-Gutierrez R., Tomas V., Tudela J. Salvia officinalis L. Essential Oils from Spain: Determination of Composition, Antioxidant Capacity, Antienzymatic, and Antimicrobial Bioactivities. Chem. Biodivers. 2017. Vol. 14, N. 8. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700102>
13. Bakurinskikh A.A., Larionov L.P., Zabokrizhkiy N.A., Bakurinskikh E.A., Bakurinskikh A.B. Evaluation of adhesive comparative agents used in dental practice for fixing removable of the prosthesis. Health and education millennium. 2015. Vol. 17, N. 2. P. 17-20.
14. Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E., editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
15. Preston Lori A. Alginate lyase: Review of major sources and enzyme characteristics, structure-function analysis, biological roles, and applications. Annu Rev Microbiol. 2000. Vol. 54. P. 289-340. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.289>
16. Russo T., Gloria A., De R. Santis, Amora U.D., Balato G., Vollaro A., Oliviero O., Improta G., Triassi M., Ambrosio L. Preliminary focus on the mechanical and antibacterial activity of a PMMA – based bone cement loaded with gold nanoparticles. Bioactive Materials. 2017. Vol. 2, N. 3. P. 156-161. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.002>
17. Movchan O.V. Adhesive material designed to improve removable denture fixation: comparative analysis of its quality and its qualimetric evaluation. Bulletin of the Ukrainian Medical Dentistry Academy. 2015. Vol. 3, N. 2. P. 38-42.