

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

РОЛІК СВІТЛАНА МИКОЛАЇВНА

УДК: 615.454.122: 615.322: 615.262.1: 615.014.22: 616.31

**РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
КОМБІНОВАНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ**

15.00.01 - технологія ліків та організація фармацевтичної справи

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Львів – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ПІМІНОВ Олександр Фомич
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри технології ліків та клінічної
фармакології з фармацевтичною опікою.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КАЛИНЮК Тимофій Григорович
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького,
завідувач кафедри технології ліків і біофармації;

кандидат фармацевтичних наук, доцент
СОКОЛОВА Людмила Володимирівна
Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я.Горбачевського,
доцент кафедри фармацевтичних дисциплін.

Захист дисертації відбудеться “09” жовтня 2009 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий “____” вересня 2009 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.Д. Гасюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема патології пародонту та слизової оболонки порожнини рота останнім часом набуває особливої актуальності у зв'язку з неухильним ростом захворюваності. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, хвороби пародонту широко розповсюджені серед населення всієї земної кулі. Ранні прояви цієї патології реєструються у пацієнтів віком від 10 до 20 років, причому 80% дітей страждають на гінгівіт [Л.М.Герасимович, 2003]. Виражені деструктивні зміни пародонту із залученням у процес кісткової тканини найбільш часто виявляються серед населення після 40 років [В.С. Онищенко, 2001].

Незважаючи на існуючі заходи та засоби для терапії захворювань тканин пародонту, на сьогодні, на жаль, немає оптимальних методів впливу на механізм розвитку і всі ланки патогенезу цього запалення. Роль пускового механізму в розвитку запальних процесів пародонту відіграють мікроорганізми (в основному, стафілококи й стрептококи) та їх токсини, які у поєднанні з іншими місцевими факторами індукують зміни мікроциркуляції, імунологічної реактивності, трофіки ясен та сприяють деструкції пародонту [S.Offenbacher, 1996; В.С.Иванов, 2001]. Розповсюдженість захворювань пародонту, їх хронізація, труднощі у досягненні позитивних результатів консервативного і хірургічного лікування, поява резистентних форм мікроорганізмів потребує створення нових лікарських препаратів для місцевого лікування пародонту та слизової оболонки порожнини рота (СОПР).

Істотним недоліком існуючих лікарських засобів є короткочасна дія препаратів в умовах закритої порожнини зуба. Саме тому перспективні лікарські засоби пролонгованої дії, які забезпечують локальне та рівномірне вивільнення діючої речовини з лікарської форми, створюючи їх високу терапевтичну концентрацію в місцях використання без значного підвищення рівня лікарської речовини в системній циркуляції [Л.Л.Давтян, 1996; Г.Р.Козир, 2004; Р.М.Федін, 2005; О.І.Кутельмах, 2006]. Цим вимогам відповідають лікарські плівки та гелі, пролонгація дії яких досягається іммобілізацією діючих речовин на різноманітних полімерних носіях [Л.Л.Давтян, 2005; П.І.Середа, 2008].

На підставі вищевикладеного, розробка складу та технології вітчизняного лікарського препарату комплексної дії у вигляді комбінованого гелю для місцевої терапії запальних захворювань пародонту з антимікробною, протизапальною, репаративною, ранозагоювальною дією є своєчасною та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету “Хімічний синтез і аналіз біологічно-активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження” (номер державної реєстрації 0103U000475), “Фармакогностичне вивчення біологічно-активних речовин, створення лікарських засобів

рослинного походження” (номер державної реєстрації 0103U000476) та проблемної комісії “Фармація” МОЗ і АМН України.

Мета і задачі дослідження. Метою наших досліджень є розробка теоретично та експериментально обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості м'якої лікарської форми у вигляді стоматологічного гелю з настойкою софори японської (НСЯ) та німесулідом для профілактики та лікування запальних захворювань пародонту.

Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити наступні завдання:

- ☑ проаналізувати та узагальнити дані літератури з питань етіопатогенезу, сучасних методів профілактики та лікування запальних захворювань пародонту і слизової оболонки порожнини рота, визначити асортимент лікарських препаратів для терапії запальних захворювань пародонту на вітчизняному фармацевтичному ринку;
- ☑ оцінити перспективи застосування біологічно-активних речовин софори японської та німесулідом для створення стоматологічного лікарського засобу;
- ☑ теоретично та експериментально обґрунтувати склад лікарського препарату у формі гелю;
- ☑ провести фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні та біологічні дослідження з метою обґрунтування складу м'якої лікарської форми у вигляді гелю з біологічно активною субстанцією рослинного походження – НСЯ та синтетичної речовиною – німесулідом;
- ☑ розробити раціональну технологію виготовлення гелю з НСЯ та німесулідом у промислових та аптечних умовах;
- ☑ вивчити фізико-хімічні властивості та встановити основні показники якості розробленого стоматологічного гелю; розробити проект аналітичної нормативної документації (АНД) на лікарський препарат;
- ☑ проаналізувати дані біологічних досліджень з вивчення специфічної активності комбінованого стоматологічного гелю з НСЯ та німесулідом;
- ☑ розробити проект технологічного промислового регламенту (ТПР) для стоматологічного гелю під умовною назвою “Сонідент”.

Об'єкт дослідження – препарат “Сонідент” у вигляді гелю для застосування у стоматологічній практиці, НСЯ, німесулід, гелеві основи.

Предмет дослідження – розробка науково обґрунтованого складу і технології комбінованого гелю для застосування в комплексній терапії запальних захворювань пародонту і слизової оболонки порожнини рота на основі біологічно активної субстанції рослинного походження – НСЯ та синтетичної речовини – німесулідом; вивчення його фізико-хімічних, біофармацевтичних, біологічних та фармако-технологічних властивостей; розробка проекту АНД та обґрунтування критеріїв якості та стабільності препарату; розробка проекту ТПР та апробація його в промислових умовах.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі задач застосовувались наступні загальноприйняті методи досліджень: органолептичні, фармако-технологічні (визначення розміру часток німесулід), фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, осмотичної активності, структурно-механічних характеристик тощо), біофармацевтичні, мікробіологічні (метод дифузії в агар, мікробіологічна чистота), біологічні (визначення оптимальних концентрацій діючих речовин, вивчення специфічної активності та нешкідливості розроблених експериментальних зразків) та методи математичної статистики (обробка експериментально отриманих результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше теоретично та на підставі проведених фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних комплексних досліджень обґрунтовано склад та технологію нового комбінованого лікарського засобу з вираженою антимікробною, протизапальною, репаративною та ранозагоювальною дією для лікування запальних захворювань СОПР та пародонту.

Запропоновані та опрацьовані методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин, які закладено до проекту АНД. Встановлено фізико-хімічні властивості розробленого препарату, визначено оптимальні умови та стабільність у процесі зберігання. Досліджено взаємний вплив діючих і допоміжних речовин на реологічні, технологічні та мікробіологічні характеристики гелю.

Біологічними дослідженнями доведено специфічну активність (високу протизапальну, антимікробну, ранозагоювальну та репаративну дію) та токсикологічну безпечність запропонованого лікарського засобу.

Наукова новизна підтверджена позитивним рішенням про видачу деклараційного патенту на корисну модель (№ u 200813250 від 17.11.2008 р.); подано заявку на винахід (№ а 200813249 від 17.11.2008 р.).

Практичне значення одержаних результатів. Створено та запропоновано для практичної медицини новий оригінальний вітчизняний стоматологічний лікарський засіб у вигляді гелю.

За результатами проведених досліджень видано інформаційний лист “Технологія виготовлення в умовах аптек стоматологічного гелю з настойкою софори японської та німесулідом” та апробовано технологію препарату в умовах аптек м.Харкова, м.Донецька, м.Дніпропетровська (акти впровадження від 05.03.2009 р., 13.03.2009 р. та 20.03.2009 р. відповідно).

Розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво гелю “Сонідент”, технологію якого апробовано в умовах ВАТ ХФЗ “Червона зірка” та ТОВ ФК “Здоров’я” (акти впровадження від 11.12.2008 р. та 24.12.2008 р. відповідно). Розроблено проект АНД на гель стоматологічний під умовною назвою “Сонідент”, який відображає методики контролю якості препарату.

Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського (акт впровадження від 05.04.2006 р.), кафедри загальної та клінічної фармації Дніпропетровської державної медичної академії (акт впровадження від 01.04.2009 р.), кафедри фармакогнозії, технології ліків і медичної ботаніки Донецького національного медичного університету ім. М.Горького (акт впровадження від 06.04.2009 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 27.04.2009 р.), кафедри технології лікарських засобів Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 28.05.2009 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 05.06.2009 р.).

Особистий внесок здобувача. У комплексі досліджень з метою розробки складу та технології нового лікарського засобу для фармакотерапії запальних захворювань пародонту особисто здобувачем:

- ☑ проаналізовано та узагальнено дані стосовно етіології, патогенезу та сучасних методик профілактики та лікування запальних захворювань пародонту і слизової оболонки порожнини рота, проведено аналіз ринку лікарських засобів, які застосовуються для терапії запальних захворювань пародонту;
- ☑ оцінені перспективи застосування софори японської та німесулідіду для створення стоматологічного лікарського засобу;
- ☑ теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад та технологію нового лікарського засобу “Сонідент” на основі НСЯ та німесулідіду;
- ☑ розроблено методики контролю якості стоматологічного гелю з НСЯ та німесулідом, що ввійшли до проекту АНД;
- ☑ вивчено стабільність розробленого препарату під час зберігання;
- ☑ розроблено проект технологічного регламенту на виробництво препарату та апробовано його в промислових умовах;
- ☑ за участю здобувача проведено біологічні дослідження з вивчення специфічної активності та безпечності препарату;
- ☑ статистично оброблені та проаналізовані одержані результати експериментальних досліджень.

Персональний внесок у всіх опублікованих наукових працях зі співавторами (О.Ф.Пімінов, С.Ю.Штриголь, І.Л.Дикий, О.А.Шакун, Л.І.Шульга, О.В.Лукієнко, Л.О.Печенізька) вказується за текстом дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні результати дисертаційної роботи викладені на: III Міжнародній науково-практичній конференції “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, 2003); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Створення, виробництво, стандартизація,

фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Тернопіль, 2004); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Організаційно-правові проблеми рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів у сучасних умовах” (Харків, 2004); V Всеукраїнській науково-практичній конференції “Клінічна фармація в Україні” (Харків, 2004); IV Міжнародній конференції “Медико-соціальна екологія личности: состояние и перспективы” (Беларусь, Мінськ, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (Харків, 2007); VII Всеукраїнській конференції з міжнародною участю “Клінічна фармація в Україні” (Харків, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 робіт, серед яких 6 статей (з них 4 - у фахових наукових виданнях), 7 тез доповідей та інформаційний лист.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 177 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, об'єктів і методів дослідження, 3 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків (16 с.). Робота ілюстрована 29 таблицями (23 с.) та 27 рисунками (16 с.). Бібліографія включає 302 літературних джерела, серед яких 84 – іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** сформульовано актуальність теми, мету і задачі дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів роботи.

У **першому розділі** узагальнено дані літературних джерел стосовно питань етіопатогенезу та лікування запальних уражень пародонту; проаналізовано протизапальні стоматологічні лікарські засоби на фармацевтичному ринку України; оцінено можливість щодо застосування НСЯ та німесуліді як біологічно активних субстанцій для розробки стоматологічного препарату та розглянуто основні переваги гелевих основ як носіїв при створенні препаратів для лікування стоматологічних захворювань.

В Україні зареєстровано 34 стоматологічні протизапальні лікарські засоби, з яких 23,6% вітчизняного виробництва. На рис. 1 наведено розподіл стоматологічних препаратів за лікарськими формами.

За наведеними даними значний відсоток серед лікарських засобів, які застосовуються у стоматологічній практиці складають розчини та аерозолі для зрошення ротової порожнини, але їх застосування є не завжди ефективним, оскільки порожнина рота постійно зволожується слиною, що не дає змогу досягти терапевтичних концентрацій діючих речовин у тканинах пародонту. Те саме стосується і таблеток для розсмоктування, бо значна частина біологічно активної речовини попадає в шлунково-кишковий тракт, не чинить місцевої дії, спричиняючи лише негативні побічні ефекти. Вищеперелічені лікарські форми

практично не можуть застосовуватись у педіатрії та геріатрії, а також для пацієнтів із захворюваннями дихальної, нервової та ендокринної систем. Крім того, з фармакоеконімічної точки зору, вартість проходження терапевтичного курсу до повного видужання пацієнта доволі висока.

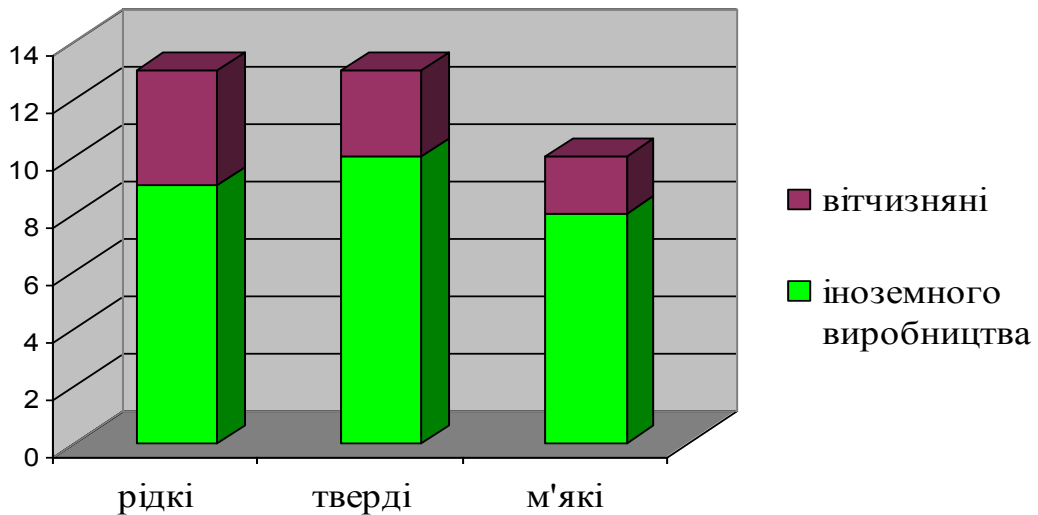


Рис. 1. Стоматологічні лікарські засоби на українському фармринку.

Тому, розробка і впровадження у виробництво нового м'якого лікарського засобу у формі гелю для застосування у стоматологічній практиці є завданням важливим і актуальним у теперішній час, враховуючи широку розповсюдженість захворювань пародонту та СОПР.

У **другому розділі** обґрунтовано вибір загальної методології досліджень, наведено характеристики використаних діючих та допоміжних речовин, методики та методи досліджень.

У **третьому розділі** представлено результати теоретичних та експериментальних (органолептичних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, біологічних та технологічних) досліджень з розробки оптимального складу та раціональної технології комбінованого стоматологічного гелю.

Особливу увагу при створенні м'яких лікарських форм приділяють вибору основи, яка б рівномірно розподілялась по слизовій, не змивалася слиною та сприяла рівномірному вивільненню лікарських речовин (продовжувала їх дію та penetрацію у тканини), а також перешкоджала всмоктуванню у системний кровопотік; мала помірну осмотичну активність, не пересушувала СОПР; не проявляла алергізуючої, місцевоподразнюючої дії, не пригнічувала ріст грануляцій; мала значення рН близьке до рН СОПР; була хімічно стабільною та індиферентною по відношенню до діючих лікарських речовин; забезпечувала фізико-хімічну стабільність препарату та мікробіологічну чистоту протягом технологічного терміну придатності.

Для вибору оптимального складу основи-носія нами було проведено комплексні дослідження гідрофільних основ, де у якості гелеутворювачів використовували метилцелюлозу (МЦ), натрій-карбоксиметилцелюлозу (Na-КМЦ) та карбопол 934 Р. Крім того, до їх складу вводили гідрофільні неводні розчинники (ГНР) – гліцерин, пропіленгліколь та ПЕО-400. Ці основи відповідають наведеним вище вимогам до носіїв стоматологічних препаратів. Склад модельних зразків гелевих основ наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Склад модельних зразків гелевих основ

№ з/п	Інгредієнти	Кількість г на 100 г
Зразок №1	метилцелюлоза	5,0
	пропіленгліколь	10,0
	поліетиленоксид-400	10,0
	вода очищена	75,0
Зразок №2	натрій-карбоксиметилцелюлоза	8,0
	гліцерин	20,0
	вода очищена	72,0
Зразок №3	карбопол 934Р	1,0
	триметамол	до рН 7,0
	пропіленгліколь	20,0
	вода очищена	до 100,0

З метою вибору оптимальної основи проведено структурно-механічні, біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження виготовлених гідрогелів. У результаті вивчення реологічних властивостей встановлено, що реограми зразків №1 та №2 знаходяться в межах оптимальних значень реопараметрів, але нижня межа їх плинності нижче припустимого значення (рис. 2). У той же час не зважаючи на те, що реограма зразка №3 виходить за рамки реологічного оптимуму, значення нижньої межі плинності даної основи відповідає оптимальним параметрам. Зміщення реограми карбопольної основи у ділянку великих значень напруги зсуву характеризує її консистенцію як дуже в'язку структуру. Тому на основі експериментальних даних було розраховано значення структурної в'язкості досліджуваних модельних зразків гелевих основ у залежності від швидкості деформації, якими відображено найвищу структурну в'язкість зразка №3.

Це є позитивною характеристикою даної основи, враховуючи, що введення однієї з діючих речовин у рідкому стані призведе до зміни реологічних характеристик у бік розрідження системи, що підтверджено подальшими експериментальними дослідженнями структурної в'язкості. Виходячи з теоретичного припущення можливої втрати в'язкості гелю на водорозчинній основі при контакті зі СОПР, цей фактор виявляється

пріоритетним для визначення карбопольної гелевої основи як найперспективнішої для приготування стоматологічного препарату.

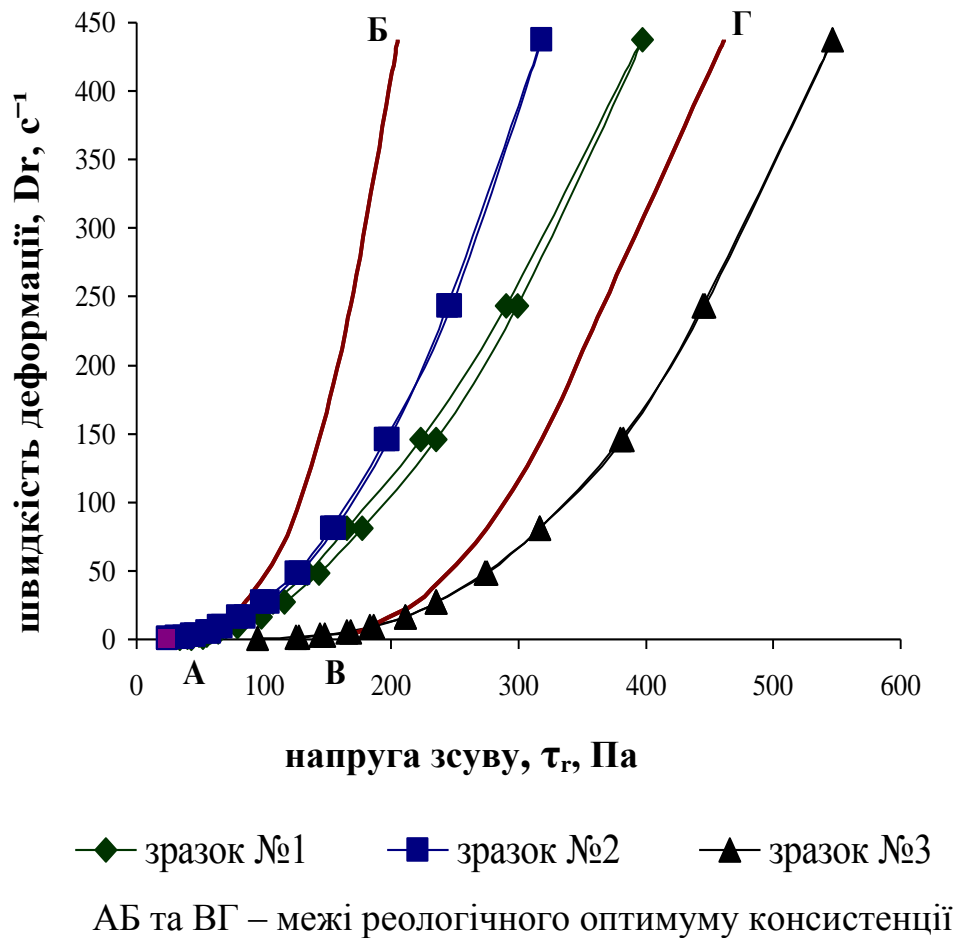


Рис. 2. Залежність реопараметрів модельних зразків основ від складу (при $D_r = 1,0\text{--}437,4 \text{ с}^{-1}$).

Біофармацевтичними дослідженнями доведено, що найбільш повно вивільнюються фенольні сполуки НСЯ з карбопольної основи на всіх відрізках часу. Крім того, тільки карбопольна основа забезпечила збільшення діаметру забарвлених зон з 12 до 24 години, що свідчить про пролонгацію дії лікарського засобу за рахунок носія.

Вивченням мікробіцидної активності основ з НСЯ встановлено, що антибактеріальна активність НСЯ при введенні до зразка №1 зникає. Зразки з НСЯ в основі Na-КМЦ (зразок №2) проявляють слабку антимікробну активність відносно *B.subtilis*, *K.pneumoniae* та *S.aureus*. Це свідчить про слабкий вплив НСЯ на ці тест-штами при введенні у натрій-карбоксиметилцелюлозну основу.

Наявність спектру мікробіцидної дії характерно для НСЯ у складі гелю карбополу. Так, антибактеріальна активність складає: відносно *E.coli* - 13,7 мм, *S.aureus* - 15,7 мм, *P.mirabilis* - 12,0 мм, *B.subtilis* - 16,5 мм, *K.pneumoniae* - 16,7

мм), *S.albicans* - 12,0 мм. Таким чином, НСЯ не втрачає своєї антибактеріальної та антифунгальної активності при введенні до основи №3.

За результатами проведених комплексних досліджень нами експериментально визначено переваги застосування основи №3 (гелевої основи карбополу 934Р, нейтралізованого трометамолом до рН 7,0) у якості основи-носія, яка найбільш придатна для створення стоматологічної м'якої лікарської форми. Відомо, що гелі карбополів мало піддаються мікробіологічному ураженню; їх просторова сітка є термостабільною, не руйнується і не плавиться при підвищенні температури; вони добре розподіляються на слизових, утворюючи найтонші плівки, завдяки чому досягається пролонгуючий ефект та спостерігається поява охолоджуючого ефекту; за рахунок адсорбційних властивостей гелю карбополу сприяє поглинанню секретів слизової оболонки і утворює з ними гомогенні суміші, що особливо важливо при наявності серозного та гнійного ексудату у хворих на гінгівіт і пародонтит.

З метою розробки оптимального складу носія вивчено вплив введення НСЯ на реопараметри основи, де концентрація карбополу 934Р становила 0,5%, 0,8%, 1,0%, 1,2% та 1,5% відповідно.

Передбачена нами зміна реологічних характеристик обраних гелевих основ при додаванні до них інших компонентів підтверджена даними на рис. 3., який відображає, що гелі з концентраціями карбополу 0,5% та 0,8% виходять за межі мінімальних значень реологічного оптимуму, що свідчить про їх недостатні консистентні властивості. Зразок з концентрацією карбополу 1,5% є дуже в'язким, що утруднить екструзію гелю з туб.

Реограми зразків з концентрацією карбополу 1% та 1,2% знаходяться в межах реологічного оптимуму. Основи з зазначеними концентраціями карбополу виявляють реологічні якості, достатні для створення гелю з НСЯ, забезпечуючи певні консистентні властивості розроблюваного препарату. Виходячи з теоретичного припущення, що введення німесуліді до ГНР може призвести до підвищення структурної в'язкості системи, для подальших досліджень нами було обрано концентрацію карбополу 934Р 1%.

Теоретично доведено доцільність використання трометамолу як нейтралізатора. Фізико-хімічними дослідженнями встановлена оптимальна концентрація трометамолу в складі гелю залежно від рН середовища. Фізіологічне значення рН слизової оболонки порожнини рота в нормі знаходиться в межах 6,5-7,2, а відхилення у кислий бік може призвести до карієсу зубів та розвитку запальних захворювань тканин порожнини рота, нами обрана концентрація трометамолу 0,6%, при нейтралізації яким створюється зазначений інтервал рН.

Оскільки вагому роль у розвитку захворювань пародонту відіграють мікроорганізми та продукти їх життєдіяльності, нами на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під керівництвом проф. Дикого І.Л. проведено попередній мікробіологічний скринінг відносно класичних тест-

штамів та анаеробних збудників стоматологічних захворювань, на підставі якого обрана концентрація НСЯ (10%).

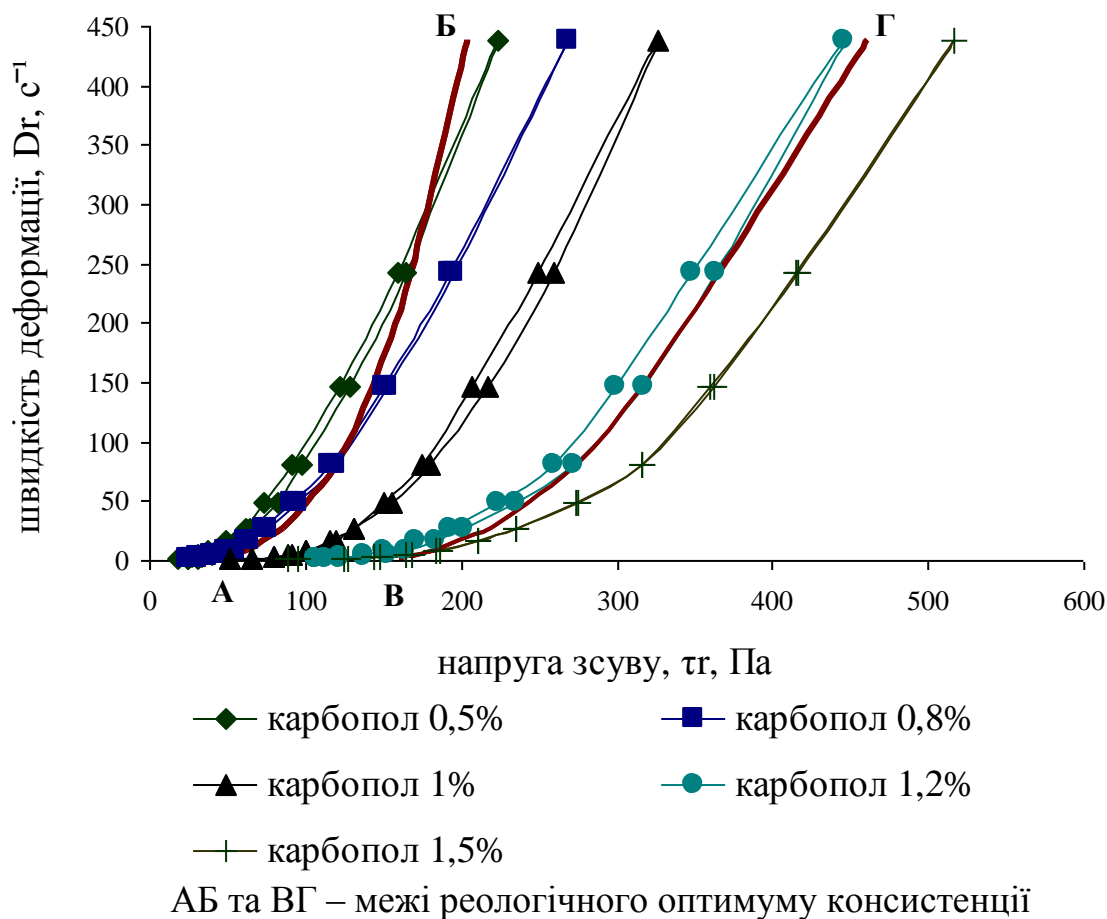


Рис. 3. Реограми гелів карбополу 934Р, нейтралізованих трометамолом до рН 7,0, з НСЯ ($t=20^{\circ}\text{C}$).

Фармако-технологічними дослідженнями визначено ступінь дисперсності німесулідів за розміром часток його суспензії під мікроскопом у гідрофільних неводних розчинниках (гліцерині, пропіленгліколі та ПЕО-400) залежно від їх виду та концентрації. Доведено доцільність введення німесулідів до складу гелю за типом суспензії. Встановлено, що однорідність та допустимий розмір часток дають гелі з німесулідом у ПЕО-400 та пропіленгліколі при концентрації ГНР від 10 до 30%. Тому для подальших досліджень нами було відібрано зразки гелів, де у якості ГНР обрано ПЕО-400 та пропіленгліколь.

При контакті гелів на гідрофільній основі з СОПР виникає осмотичний тиск, який залежить, насамперед, від концентрації ГНР у складі препарату. Тому було проведено вивчення впливу концентрації та природи ГНР на осмотичну активність гелів з німесулідом та НСЯ з метою вибору

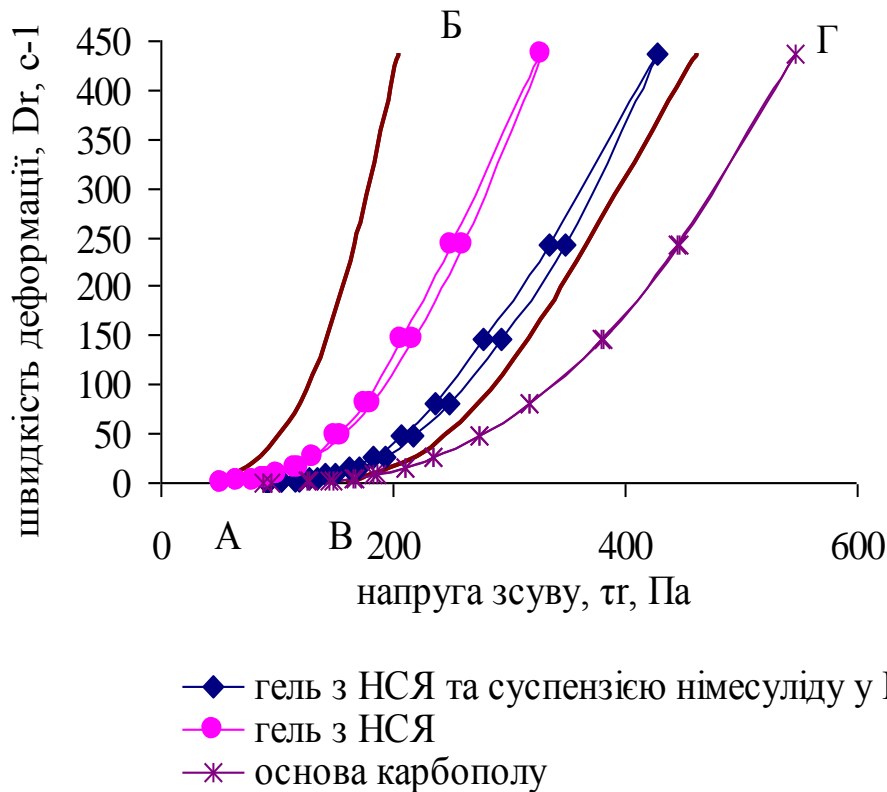
оптимального ГНР та його концентрації. За результатами досліджень методом діалізу крізь напівпроникну мембрану визначена висока осмотична активність гелів з ПЕО-400 в усіх досліджуваних концентраціях та пропіленгліколю в концентраціях 25 та 30%. Але введення ГНР у цих концентраціях до складу гелю може спричинити порушення нормальної вологості порожнини рота і викликати дискомфортні відчуття при нанесенні препарату на слизову оболонку.

Гелі з концентраціями пропіленгліколю 10-20% є осмотично активними, мають м'який дегідратуючий ефект і не чинять пересушуючої дії на пошкоджені тканини пародонту та грануляції. Однак використання концентрації пропіленгліколю менше 20% призводить до отримання неоднорідного гелю завдяки великому діаметру часток німесулід, що можуть травмувати слизову при дентальній аплікації. Тому ми обрали введення німесулід до складу гелю за типом суспензії з використанням допоміжної речовини пропіленгліколю у концентрації 20%.

Враховуючи, що одним з основних патогенетичних механізмів захворювань слизової оболонки порожнини рота та пародонту є запалення, концентрація німесулід в модельних зразках обрана за допомогою скринінгових досліджень протизапальної активності на моделі карагенінового запалення задньої кінцівки щурів. Вміст німесулід (0,5%) було обрано на підставі досліджень, які проводили на базі кафедри клінічної фармакології та фітотерапії НФаУ під керівництвом проф. Штриголя С.Ю.

Як відомо, діючі та допоміжні речовини м'яких лікарських засобів можуть впливати на їх структурно-механічні, біофармацевтичні та мікробіологічні характеристики. Тому нами було досліджено вплив введення суспензії німесулід у пропіленгліколі на фізико-хімічні властивості гелю, вивільнення фенольних сполук НСЯ та мікробіцидну активність стоматологічного препарату.

Реограми гелів на основі карбополу із вмістом німесулід 0,5 % (рис. 4) демонструють, що введення німесулід в ПГ скомпенсувало падіння реопараметрів після введення НСЯ. Реограми обох зразків знаходяться в межах реологічного оптимуму консистенції для м'яких лікарських засобів на гідрофільній основі. Значення нижньої межі плинності цих зразків, що складають 51,94 Па та 91,65 Па, також відповідають оптимальним значенням меж плинності, окреслених відрізком АВ. При введенні німесулід спостерігається зростання площі петлі гістерезису, що свідчить про підвищення тиксотропних властивостей, які зумовлюють добре намазування гелю та його екструзію з туб. Цей факт можна пояснити впливом молекул пропіленгліколю на структуру просторової сітки, що утворена нейтралізованими молекулами карбополу. На основі експериментальних даних було розраховано значення структурної в'язкості досліджуваних зразків та встановлено, що при введенні суспензії німесулід в ПГ структурна в'язкість системи збільшується, що забезпечить утримання гелю на поверхні ясен та пролонгацію дії німесулід.



АБ та ВГ – межі реологічного оптимуму консистенції

Рис. 4. Вплив введення суспензії німесулід на реопараметри гелю при температурі $20 \pm 1^\circ C$ (при $D_r = 1,0 - 437 c^{-1}$).

Таким чином, введення суспензії німесулід у ПГ забезпечує одержання стоматологічного лікарського засобу з німесулідом та НСЯ з належними реологічними властивостями.

Вивчення динаміки вивільнення фенольних сполук НСЯ з гелю в присутності суспензії німесулід у ПГ свідчить про те, що суспензія суттєво не впливає на динаміку вивільнення фенольних сполук НСЯ на всіх проміжках часу. Значення діаметру забарвлених зон знаходяться в межах стандартної похибки відхилення.

З метою оцінки впливу німесулід на антимікробну активність гелю було проведено мікробіологічну оцінку композицій з НСЯ та суспензією німесулід. Визначення мікробоцидної дії проводили методом “колодязів”. Дані табл. 2 свідчать, що карбополна основа проявляє антимікробну активність відносно *E.coli* ($13,7 \pm 0,3$ мм), *S.aureus* ($13,7 \pm 0,2$ мм), *B.subtilis* ($13,0 \pm 0,1$ мм) та *K.pneumoniae* ($14,0 \pm 0,3$ мм).

З введенням НСЯ до основи активність відносно цих мікроорганізмів нарощується та проявляється чутливість до *P.mirabilis* ($12,0 \pm 0,4$ мм) та *C.albicans* ($12,0 \pm 0,6$ мм). При додаванні ж суспензії німесулід активність або

збільшується (наприклад, до *E.coli*, *S.aureus* та *C.albicans*) або залишається на тому ж рівні (*P.mirabilis*, *K.pneumoniae*, *B.subtilis*) та з'являється бактерицидна активність до *P.aeruginosa* ($12,0\pm 0,3$ мм).

Таблиця 2

Вплив діючих речовин на антимікробну активність гелю, n=6

Тест-штами	основа	основа+ НСЯ	основа+НСЯ +німесулід у ПГ
	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів (мм)		
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	13,7±0,3	13,7±0,4	16,8±0,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	-	-	12,0±0,3
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	13,7±0,2	15,7±0,3	19,7±0,1
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 034016	-	12,0±0,4	12,0±0,5
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	13,0±0,1	16,5±0,5	16,7±0,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	14,0±0,3	16,7±0,7	16,7±0,2
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	-	12,0±0,6	17,0±0,3

Примітка: * – клінічні штами мікроорганізмів, “-” – відсутність зон затримки росту.

Таким чином, доведено, що діючі речовини стоматологічного гелю позитивно впливають на фізико-хімічні, біофармацевтичні та мікробіологічні властивості препарату.

Для підтвердження ефективності консервуючої дії гелю вивчали здатність клітин мікроорганізмів виживати за певний час після контамінації препарату. Одержані результати задовольняють вимогам ДФУ щодо ефективності антимікробної консервуючої дії стосовно лікарських засобів для місцевого застосування. Це доводить, що НСЯ та пропіленгліколь у складі розробленого гелю здатні забезпечити необхідну антимікробну консервуючу дію без додаткового введення антимікробного консерванту.

На основі проведених експериментальних досліджень нами обґрунтовано склад м'якої лікарської форми у вигляді стоматологічного гелю (мас %): настойки софори японської – 10,0; німесуліду – 0,5; карбомеру (карбополу) 934Р – 1,0; трометамолу – 0,6; пропіленгліколю – 20,0; води очищеної – до 100,0.

Нами розроблена технологія виготовлення комбінованого стоматологічного гелю під умовною назвою “Сонідент” (“со” – софора японська, “ні” – німесулід, “дент” – дентальна аплікація) для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота в аптечних та промислових умовах. При відпрацюванні технології в умовах

аптеки підібрано оптимальний спосіб введення німесулід у гелеву основу та визначено фармако-технологічні властивості одержаних модельних зразків. Оскільки одним зі способів отримання МЛЗ з пролонгованим ефектом є введення діючої речовини у тонкодиспергованому стані, експериментальне обґрунтування введення німесулід у вигляді суспензії, так як він не розчинний у компонентах препарату. В якості допоміжних рідин використані вода очищена та пропіленгліколь. Якість отриманої суспензії оцінювали за розміром часток дисперсної фази (німесулід) мікрометричним методом.

Результати досліджень, наведені в табл. 3, дозволяють зробити висновок, що при екстемпоральному приготуванні стоматологічного гелю, як допоміжну рідину для подрібнення німесулід слід використовувати пропіленгліколь. Розроблена технологічна схема одержання гелю в промислових умовах наведена на рис. 5.

Таблиця 3

Вплив допоміжної рідини для подрібнення німесулід при приготуванні гелю в аптечних умовах на розмір його часток

Допоміжна рідина	Кількість часток німесулід різного розміру, %			
	< 40 мкм	40-60 мкм	60-70 мкм	> 70 мкм
Пропіленгліколь	5,92±5,01	17,62±4,70	72,16±8,90	4,32±2,92
Вода очищена	-	4,32±1,65	14,67±4,98	81,01±6,04

Примітка. Дані є середніми з 5 визначень.

У четвертому розділі наведені результати розробки методик ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин – НСЯ (флавоноїдів, фенольних сполук, рутину) та німесулід. Дослідження проводили на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ під керівництвом наукового співробітника Губар С.М.

Для ідентифікації НСЯ запропоновано: на флавоноїди – реакція з 5% розчином хлориду окисного заліза – зеленкувато-буре забарвлення; на фенольні сполуки – реакція з кислотою хлористоводневою концентрованою та порошком цинку – оранжеве забарвлення (утворення антоціанідинів); на рутин – тонкошарова хроматографія (ТШХ).

Для ідентифікації німесулід запропоновано метод УФ-спектроскопії (на спектрометрі Specord-200) та ТШХ. УФ-спектр поглинання розчину гелю має максимум при довжині хвилі (299 ± 2) нм в області від 250 до 350 нм.

Для кількісного визначення німесулід та НСЯ (суми флавоноїдів у перерахунку на рутин) у складі стоматологічного гелю запропоновано та доведено доцільність використання методу адсорбційної спектрофотометрії. Встановлено, що основа розробленого гелю не впливає на спектр поглинання німесулід та флавоноїдів НСЯ, що дозволяє проводити кількісний аналіз діючих речовин за допомогою прямого спектрофотометричного методу.

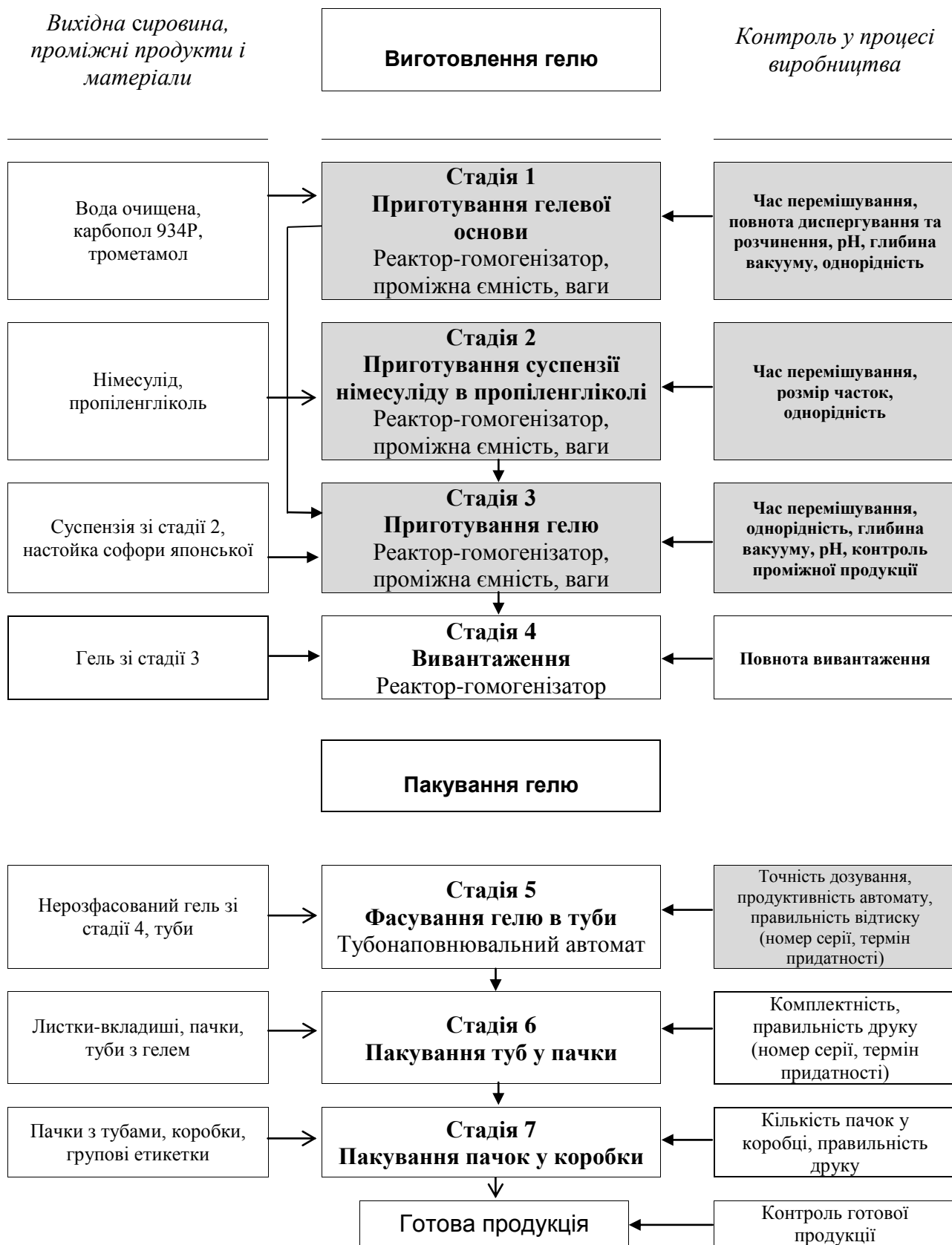


Рис. 5. Технологічна схема виробництва гелю "Сонідент".

Проведено дослідження стабільності гелю “Сонідент” у процесі зберігання у тубах алюмінієвих за умов двох температурних режимів (при кімнатній температурі та у прохолодному місці). Доведено, що при зберіганні протягом двох років у прохолодному місці при температурі $+12,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ за показниками якості препарат відповідає вимогам, закладеним у проекті АНД.

У п'ятому розділі наведені результати біологічних досліджень, які були проведені на базі кафедр НФаУ: мікробіології, вірусології та імунології під керівництвом проф. Дикого І.Л., клінічної фармакології та фітотерапії під керівництвом проф. Штриголя С.Ю., фізіології, анатомії та біології під керівництвом проф. Малоштан Л.М.

Дослідженнями “in vivo” встановлено нешкідливість при внутрішньошлунковому введенні гелю “Сонідент” у порівнянні з гелем “Камістад”, а також доведено відсутність місцевопоздразнювальної та токсичної дії гелю при нашкодженні.

Вивчена протизапальна активність стоматологічного гелю з НСЯ та німесулідом на двох моделях запалення (карагеніновий і зимозановий набряки), яка перевищує аналогічну активність препаратів порівняння – мазі “Вундехіл” та гелю “Німулід 1%”.

Досліджена антимікробна активність стоматологічного гелю “Сонідент” відносно специфічних збудників запальних захворювань пародонту, яка не поступається за специфічною дією гелям “Камістад” та “Метрогіл Дента”.

На моделях трафаретних та різаних ран у щурів визначений високий рівень ранозагоювальної та репаративної дії гелю “Сонідент”, який перевищує препарат порівняння – гель “Камістад” (табл. 4).

Таблиця 4

Репаративна дія гелю “Сонідент” на моделі лінійних різаних ран у щурів ($M \pm m$), $n=10$

Групи тварин	Міцність рубця (ум.од.)	Репаративна активність, %
Контроль	$370,09 \pm 19,50$	-
Гель “Камістад”	$522,16 \pm 21,86^*$	41,10
Гель “Сонідент”	$613,38 \pm 12,19^{**}$	65,73

Примітки: * - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$; ** - відхилення вірогідне по відношенню до препарату порівняння, $p \leq 0,05$; n – кількість тварин у групі.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Науково обґрунтовано склад, розроблено технологію та методи контролю якості м'якої лікарської форми у вигляді стоматологічного гелю комбінованої дії для профілактики та лікування запальних захворювань пародонту, в якій поєднані субстанція природного походження (настойка софори японської) та синтетична (німесулід), що дозволяє розширити спектр фармакологічної дії лікарського засобу.

1. Проаналізовано асортимент лікарських препаратів промислового виробництва для терапії запальних захворювань пародонту. Встановлено, що препаратів вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України в 3,25 рази менше, ніж іноземних. Висвітлена обмежена кількість серед них м'яких лікарських засобів комплексної дії. Обґрунтовано переваги використання гелів для місцевого лікування патології СОПР та пародонту.
2. Теоретично обґрунтовано доцільність розробки вітчизняного комбінованого стоматологічного гелю. На підставі вивчення літературних джерел обрано біологічно активну субстанцію рослинного походження – настойку софори японської та синтетичну речовину – німесулід.
3. Обґрунтовано вибір гелю як оптимальної лікарської форми для створення стоматологічного лікарського засобу з настойкою софори японської та німесулідом. У результаті комплексних фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень обґрунтовано наступний склад гелю: настойки софори японської 10,0; німесулід 0,5; карбополу 1,0; трометамолу 0,6; пропіленгліколю 20,0; води очищеної до 100,0 (одержано позитивне рішення на видачу деклараційного патенту на корисну модель (№ а 200813249 від 17.11.2008 р. – “Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування стоматологічних захворювань”) та подано заявку на винахід (№ у 200813250 від 17.11.2008 р.).
4. На підставі проведених фармако-технологічних досліджень розроблено та опрацьовано технологію виготовлення гелю, враховуючи послідовність введення діючих та допоміжних речовин. Запропоновано технологічну та апаратурну схеми виробництва. Складено інформаційний лист “Технологія виготовлення в умовах аптек стоматологічного гелю з настойкою софори японської та німесулідом” (№2-2009), який затверджено Укрпатентінформом; розроблено технологічну інструкцію та апробовано технологію гелю в аптечних умовах (акти впровадження від 05.03.2009 р., 13.03.2009 р. та 20.03.2009 р.).
5. Проведено оцінку якості запропонованого препарату згідно вимогам Державної Фармакопеї України. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних субстанцій (НСЯ та німесулід) у стоматологічному гелі, які увійшли до проекту АНД на лікарський препарат, що дозволяє контролювати якість як у процесі виробництва, так і при зберіганні лікарського засобу. Забарвлені комплекси флавоноїдів НСЯ з

хлористим алюмінієм мають максимуми поглинання в інтервалі 385-460 нм; УФ-спектр поглинання німесулідду має максимум в області від 250 до 350 нм. Це доводить відсутність взаємодії між компонентами гелю та можливість використання спектрофотометричного методу для визначення німесулідду та флавоноїдів НСЯ при сумісній присутності.

6. Експериментально доведено стабільність стоматологічного гелю “Сонідент” протягом двох років. Встановлено, що препарат є стабільним за наступними показниками: зовнішній вигляд, однорідність, ідентифікація, рН, кількісне визначення, мікробіологічна чистота. Рекомендовано зберігати препарат у прохолодному місці при температурі 8-15°C.
7. Біологічними дослідженнями встановлено протизапальну, антимікробну, репаративну, ранозагоювальну дію стоматологічного гелю, який за рівнем специфічної активності перевищує препарати порівняння. Результати вивчення гострої токсичності гелю дозволили за токсикологічними характеристиками віднести його до класу речовин відносно нешкідливих при внутрішньошлуновому введенні (ЛД₅₀>15000 мг/кг); при наскірному нанесенні щурам доведено відсутність токсичної та місцевоподразнюючої дії м'якого лікарського засобу для застосування у стоматологічній практиці.
8. На підставі проведених досліджень розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво гелю “Сонідент” та апробовано його в умовах заводів ВАТ ХФЗ “Червона зірка” та ТОВ ФК “Здоров'я” (акт апробації від 11.12.2008 р. та 24.12.2008 р. відповідно).
9. Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу ряду вищих навчальних медичних та фармацевтичних закладів України, що підтверджено відповідними актами впровадження (від 05.04.2006 р., 01.04.2009 р., 06.04.2009 р., 27.04.2009 р., 28.05.2009 р., 05.06.2009 р.).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мікробіологічне дослідження стоматологічного гелю для лікування запальних захворювань пародонту / С.М. Ролік, О.Ф. Пімінов, І.Л. Дикий, О.А. Шақун // Вісник фармації. – 2006. - №1. – С. 70-72 (*Особистий внесок*: підготовка зразків для експерименту, участь у проведенні експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті, формування вступу та висновків).
2. Ролік С.М. Перспективи застосування настойки софори японської у сучасній стоматології / С.М. Ролік, О.Ф. Пімінов // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. - №1. – С. 41-42 (*Особистий внесок*: проведення літературного пошуку та узагальнення даних, написання статті, формування вступу та висновків).
3. Ролік С.М. Експериментальний аналіз протизапальної активності нового стоматологічного гелю з настойкою софори японської та німесулідом / С.М. Ролік, С.Ю. Штриголь, О.Ф. Пімінов // Запорожский медицинский журнал. –

2007. - № 5(44). – С. 123-127 (*Особистий внесок*: підготовка зразків для експерименту, участь у плануванні та проведенні експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, участь у написанні статті, формування вступу та висновків).
4. Пародонтит: этиопатогенез, клиника, лечение / С.Н. Ролик, Л.А. Печенежская, С.Ю. Штрыголь, А.Ф. Пиминов // Провизор. – 2008. – № 16. – С. 46-50 (*Особистий внесок*: проведення літературного пошуку та узагальнення даних, написання статті, формування висновків, складання тестових завдань).
 5. Обґрунтування вмісту настойки софори японської у складі м'якого лікарського засобу для фармакотерапії запальних захворювань пародонту / С.М. Ролік, О.Ф. Пімінов, О.А. Шакун, Л.І. Шульга // Фармацевтичний журнал. – 2009. - № 2. – С. 133-136 (*Особистий внесок*: підготовка зразків для експерименту, участь у проведенні експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, участь у написанні статті, формування вступу та висновків).
 6. Ролік С.М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології стоматологічного гелю / С.М. Ролік, О.Ф. Пімінов, О.В. Лукієнко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – Т.4, №1. – С. 12-15 (*Особистий внесок*: підготовка зразків для експерименту, планування та проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті, формування вступу та висновків).
 7. Технологія виготовлення в умовах аптек стоматологічного гелю з настойкою софори японської та німесулідом / С.М. Ролік, О.Ф. Пімінов, Л.І. Шульга, О.В. Лукієнко // Інформаційний лист № 2-2009. – Київ, 2009. – 4 с. (*Особистий внесок*: планування та проведення експериментальних досліджень, написання листа).
 8. Пімінов О.Ф. Вибір основи для стоматологічної лікарської форми / О.Ф. Пімінов, С.М. Ролік, Л.О. Печенізька // Ліки України. – 2004. - №9 (додаток). – С. 135-136 (*Особистий внесок*: планування та проведення експериментальних досліджень, підготовка тез).
 9. Розробка складу лікарської форми для лікування захворювань пародонту / О.Ф. Пімінов, С.М. Ролік, Т.В. Баглик, Л.О. Печенізька // Тези доповідей III Міжнарод. наук-практ. конф. “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія”, м.Харків, 21-23 травня 2003р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2003. – С. 238 (*Особистий внесок*: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів досліджень, підготовка тез).
 10. Пімінов О.Ф. Вибір лікарської форми для місцевого лікування запальних захворювань пародонту / О.Ф. Пімінов, С.М. Ролік, Л.О. Печенізька // Матеріали наук.-практ. конф. з між нар. участю “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок”, м.Тернопіль, 14-15 вересня 2004 р. – Тернопіль, 2004. – С. 203-205

- (*Особистий внесок*: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів досліджень, підготовка тез).
11. Ролік С.М. Вивчення антимікробної активності стоматологічного гелю / С.М. Ролік, О.Ф. Пімінов // Матеріали V Всеукраїнської наук.-практ. конференції “Клінічна фармація в Україні”, 18-19 листопада 2004 р., м.Харків. – Харків, 2005. – С. 99 (*Особистий внесок*: участь у дослідженнях, підготовка тез до публікації).
 12. Бердник О.Г. Особенности применения мягких лекарственных форм в стоматологии / О.Г. Бердник, С.Н. Ролик, А.Ф. Пиминов // Материалы IV Международной конференции “Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы”, 7-8 апреля 2006 г., г.Минск, Беларусь. – Минск, 2006. – С. 78-79 (*Особистий внесок*: виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів досліджень, участь у написанні тез).
 13. Протизапальна активність стоматологічного гелю на моделі карагенінового набряку / С.М. Ролік, О.Ф. Пімінов, С.Ю. Штриголь, О.В. Товчига // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених “Актуальні питання створення нових лікарських засобів”, 17-18 травня 2007 р., м.Харків. – Харків, 2007. – С. 201-202 (*Особистий внесок*: участь у плануванні та проведенні експериментальних досліджень, підготовка модельних зразків, аналіз та узагальнення результатів, участь у написанні тез).
 14. Ролік С.М. Вивчення гострої токсичності стоматологічного гелю з настойкою софори японської та німесулідом / С.М. Ролік, О.Ф. Пімінов, С.Ю. Штриголь // Матеріали VII Всеукр. конф. з міжнарод. участю “Клінічна фармація в Україні”, 15-16 листопада 2007 р., м.Харків. – Харків, 2007. – С. 165 (*Особистий внесок*: участь у дослідженнях, підготовка модельних зразків, аналіз та узагальнення результатів, участь у написанні тез).

АНОТАЦІЯ

Ролік С.М. Розробка складу, технології та дослідження комбінованого стоматологічного гелю. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2009.

Дисертаційна робота присвячена розробці складу, технології та дослідженню стоматологічного препарату для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота. Вперше проведено комплекс досліджень зі створення комбінованого гелю, у складі якого поєднані біологічно активна субстанція рослинного походження – настойка софори японської та синтетична речовина – німесулід.

Теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад та раціональна технологія м'якої лікарської форми. Вивчені показники якості запропонованого лікарського засобу, розроблено методики ідентифікації та

кількісного визначення діючих речовин, вивчена стабільність препарату у процесі зберігання.

Біологічними дослідженнями встановлено високу протизапальну, антимікробну, репаративну, ранозагоювальну дію розробленого стоматологічного гелю.

Ключові слова: стоматологія, гель, настойка софори японської, німесулід, технологія.

АННОТАЦИЯ

Ролик С.Н. Разработка состава, технологии и исследование комбинированного стоматологического геля. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, 2009.

Диссертационная работа посвящена разработке состава, технологии и исследованию стоматологического препарата для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта. Впервые проведен комплекс исследований по созданию комбинированного геля, в составе которого объединены биологически активная субстанция растительного происхождения – настойка софоры японской и синтетическое вещество – нимесулид.

Выбор оптимальной основы был произведен с помощью реологических, биофармацевтических и микробиологических исследований, учитывая область применения предложенной лекарственной формы. Из трех гелевых основ выбрана карбопольная, которая отвечает ряду требований, выдвигаемых к основам стоматологических препаратов.

Проведенные физико-химические, фармако-технологические, структурно-механические исследования позволили окончательно обосновать состав гелевой основы, который включает: 1% карбомера 934Р, 0,6% трометамола, 20% пропиленгликоля и воду очищенную.

Экспериментально на основе микробиологических и фармакологических исследований установлены концентрации настойки софоры японской (10%) и нимесулида (0,5%) в составе геля.

В процессе разработке рациональной технологии в аптечных условиях нами обоснован способ введения действующих веществ в основу, последовательность перемешивания ингредиентов, что отражено в информационном листе по приготовлению геля в условиях аптек. Разработаны технологическая и аппаратурная схема технологического процесса в промышленных условиях, которые явились основой для проекта технологического регламента.

Предложены методики качественного и количественного анализа действующих веществ геля, которые вошли в проект АНД. Для идентификации

настойки софоры японской предложены качественные реакции на флавоноиды и фенольные соединения, а также ТСХ для обнаружения рутина. Для идентификации нимесулида – метод УФ-спектрофотометрии и ТСХ. Для количественного определения флавоноидов (в перерасчете на рутин) и нимесулида предложена адсорбционная спектрофотометрия; доказано, что основа не влияет на спектры поглощения действующих веществ и не мешает их определению.

Доказана стабильность показателей качества геля в процессе хранения в алюминиевых тубах на протяжении двух лет в прохладном месте (8-15°C).

Стоматологический гель под условным названием “Сонидент” проявляет выраженное противовоспалительное, антимикробное, ранозаживляющее и репаративное действие, доказанное биологическими исследованиями. При изучении острой токсичности установлено отсутствие токсического действия у крыс при внутривенном введении, местнораздражающего и сенсибилизирующего при кожном нанесении.

На основании проведенных исследований разработаны проекты АНД и технологического промышленного регламента на производство геля “Сонидент”. Технология геля апробирована в условиях промышленного производства и аптеки.

Ключевые слова: стоматология, гель, настойка софоры японской, нимесулид, технология.

SUMMARY

Rolik S.N. Development of composition, technology and investigation of combined stomatological gel. – Manuscript.

The thesis for obtaining the scientific degree a Candidate of Pharmaceutical Sciences in specialty 15.00.01 – Technology of drugs and organization of pharmaceutical business. –Lviv National Medical University named by Danylo Halytsky, Lviv, 2009.

Dissertation work is devoted to development composition, technology and research of stomatological preparation for treatment inflammatory periodontal diseases and mucus shell of cavity mouth. The complex researches is first conducted by creation of the combined gel, in composition which united biologically active substance of phytogenous is a tincture of sophora Japanese and synthetic matter – nimesulid.

Theoretical grounded and experimentally developed composition and rational technology of soft medical form. Studied indexes of quality the offered medication, methods of authentication and quantitative determination operating matters are developed, studied stability of preparation in the process of storage.

Biological researches are set high anti-inflammatory, antimicrobial, reparative, woundhealing action of the developed stomatological gel.

Key words: stomatology, gel, tincture of scholar-tree (sophora Japanese), nimesulid, technology.