

ІРОКО ІМАМУЗО МЕТЬЮ

УДК 615.322:615.454.1:616.31

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ
НА ОСНОВІ СИРОВИНИ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та
судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, доцент
ХОХЛЕНКОВА НАТАЛЯ ВІКТОРІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук
БОРЩЕВСЬКИЙ ГЕНАДІЙ ІЛЛІЧ,
ПАТ "Фармак", м. Київ,
начальник лабораторії розробки технологій
фармацевтичних препаратів департаменту з
біотехнології;

кандидат фармацевтичних наук, старший науковий
співробітник
СІДЕНКО ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА,
Державне підприємство «Державний науковий центр
лікарських засобів і медичної продукції»,
м. Харків, старший науковий співробітник
лабораторії технології готових лікарських засобів.

Захист відбудеться « 3 » лютого 2017 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий « _____ » _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За статистикою відомо, що запальні захворювання тканин пародонту займають друге місце за частотою та поширеністю серед усіх стоматологічних захворювань. За даними ВООЗ, основаними на статистичних звітах із 53 країн світу, різні вікові групи населення уражені цими станами на 80-100 %, що призводить до втрати зубів, розвитку хронічних вогнищ інфекції, зниження реактивності організму та інших розладів.

Функціональні розлади зубощелепної системи, обумовлені втратою зубів внаслідок захворювань тканин пародонту, розвиваються в 5-6 разів частіше, ніж при ускладненнях карієсу, що є додатковою підставою для підвищеної уваги при проведенні профілактики і лікування запальних захворювань тканин пародонту.

Зважаючи на це, з кожним роком все більш удосконалюються методи лікування запальних захворювань пародонту і слизової оболонки порожнини рота. На ринку України стоматологічні засоби представлені різноманітними формами випуску (аерозолі, суспензії, емульсії, порошки, плівки, таблетки, мазі, гелі тощо). Але багатофакторність виникнення захворювання, хронізація процесу, труднощі в досягненні позитивних результатів консервативного та хірургічного лікування, поява резистентних форм мікроорганізмів вимагають створення нових лікарських препаратів для місцевого лікування хвороб пародонту. На наш погляд, раціональною формою для місцевого лікування є гелі. Дана форма забезпечує локальне та рівномірне вивільнення діючих речовин, створює їх високу терапевтичну концентрацію в місцях використання без значного підвищення рівню лікарської речовини в системному кровообігу.

Враховуючи, що для терапії захворювань пародонту важливим є комплексний підхід, препарати стоматологічної спрямованості мають забезпечувати вплив на різні ланки патогенезу захворювань. Зокрема, це характерно для багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження. Проте, кількість цих препаратів, порівняно з однокомпонентними, на фармацевтичному ринку стоматологічних засобів України незначна, що вказує на доцільність їх розробки та впровадження з метою покращення надання населенню стоматологічної допомоги.

Таким чином, розробка складу та технології гелю на основі сухого екстракту алое та густого екстракту кори дуба для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота є актуальним завданням сучасної науки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ («Створення складу і технології одержання біологічно-активних речовин і лікарських засобів природного походження»), № державної реєстрації 0103U000477 (2003–2013 рр.), що перереєстрована на «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної і синтетичної сировини», № державної реєстрації 0114U000945 (2014–2019 рр.) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України

(протокол № 84 від 19.02.2014 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології гелю з сухим екстрактом алое та густим екстрактом кори дуба під умовною назвою «Алое-дентал» для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести аналіз сучасного стану лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота;
- теоретично й експериментально обґрунтувати оптимальний склад гелю з сухим екстрактом алое та густим екстрактом кори дуба для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота;
- розробити та обґрунтувати технологію гелю з сухим екстрактом алое та густим екстрактом кори дуба в аптечних та промислових умовах;
- провести фізико-хімічні та мікробіологічні дослідження з метою встановлення основних показників якості отриманого гелю та розробки методик їх контролю;
- провести біофармацевтичні дослідження отриманого гелю під умовною назвою «Алое-дентал»;
- вивчити стабільність гелю у процесі зберігання та встановити термін придатності;
- розробити інформаційний лист, проекти технологічного регламенту та методики контролю якості (МКЯ) на гель під умовною назвою «Алое-дентал»;
- проаналізувати та узагальнити результати фармакологічних досліджень розробленого лікарського препарату.

Об'єкти дослідження. Сухий екстракт алое, густий екстракт кори дуба, гелеутворювачі, модельні зразки основ, гель «Алое-дентал».

Предмет дослідження. Розробка складу та технології гелю з сухим екстрактом алое та густим екстрактом кори дуба під умовною назвою «Алое-дентал», вивчення його структурно-механічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних властивостей. Вибір і обґрунтування критеріїв якості препарату, а також методик їх контролю. Обґрунтування типу упаковки і терміну придатності. Розробка інформаційного листа, проектів технологічного регламенту і МКЯ.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі задач були застосовані такі методи досліджень: органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах тощо), фармако-технологічні (визначення структурно-механічних властивостей, осмотичної активності та ін.), фізико-хімічні (рН, термогравіметричний аналіз, вискозоефективна рідинна хроматографія тощо), біологічні (мікробіологічні і фармакологічні). Ідентифікацію та кількісний аналіз діючих речовин здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії та абсорбційної спектрофотометрії. Обробку експериментальних даних

проводили за допомогою методів математичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на підставі проведених технологічних, фізико-хімічних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію гелю з сухим екстрактом алое та густим екстрактом кори дуба під умовною назвою «Алое-дентал» для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Із використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні та структурно-механічні властивості розробленого гелю.

Запропоновано методики контролю якості розробленого препарату, визначені оптимальні умови і термін зберігання, які включені до проекту МКЯ.

Вперше доклінічними дослідженнями доведено високу специфічну активність і нешкідливість розробленого препарату.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель «Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з парадонтопротекторною дією» (№ UA 109792, Бюл. № 17 від 12.09.2016 р.).

Практичне значення одержаних результатів. Створено і запропоновано для практичної медицини новий комбінований лікарський препарат у вигляді гелю з сухим екстрактом алое та густим екстрактом кори дуба під умовною назвою «Алое-дентал» для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Підготовлено і видано інформаційний лист «Склад і технологія екстемпорального гелю з рослинними екстрактами для застосування у стоматології» (№5 від 23.08.2016 р.), що впроваджено у діяльність аптек.

Розроблено проект технологічного регламенту на виробництво гелю. Технологію гелю апробовано в промислових умовах на базі ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка»» (акт апробації від 15.06.2016 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 30.06.2016 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 01.07.2016 р.), кафедри загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ НФаУ (акт впровадження від 02.11.2016 р.)

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Особисто автором проаналізовано та узагальнено дані сучасних літературних джерел з досліджуваної проблеми. Автором на підставі теоретичних даних та експериментальних досліджень розроблено склад і технологію та методики контролю якості гелю «Алое-дентал», вивчено його структурно-механічні, фізико-хімічні властивості. Статистично оброблено, систематизовано і проаналізовано результати експериментальних досліджень. За безпосередньої участі автора було розроблено технологічний регламент на виробництво гелю «Алое-дентал», а також МКЯ.

З наукових праць, опублікованих у співавторстві, у дисертації наведені лише ті положення, розробки та рекомендації, які є результатом особистих досліджень автора.

Узагальнено результати мікробіологічних досліджень, які було проведено на базі кафедри біотехнології НФаУ під керівництвом проф. Стрілець О. П. та фармакологічних – на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ, під керівництвом проф. Цубанової Н. А.

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співавторами (Хохленковою Н.В., Ярних Т.Г., Палій О.В., Пащенко К.В., Столпером Ю.М., Цубановою Н.А., Журенко Д.М., Стрілець О.П.) вказано за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: міжнародній науково–практичній Internet–конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014, 2016), міжнародній науково–практичній Інтернет–конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014, 2015), міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2014, 2016), 69–й международной научно–практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации–2015» (Минск, 2015), XXII Міжнародній науково–практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2015), International scientific and practical conference «Economics, Science, Education: integration and synergy» (Bratislava, 2016), XXXIII International scientific and practical conference of young scientists and student «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2016), VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 статей у фахових виданнях (із них 2 за кордоном), 11 тез доповідей, 1 інформаційний лист, одержано 1 патент України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 168 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів та методів досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-5), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 131 сторінка. Робота ілюстрована 31 таблицею, 28 рисунками. Бібліографія включає 198 джерел літератури, із них 64 іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі дисертаційної роботи обґрунтовується актуальність теми, визначається мета та основні завдання досліджень, визначається наукова новизна і практичне значення отриманих результатів.

У першому розділі «Сучасні аспекти лікування запальних захворювань пародонту та порожнини рота» узагальнено відомості щодо

етіопатогенетичних особливостей запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота і сучасних аспектів їх фармакотерапії.

Узагальнено дані літератури щодо використання лікарської рослинної сировини при лікуванні даної патології. Доведено перспективність застосування густого екстракту кори дуба (ГЕКД) та сухого екстракту алое (СЕА) як активних фармацевтичних інгредієнтів у складі лікарських засобів, призначених для місцевого лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Показана актуальність розробки гелю на основі СЕА та ГЕКД з метою розширення асортименту м'яких лікарських засобів для місцевої терапії запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

У другому розділі «**Вибір загальної методології досліджень. Об'єкти і методи досліджень**» обґрунтовано загальну концепцію проведення досліджень зі створення гелю на основі СЕА та ГЕКД. Наведено характеристики діючих та допоміжних речовин. Обґрунтовано вибір методик для проведення фізико-хімічних, технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та готового лікарського засобу.

У третьому розділі «**Експериментальне обґрунтування складу та розробка технології гелю «Алое-дентал»**» наведено результати маркетингового аналізу сегмента ринків України та Нігерії лікарських препаратів для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота, за результатами якого встановлена доцільність розробки нового лікарського препарату у формі гелю для лікування даної патології. Наведено результати досліджень щодо фармацевтичної розробки гелю під умовною назвою «Алое-дентал».

На етапі розробки лікарського засобу важливо знати біофармацевтичні характеристики субстанції, що використовується при виробництві лікарської форми, в першу чергу, розчинність. Тому, на першому етапі досліджень нами було вивчено розчинність СЕА в розчинниках різної природи. На підставі отриманих результатів встановлено, що екстракт має гідрофільну природу та є легко розчинним у гліцерині, розчинним у гарячій воді, частково – в етанолі та холодній воді й не розчинний в органічних розчинниках. Ці дані також підтверджено нами за допомогою мікроскопічного аналізу, які свідчать, що розчинність СЕА збільшується у ряду спирт етиловий→пропіленгліколь→поліетиленоксид-400→вода очищена →гліцерин.

Враховуючи доведену раніше гідрофільну природу ГЕКД, обґрунтовано вибір гліцерину як основного розчинника діючих речовин. З метою встановлення необхідної кількості гліцерину для приготування стабільного розчину було приготовано модельні зразки у співвідношенні діючих речовин до розчинника як 1:1, 1:2, 1:3, 1:4. Встановлено, що гомогенний розчин як ГЕКД, так і СЕА утворюється при використанні гліцерину у співвідношенні 1:3, що було враховано нами у подальших дослідженнях.

З метою обґрунтування температурних режимів введення СЕА у лікарській формі, на базі кафедри фізики НФаУ під кер. проф. Тіманюка В.О. нами було

проведено термогравіметричні дослідження СЕА.

На підставі проведених досліджень встановлено, що субстанція є термостабільною. Втрата маси зразка при нагріванні до 100 °С пояснюється процесом випаровування вологи (рис.1).

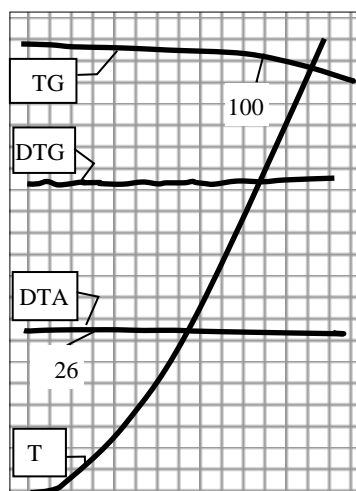


Рис. 1. Дериватограма СЕА

Наступним етапом досліджень було обґрунтування складу основи-носія гелю. Враховуючи медико-біологічні вимоги до стоматологічних гелів, нами для досліджень було обрано гідрофільні гелеутворювачі: карбомер з індексом "Р", гідроксиетилцелюлозу (ГЕЦ) та натрію альгінат. Нами було приготовано зразки гелів з різними концентраціями гелеутворювачів. ГЕКД та СЕА вводили до складу гелів у передбачуваній активній концентрації (5 % та 3 % відповідно) у вигляді гліцеринового розчину. Для досягнення визначеного значення рН і підвищення в'язкості до карбомеру додавали нетоксичний нейтралізуючий агент – трометамол до рН 6,5-7,0. Отримані зразки аналізували за органолептичними характеристиками. Результати досліджень наведено у табл. 1

Таблиця 1

Органолептичні характеристики досліджуваних зразків гелів

№ зразка	Найменування та концентрація гелеутворювача	Органолептичні характеристики
1	ГЕЦ 1,5 %	Гель неоднорідної консистенції коричневого кольору зі специфічним запахом, що розшаровувався одразу після приготування
2	ГЕЦ 2,0%	
3	Карбомер 934 Р 1,0%	В'язка рідина коричневого кольору зі специфічним запахом
4	Карбомер 934 Р 2,0%	Однорідний гель коричневого кольору зі специфічним запахом
5	Карбомер 934 Р 3,0%	Однорідний гель коричневого кольору зі специфічним запахом
6	Натрію альгінат 2,0%	В'язка рідина коричневого кольору зі специфічним запахом
7	Натрію альгінат 3,0%	

За результатами експерименту з подальших досліджень було виключено зразки на основі ГЕЦ та натрію альгінату. Зразки №№1, 2 на основі ГЕЦ розшаровувались одразу після приготування, введення АФІ до зразків

№№ 3, 6, 7 на основі натрію альгінату та карбомеру у концентрації 1 % призвело до отримання дисперсних систем рідкої консистенції. Зниження в'язкості зразків на основі ГЕЦ та натрію альгінату, а також карбомеру з низькою концентрацією пояснюється, на наш погляд, наявністю у складі СЕА фруктових кислот, що знижує рН системи та призводить до руйнування гелевої структури. Тому, для подальших досліджень нами було обрано зразки №№ 4, 5.

Наступним етапом досліджень було вивчення реопараметрів зразків гелів №№ 4, 5 на основі карбомеру 934 Р та впливу введення діючих речовин на реологічні властивості основ. Для цього нами були приготовані модельні зразки основ з концентрацією карбомеру 934 Р 2% та 3% відповідно, а також зразки гелів №№4, 5 та досліджено їх структурно-механічні властивості. Як препарат порівняння використовували «Камістад-гель» ("Stada Arzneimittel AG", Німеччина), що також містить у своєму складі карбомер 934 Р як гелеутворювач.

За результатами досліджень встановлено, що введення діючих речовин істотно знижує в'язкість системи (рис. 2). У порівнянні з основою структурна в'язкість гелів на основі карбомеру в концентрації 2% (зразок №4) знижується у середньому в 2,5 рази; на основі карбомеру у концентрації 3% (зразок №5) – в 1,6 рази.

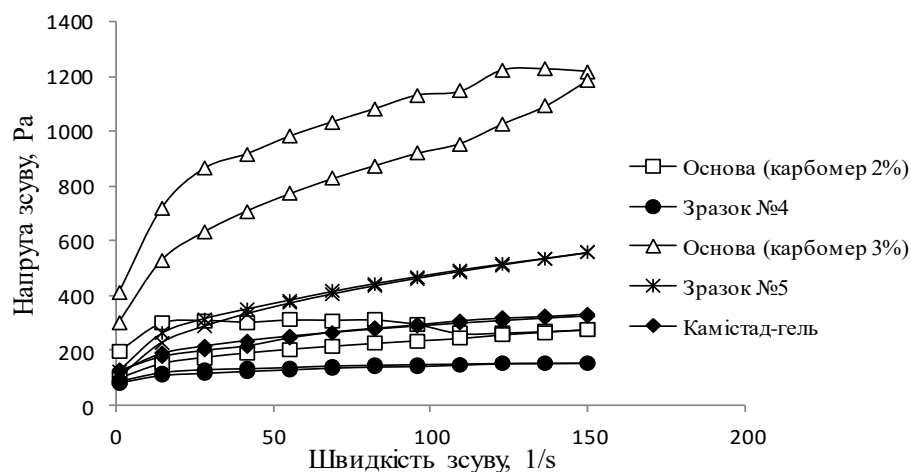


Рис. 2. Реограми модельних зразків гелів

Враховуючи, що реопараметри зразка №2 не відповідають структурно-механічним властивостям препарату порівняння, а зразок №4 має задовільні структурно-механічні властивості, як основу-носій у складі гелю, що розробляється, було обрано карбомер 934 Р у концентрації 3 %.

Встановлення концентрації ГЕКД у гелі проводили за результатами мікробіологічних досліджень. З цією метою були приготовані модельні зразки гелю із вмістом ГЕКД від 1 до 6 %. Визначення антимікробної активності модельних зразків проводили методом дифузії в агар (табл. 2).

Отримані експериментально дані свідчать про те, що найбільш високу активність до еталонних штамів грампозитивних культур *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 Р і грибів роду *Candida albicans* ATCC 885/653 виявив зразок із вмістом ГЕКД 5 %. При підвищенні концентрації понад 5 % антимікробна активність збільшується незначною мірою.

Антимікробна активність модельних зразків гелів із різним вмістом ГЕКД

Вміст ГЕКД, %	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Bacillus subtilis ATCC 6633	Candida albicans ATCC 885/653
1	15,75± 0,75	13,98±0,63	12,75±0,49	10,70± 0,76
2	17,26± 0,61	14,10± 0,59	14,10± 0,47	18,21±0,83
3	17,74± 0,59	17,6±0,54	17,04±0,49	24,20±0,82
4	17,85± 1,09	18,38±0,61	19,21±0,50	27,09± 0,50
5	19,88± 0,85	20,15±0,46	19,80±0,63	29,30± 0,41
6	19,98± 0,83	20,14±0,41	19,40±0,70	29,20± 0,24

Примітка: $n = 6$

Оптимальну концентрацію СЕА у гелі визначали на підставі фармакологічних досліджень. Дослідження проводили на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Jager F.C. із встановленням мембраностабілізуючої активності (табл. 3).

Таблиця 3

Мембраностабілізуюча активність модельних зразків гелів з різним вмістом СЕА на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Jager F.C. (n=8)

№	Умови досліджу	Ступінь гемолізу еритроцитів, %	Мембраностабілізуюча активність, %
1	Інтактний контроль	31,7 ± 1,34	-
2	СЕА 1%	23,4 ± 1,58	26
3	СЕА 3%	17,4 ± 0,91	45
4	СЕА 5 %	16,5 ± 1,48	48
5	Токоферолу ацетат, 18 мг/кг	21,2 ± 1,27	33

Максимальну мембраностабілізуючу активність проявили зразки із вмістом СЕА 3% та 5 %, яка статистично значуще перевищує ефективність відомого препарату з антиоксидантною дією – токоферолу ацетату в 1,2–1,3 рази. Отже, за результатами проведеного експерименту, для подальших досліджень та введення у склад нового стоматологічного гелю було обрано концентрацію СЕА 3 %.

У зв'язку з тим, що препарати, до складу яких входять субстанції рослинного походження, є потенційними агентами підвищеної мікробної контамінації, актуальним було вивчення ефективності антимікробної консервуючої дії гелю. Встановлено, що наявність у препараті ГЕКД та СЕА забезпечило необхідний рівень антимікробної консервуючої дії лише до грамнегативних мікроорганізмів. З метою забезпечення належного рівня антимікробної консервуючої дії до грампозитивних мікроорганізмів до складу гелю було введено ніпагін. Результати вивчення ефективності антимікробної консервуючої дії зразків гелю з додаванням 0,1% ніпагіну наведено в табл. 4.

Ефективність антимікробної консервуючої дії гелю з ГЕКД та СЕА з додаванням 0,1% ніпагіну

Препарат	Тест-мікроорганізм	Контроль культури, КУО/г	Логарифм зменшення				
			Вихідний висів	2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
Експозиція							
Критерій ДФУ А/В	Бактерії	$1 \times 10^5 - 1 \times 10^6$	-	2/-	3/-	-/3	НЗ
Критерій ДФУ А/В	Гриби	$1 \times 10^5 - 1 \times 10^6$	-	-/-	-/-	2/1	НЗ
Гель з додаванням 0,1% ніпагіну	<i>S. aureus</i>	$7,70 \times 10^5$	2,95	НВ	НВ	НВ	НВ
	<i>P. aeruginosa</i>	$2,88 \times 10^6$	2,75	НВ	НВ	НВ	НВ
	<i>C. albicans</i>	$1,43 \times 10^5$	1,95	2,85	3,54	НВ	НВ
	<i>A. brasiliensis</i>	$1,46 \times 10^5$	1,83	2,79	3,78	НВ	НВ

Примітки: НВ – життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені.

НЗ – не спостерігається збільшення числа життєздатних клітин тест-мікроорганізмів.

Встановлено, що логарифм зниження числа життєздатних клітин *S. aureus* у вихідному висіві склав 2,95; через 2 доби – мікроорганізми не було виявлено. За результатами досліджень встановлено, що додавання ніпагіну у концентрації 0,1% забезпечує ефективність антимікробної консервуючої дії гелю у відповідності до критерію А ДФУ.

У зв'язку з гірким присмаком СЕА та, відповідно, готового гелю нами було проведено дослідження з обґрунтування коригенту смаку у складі гелю. Склади модельних зразків, значення їх числових індексів і смакову панель наведено в табл. 5.

Таблиця 5

Вплив коригентів смаку на зміну смакових відчуттів стоматологічного гелю з ГЕКД та СЕА (n=5)

№	Найменування та кількість коригенту	Значення числового індекса (за методикою Тенцової О.І.)		Смакова панель (за методикою Єгорова І. А.)	
		відчуття смаку (бал)	відчуття основного смаку (бал)	формула смаку	загальний смак
1	Фруктоза 5%	$3,6 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1$	Г4О2	Дуже-гіркий, слабо-солодкий
2	Фруктоза 10%	$4,2 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,2$	Г2О2	Слабо-гіркий, слабо-солодкий
3	Сахарин натрію 0,05%	$3,7 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,2$	Г3О2	Гіркий, слабо-солодкий
4	Сахарин натрію 0,1%	$4,5 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,1$	О3	Солодкий
5	Сахарин натрію 0,2%	$4,3 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,2$	Г2О4	Слабо-гіркий, дуже-солодкий

З даних табл. 5 видно, що маскування гіркового присмаку СЕА з приємною залишковою солодкістю досягається при введенні 0,1 % сахарин натрію (композиція №4). При збільшенні кількості сахарин натрію відзначалась залишкова приторна солодкість з гіркуватим металевим присмаком. У зв'язку з низьким коефіцієнтом солодкості фруктози композиції гелю №№1, 2 залишали гіркуватий присмак.

На підставі даних смакової панелі склад № 4, який містить 0,1 % сахарин натрію, є найбільш відповідним для відчуття комфортності смакового ефекту. Такий вибір узгоджується з результатами, одержаними за обома методиками. Вибір саме цього коригенту смаку в лікарській формі дозволяє розширити можливість її використання у терапії хворих на цукровий діабет.

Таким чином, на підставі експериментальних даних органолептичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних і біологічних досліджень нами розроблено раціональний склад гелю під умовною назвою «Алое-дентал»:

Сухий екстракт алое	3,0
Густий екстракт кори дубу	5,0
Карбомер 934 Р	3,0
Трометамол	3,0
Гліцерин	10,0
Ніпагін	0,1
Сахарин натрію	0,1
Води очищеної	до 100,0.

При опрацюванні технології гелю «Алое-дентал» нами було досліджено вплив способу введення діючих речовин на якість отриманого гелю. Було напрацьовано зразки гелю за двома технологіями:

Технологія 1 – концентрат ГЕКД та СЕА у гліцерині додавали до попередньо нейтралізованої гелевої основи.

Технологія 2 – концентрат ГЕКД та СЕА у гліцерині додавали до суспензії карбомеру 934 Р до його нейтралізації.

Отримані зразки оцінювали за наступними показниками: органолептичні характеристики, термо- та колоїдна стабільність, рН, структурна в'язкість (табл. 6).

Таблиця 6

Результати досліджень зразків гелю «Алое-дентал», які було виготовлено за різними технологіями

Показник	Технологія 1	Технологія 2
Зовнішній вигляд	Однорідний гель коричневого кольору зі специфічним запахом	В'язка рідина коричневого кольору зі специфічним запахом
рН 10% розчину	6,45±0,02	5,16±0,01
Структурна в'язкість, Па·с, (при 14,5с ⁻¹)	24,64	8,27
Термічна стабільність	Стабільний	Не досліджували
Колоїдна стабільність	Стабільний	Не досліджували

Примітка: n = 5

За результатами досліджень, які наведено у табл. 6, встановлено, що введення діючої речовини з кислим рН (СЕА) значно знижує в'язкість карбомерної основи та призводить до порушення гелеутворення та отримання в'язкої рідини. У зв'язку з цим, у подальших дослідженнях діючі речовини до складу гелю додавали після нейтралізації карбомеру та отримання стійкої структурованої системи.

При розробці промислової технології гелю «Алое-дентал» нами було проаналізовано кожну стадію технологічного процесу з метою встановлення параметрів, що підлягають моніторингу під час впровадження у промислове виробництво та при проведенні валідації технологічного процесу. Критичними аспектами при здійсненні виробництва гелів є: мікробна і будь-яка інша контамінація; неоднорідність розподілу компонентів; утворення газових емульсій; відхилення від оптимальних значень реопараметрів.

Для обґрунтування температурних режимів при виробництві гелю були досліджені структурно-механічні властивості модельних зразків гелю «Алое-дентал» при різних температурах (табл. 7).

Таблиця 7

Залежність структурної в'язкості основи та гелю «Алое-дентал» від температури при різних градієнтах швидкості зсуву (Dr)

Dr, c^{-1}	Структурна в'язкість (η), Па·с					
	Основа гелю при 25 °С	Гель «Алое-дентал»				
		25 °С	30 °С	35 °С	40 °С	45 °С
14,5	49,43	24,81	22,99	22,51	21,32	20,46
28	30,76	14,76	13,71	13,37	12,82	12,19
41,6	22,04	10,81	10,19	9,918	9,507	9,049
82	13,15	6,596	6,28	6,065	5,798	5,519
150	8,122	4,375	4,19	4,016	3,815	3,655

З представлених даних видно, що отриманий гель володіє достатньо високою структурною в'язкістю, яка з ростом температури змінюється незначно: при підвищенні температури на 20° в'язкість падає на 20%, що не перевищує допустимих меж для цього параметру при стандартизації м'яких лікарських засобів за показником «Структурна в'язкість».

На етапі гомогенізації гелю ще одним важливим критичним параметром є час перемішування, який впливає на однорідність розподілення діючих компонентів в основі. Для встановлення впливу часу перемішування на процес розподілення діючих речовин нами було проведено кількісне визначення ГЕКД та СЕА в пробах, відібраних з реактору при отриманні дослідно-промислових зразків гелю «Алое-дентал» в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка». Проби відбирали в 9 точках реактору, які розташовані по спіралі та дозволяють достовірно оцінити повноту розчинення та розподілення діючих речовин в основі. Процес отримання гелю проводили при 30 об/хв. та температурі 25 °С. Встановлено, що мінімальний час перемішування, який забезпечує рівномірний

розподіл діючих речовин під час їх уведення в основу, становить 25 хв. Перемішування більше 40 хв. не є доцільним.

Враховуючи результати проведених досліджень, нами були визначені критичні параметри кожної стадії технологічного процесу виробництва гелю «Алое-дентал», встановлено допустимі межі їх відхилень (табл. 8).

Таблиця 8

Критичні параметри виробництва гелю «Алое-дентал»

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр
Зважування сировини	- маса компонентів (ваговий метод).
Приготування дисперсії карбомеру	- температура – 20–25 °С (датчик температури); - частота обертів мішалки (25-30 об/хв.); - час перемішування; - зовнішній вигляд (візуально).
Приготування основи гелю	- повнота перенесення трометамолу у ректор; - частота обертів мішалки (25-30 об/хв.); - час перемішування; -рН основи.
Приготування концентрату ГЕКД та СЕА у гліцерині	- повнота перенесення ГЕКД та СЕА у реактор; - частота обертів мішалки (25-30 об/хв.); - час перемішування; - зовнішній вигляд розчину (візуально).
Введення діючих речовин до основи гелю	- режим перемішування: оберти мішалки (25-30 об/хв); - тривалість перемішування (30–40 хв); - якість нефасованого продукту (опис, ідентифікація, рН, кількісний вміст) на відповідність вимогам МКЯ.
Фасування	- режим роботи тубонаповнюючого автомату (контроль за допомогою програмного управління обладнання); - вага туби з гелем (ваговий метод); - відповідність маркування (візуально); - герметичність контейнерів.

З урахуванням отриманих даних було розроблено інформаційний лист на приготування гелю «Алое-дентал» в умовах аптек і проект технологічного регламенту на його промислове виробництво в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка».

Четвертий розділ «Фізико-хімічні дослідження гелю «Алое-дентал»» присвячений встановленню показників якості гелю та розробці методик їх контролю.

З метою визначення показників якості гелю «Алое-дентал» були проведені фізико-хімічні дослідження. При розробці методики кількісного визначення ГЕКД у гелі за основу було взято методику кількісного визначення танінів методом абсорбційної спектрофотометрії, яка наведена в МКЯ на ГЕКД.

Оптичну густину випробовуваних розчинів та розчину стандарту вимірювали при довжині хвилі (760 ± 2 нм). Спектр поглинання розчину гелю «Алое-дентал» та розчину ГЕКД наведений на рис. 4.

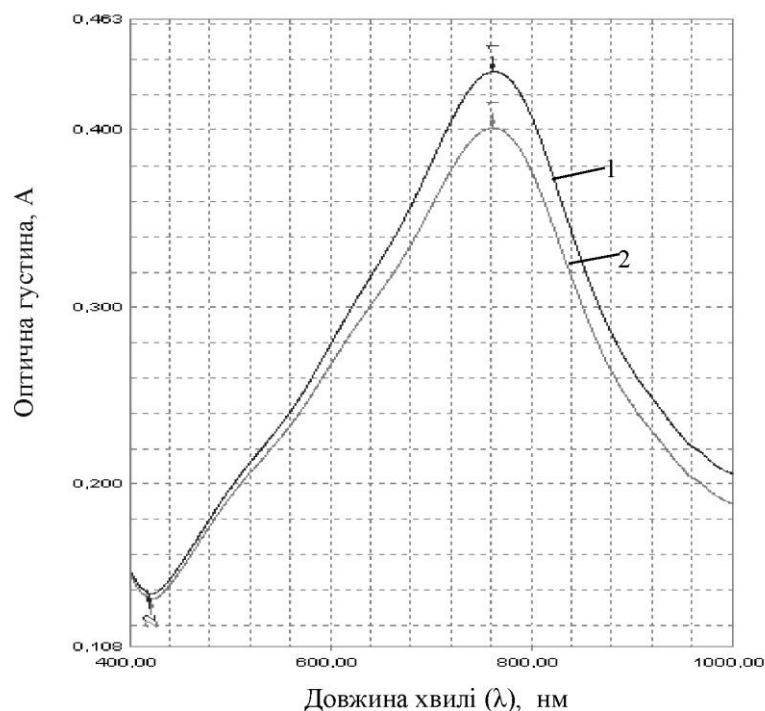


Рис. 4. Спектр поглинання: 1 – розчину ГЕКД; 2 – випробовуваного розчину гелю «Алое-дентал»

У процесі розробки методики нами було розроблено процедуру пробопідготовки, яка забезпечила повне вилучення танінів з проби і дозволила надійно розділити активні компоненти гелю у ході кількісної оцінки їх вмісту. Нами була проведена валідація методики кількісного визначення танінів на модельних сумішах, які за складом допоміжних речовин відповідали препарату.

Ідентифікацію СЕА в гелі «Алое-дентал» запропоновано визначати методом тонкошарової хроматографії в системі розчинників: *96 % спирт Р – розчин аміаку концентрований Р – вода Р (50 : 15 : 2,5)*. Як стандартний зразок використовували розчин кислоти яблучної. Кількісний вміст органічних кислот СЕА в перерахунку на кислоту яблучну проводили титриметричним методом. Проведена валідація розробленої методики.

На підставі проведених досліджень нами було складено проект МКЯ на гель «Алое-дентал». Якість препарату регламентується за наступними показниками: «Опис», «Ідентифікація», «рН», «Однорідність», «Маса вмісту контейнера», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення». Показники якості гелю «Алое-дентал» та їх допустимі межі наведені в табл. 10.

Для вивчення терміну придатності зразки гелю «Алое-дентал» зберігали в тубах алюмінієвих з бушонами по ТУ 64-7-687-90 при температурах 8–15 °С (холодне або прохолодне місце) і 15-25 °С (кімнатна температура) протягом 2 років 3 місяців. Результати досліджень показали, що якість зразків гелю «Алое-дентал» в процесі зберігання не змінилася. Гель відповідав усім вимогам

МКЯ, як безпосередньо після виготовлення, так і після дворічного терміну зберігання. Таким чином, отримані експериментальні дані дозволили рекомендувати для упаковки гелю алюмінієві туби, а також умови зберігання – при кімнатній температурі протягом 2-х років.

Таблиця 10

Показники якості гелю «Алое-дентал» та їх допустимі межі

Назва показника якості	Характеристика та допустимі межі показника якості
Опис	Гель темно-коричневого кольору, однорідної консистенції, зі специфічним запахом.
Ідентифікація: фенольні сполуки ГЕКД Органічні кислоти СЕА	А Реакція з 5 % розчином заліза (III) хлориду <i>P</i> ; з'являється буро-зелене забарвлення В Реакція з розчином ваніліну в кислоті хлористоводневій <i>P</i> ; з'являється червоне забарвлення. С - ТШХ Мають бути плями на рівні плям кислоти яблучної та гліцину. Допускається наявність інших плям.
рН	Від 5,0 до 7,0.
Однорідність	Гель повинен бути однорідним .
Маса вмісту контейнера, г	Від 14,4 до 15,6
Мікробіологічна чистота	У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^2 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) в 1 г. Не допускається наявність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій в 1 г гелю «Алое-дентал».
Кількісне визначення: Таніни в перерахунку на пірогалол	від 0,0045 г до 0,0055 г в 1 г (абсорбційна спектрофотометрія в видимій області)
Органічні кислоти в перерахунку на яблуневу кислоту	від 0,0014 до 0,0016 г в 1 г (титриметрично)

Розділ 5 «Біофармацевтичні дослідження та результати фармакологічних досліджень гелю «Алое-дентал» присвячено дослідженню осмотичних властивостей гелю, ступеню вивільнення діючих речовин з нього, а також узагальненню результатів досліджень специфічної активності та нешкідливості розробленого гелю.

Нами було проведено порівняльне вивчення осмотичної активності розробленого гелю та препарату порівняння «Камістад-гель». Результати дослідження, наведені в табл. 9, дозволяють зробити висновок, що обраний склад гелю забезпечує помірний рівень осмотичної активності на рівні препарату порівняння, що забезпечить запобігання пересушуванню слизової оболонки порожнини рота.

Осмотична активність гелів «Алое-дентал» та «Камістад-гель» (n=5)

Час, год	Осмотична активність, %	
	Гель «Алое-дентал»	Гель «Камістад-гель»
0,5	39,33	37,21
1,0	58,30	60,90
1,5	80,27	78,81
2,0	94,77	92,91
2,5	96,14	97,69
3,0	96,04	97,32

Для вивчення терапевтичної ефективності розробленого гелю нами були проведені дослідження щодо вивчення динаміки вивільнення танінів ГЕКД із гелю «Алое-дентал». Вивчення вивільнення танінів ГЕКД з гелю проводили методом діалізу через напівпроникну мембрану. Кількісний вміст танінів визначали методом абсорбційної спектрофотометрії за методикою, наведеною у МКЯ на ГЕКД, та виражали у відсотках від теоретичної концентрації. Результати досліджень наведено на рис. 3. Як видно з рис. 3, з гелю «Алое-дентал» таніни ГЕКД дифундують повільно та поступово, що забезпечить пролонговану дію гелю.

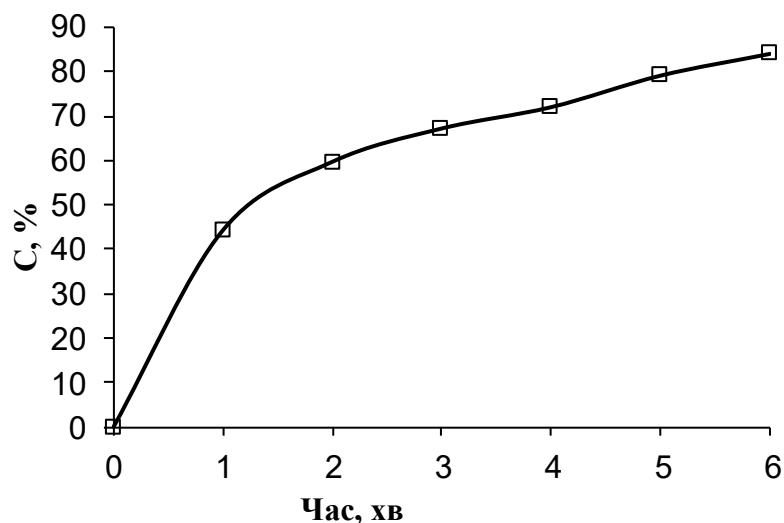


Рис. 3. Кінетика вивільнення танінів ГЕКД з гелю «Алое-дентал»

Фармакологічними дослідженнями, проведеними на базі ЦНДЛ НФаУ, доведено пародонтопротекторну, антимікробну, репаративну та протизапальну активність гелю «Алое-дентал». Результати вивчення гострої токсичності гелю показали відсутність будь-якого токсичного впливу препарату на функції життєво важливих органів і систем організму дослідних тварин. Гель «Алое-дентал» відноситься до VI класу токсичності речовин «відносно нешкідливі речовини», як при нашкодному нанесенні, так і при внутрішньошлунковому введенні.

ВИСНОВКИ

Створено і запропоновано для практичної медицини новий комбінований лікарський препарат у вигляді гелю з СЕА та ГЕКД під умовною назвою «Алое-дентал» для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

1. Проаналізовано дані наукової літератури щодо етіопатогенезу та сучасних методів фармакотерапії запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота. На підставі вивчення асортименту лікарських препаратів для лікування даної патології в Україні та Нігерії встановлена необхідність розширення асортименту гелів для місцевого лікування захворювань пародонту на основі сировини природного походження. За результатами проведених досліджень та аналізу даних наукової літератури обґрунтовано доцільність застосування ГЕКД та СЕА як АФІ при створенні стоматологічного гелю. ГЕКД забезпечить антимікробну, протизапальну, СЕА – репаративну дію розроблюваного гелю.

2. На підставі фармако-технологічних та біологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад гелю «Алое-дентал». На підставі мікробіологічних досліджень встановлено раціональну концентрацію ГЕКД (5 %), результати фармакологічного скринінгу дозволили обґрунтувати вміст СЕА (3%). Комплексними фармако-технологічними та мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано склад та кількісний вміст допоміжних речовин (карбомер 934Р – 3%, ніпагін – 0,1%, сахарин натрію – 0,1%).

3. На підставі проведених фармако-технологічних, реологічних і термогравіметричних досліджень розроблено технологію гелю «Алое-дентал». Обґрунтовано спосіб введення діючих речовин в основу, визначено критичні параметри у процесі виробництва (час перемішування – 30-40 хв., режим роботи мішалки – 25-30 об./хв.).

4. Визначено органолептичні та фізико-хімічні властивості розробленого гелю. З використанням сучасних методів дослідження вперше розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих компонентів гелю. Визначено основні показники якості гелю та розроблено проекти МКЯ (акт апробації від 15.06.2016 р.).

5. Проведено біофармацевтичні дослідження гелю «Алое-дентал». Встановлено, що обраний склад та технологія розробленого гелю забезпечують поступове і пролонговане вивільнення біологічно активних речовин. Низька осмотична активність гелю (80–90%) забезпечить запобігання пересушуванню слизової оболонки порожнини рота.

6. Розроблено та впроваджено у роботу аптек інформаційний лист з технології запропонованого гелю «Алое-дентал» в аптечних умовах (акти упровадження від 15.09.2016 р., 4.09.2016 р., 05.09.2016 р. тощо). Розроблено проект технологічного регламенту на виробництво гелю «Алое-дентал». Технологію гелю апробовано в промислових умовах на базі ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка»» (акт апробації від 15.06.2016 р.). Гель «Алое-дентал» внесено до перспективного плану розвитку виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка»» на 2017-2020 рр.

7. Доведено стабільність розробленого гелю «Алое-дентал» та встановлено термін придатності протягом 2-х років при зберіганні в алюмінієвих тубах при температурі 15-25 °С.

8. Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями встановлено антимікробну, пародонтопротекторну, репаративну, протизапальну активність гелю «Алое-дентал».

9. Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу ряду вищих навчальних закладів України медичного (фармацевтичного) профілю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в наукових фахових виданнях

1. Дослідження ефективності нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое за умов протамінового пародонтиту / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д. С. Журенко, Іроко Імамузо Метью // Український біофармацевтичний журнал. – №29(3). – 2016. – С. 27–31. *(Особистий внесок: приготування зразків препаратів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*
2. Метью, Іроко Імамузо. Вибір основи–носія гелю «Алое–дентал» для застосування у стоматології/ Іроко Імамузо Метью, Н. В. Хохленкова, Ю. М. Столпер // Соціальна фармація. – Т.2, №2. – 2016. – С. 19–24. *(Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті)*
3. Дослідження актуальності створення нового гелю для лікування стоматологічних захворювань / Іроко Імамузо Метью, Н. В. Хохленкова, О. В. Палій, К. В. Пащенко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика – К., 2016. – Вип.26. – С. 194–199. *(Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*
4. Метью, Іроко Імамузо. Дослідження асортименту гелів на фармацевтичному ринку України / Іроко Імамузо Метью, Н. В. Хохленкова // Український вісник психоневрології. – Т. 23 №3 (84). – 2015. – С. 40–43. *(Особистий внесок: вивчення асортименту гелів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*
5. Study of antimicrobial activity of “Aloe-dental” gel for treatment of periodontal diseases / Iroko Emamuzo Matthew, D. S. Zhurenko, O. P. Strilets, N. V. Khokhlenkova // Ліки України плюс. – №2. – 2016. – С. 34–36. *(Особистий внесок: приготування зразків препаратів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*
6. Matthew, Iroko Emamuzo. The use of phytomedicines in dentistry / Iroko Emamuzo Matthew, N. Khokhlenkova // Research J. Pharm. and Tech. 9(4) : April 2016. – P. 1 – 6. *(Особистий внесок: вивчення літературних джерел щодо застосування лікарських рослин в стоматології, оформлення статті).*
7. Khokhlenkova, N.V. Theoretical and experimental rationale of pharmaceutical development of drugs based oak bark / N. V. Khokhlenkova, Iroko Emamuzo Matthew // Scientific Letters of Academic Society of Michal Baludansky. – 2016.

– Vol. 4. – P. 79 – 84. *(Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

Патенти

8. Пат. на корисну модель № UA 109792, А 61 К 36/49, А 61 К 36/889 А 61 К 129/00, А 61 Р 1/02. Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з парадонтопротекторною дією / Н.А. Цубанова, Н. В. Хохленкова, Д.С. Журенко, Іроко Імамузо Метью ; заявник та патентовласник НФаУ. – № u2016 01693 ; заявл. 23.02.2016 ; опубл. 12.09.2016. – Бюл. № 17. – 5 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу та технології гелю, участь у підготовці формули корисної моделі та опису до патенту)*

Інформаційний лист

9. Метью, Іроко Імамузо. Склад і технологія екстемпорального гелю з рослинними екстрактами для застосування у стоматології : інформ. лист / Іроко Імамузо Метью, Н. В. Хохленкова – К. : Укрмедпатентінформ, 2016. – №5. – 2 с. *(Особистий внесок: обґрунтування змісту інформаційного листа та його оформлення)*

Тези

10. Matthew, Iroko Imamuzo. Prospects for the application Aloe vera in the treatment of dental diseases / Iroko Emamuzo Met, N. V. Khokhlenkova // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали I міжнародної науково–практичної internet–конференції, Харків, 20–21 березня 2014 р. X. : НФаУ, 2014. – С. 214.
11. Метью, Іроко Імамузо. Обґрунтування складу стоматологічного гелю на основі сировини природного походження / Іроко Імамузо Метью, Н. В. Хохленкова // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матер. I міжнар. наук.–практ. інтернет–конференції, Харків, 7–8 листопада 2014 р. – 2014. – С. 80.
12. Метью, Іроко Імамузо. Аналіз асортименту стоматологічних гелів, які представлені на ринку України/ Іроко Імамузо Метью, Н. В. Хохленкова // Матеріали XVIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 28–30 квітня 2014 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2014. – С. 259.
13. Matthew, Iroko Emamuzo. Selection of the active pharmaceutical ingredient for creating a dental gel / Iroko Emamuzo Matthew //Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015 : матер. 69–й междуна. научн.–практ. конф. студ. и мол. ученых с междуна. участием, Минск, 15–17 апреля 2015 г. – М., 2015. – С. 1686.
14. Matthew, Iroko Emamuzo. Relevance of creating a dental gel of the dental gel–based raw materials of natural origin / Iroko Emamuzo Matthew, N. V. Khokhlenkova // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXII Міжнародна наук.–практ. конф. молодих вчених та студентів, Харків, 23 квітня 2015 р. – X. : НФаУ, 2015. – С. 191.
15. Matthew, Iroko Emamuzo. Study of antimicrobial activity of gel for treatment of dental disease/ Iroko Emamuzo Matthew, N. V. Khokhlenkova // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної

- направленності дії : матеріали II Міжнародної наук.–практ. інтернет–конф. Харків, 12–13 листопада 2015 р. – X. : НФаУ, 2015. – С. 8.
16. Matthew, Iroko Emamuzo. Phytomedicine used in pharmacotherapy of inflammatory periodontal diseases / Iroko Emamuzo Matthew, N. V. Khokhlenkova // Economics, Science, Education : integration and synergy : materials of International scientific and practical conference, Bratislava, 18–21 January 2016 : K. : Publishing outfit “Centre of educational literature”– in. 3 V. – V. 3. – P. 94.
 17. Matthew, Iroko Emamuzo. The important use of phytomedicine in dentistry / Iroko Emamuzo Met, N. V. Khokhlenkova // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали II міжнародної наук.–практ. internet–конф., Харків, 21–23 березня 2016 р. – X. : НФаУ, 2016. – С. 9–10.
 18. Matthew, Iroko Emamuzo. Pharmaceutical development of dental gel / Iroko Emamuzo Matthew, N. V. Khokhlenkova /// Матеріали XX Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 25–27 квітня 2016 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2016. – С. 353.
 19. Matthew, Iroko Emamuzo. Investigation of physical and chemical properties of “Aloe–dental” gel / Iroko Emamuzo Matthew, N. V. Khokhlenkova // Topical issues of new drugs development : abstracts of XXXIII International scientific and practical conference of young scientists and student, Kharkiv, April 21, 2016. In 2 vol. – Kharkiv. : Publishing Office NUPh, 2016. – P. 264.
 20. Matthew, Iroko Emamuzo. Rheological studies of gel “Aloe–dental” for use in dentistry/ Iroko Emamuzo Matthew, N. V. Khokhlenkova // Фармація XXI століття : тенденції та перспективи : матер. VIII Нац. з’їзду фармацевтів України, Харків, 13–16 вересня 2016 р. : у 2–х томах. Том 1. X. : НФаУ, 2016. – С. 306.

АНОТАЦІЯ

Іроко Імамузо Метью Розробка складу та технології стоматологічного гелю на основі сировини природного походження. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація – Національний фармацевтичний університет, Міністерство охорони здоров’я України, Харків, 2016.

Дисертація присвячена фармацевтичній розробці нового гелю на основі густого екстракту кори дуба та сухого екстракту алое для застосування у стоматології при лікуванні запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота. На підставі комплексних досліджень обґрунтовано склад та технологію гелю під умовною назвою «Алое-дентал». Визначено органолептичні та фізико-хімічні властивості розробленого гелю. З використанням сучасних методів дослідження вперше розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих компонентів гелю. Вивчено осмотичні властивості гелю, ступінь вивільнення діючих речовин з нього, а також узагальнено результати досліджень специфічної активності та

нешкідливості розробленого гелю. Доведено стабільність розробленого гелю «Алое-дентал» та встановлено термін придатності протягом 2-х років при зберіганні в алюмінієвих тубах при температурі 15-25° С. Фармакологічними дослідженнями доведено виражену пародонтопротекторну, репаративну, антимікробну та протизапальну дію.

Ключові слова: густий екстракт кори дуба, сухий екстракт алое, гель, запальні захворювання пародонту.

АННОТАЦІЯ

Ироко Имамусо Метью. Разработка состава и технологии стоматологического геля на основе сырья природного происхождения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2016.

Диссертация посвящена разработке состава и технологии нового геля под условным названием «Алоэ-дентал» на основе субстанций природного происхождения – густого экстракта коры дуба (ГЭКД) и сухого экстракта алоэ (СЭА) для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки ротовой полости.

На основании изучения ассортимента лекарственных препаратов для лечения данной патологии установлена необходимость расширения ассортимента гелей для местного лечения заболеваний пародонта на основе сырья природного происхождения. В качестве основы-носителя при разработке состава геля выбран карбомер марки 934 Р в концентрации 3 %. Реологическими исследованиями изучено влияние введения действующих веществ на структурно-механические свойства основы. Обосновано введение глицерина в состав геля в качестве растворителя действующих веществ.

Рациональную концентрацию ГЭКД (5%) в геле устанавливали по результатам микробиологического скрининга модельных образцов геля с различным содержанием ГЭКД. Биологическими исследованиями установлена рациональная концентрация СЭА в геле – 3%.

Микробиологическими исследованиями изучена эффективность антимикробного консервирующего действия геля. Доказана целесообразность введения в состав геля дополнительного антимикробного консерванта – нипагина в концентрации 0,1%. Для обеспечения надлежащих потребительских свойств в состав геля был введен корригент вкуса –сахарин натрий в концентрации 0,1%.

В процессе разработки технологии геля «Алоэ-дентал» были обоснованы последовательность введения компонентов, порядок и продолжительность их смешивания, температурный режим. Установлены критические параметры производства. На основании полученных результатов разработана аптечная и

промышленная технология геля. Технология разработанного препарата «Алоэ-дентал» апробирована в промышленных условиях ПАО «ХФЗ «Красная звезда».

С использованием современных методов анализа (абсорбционной спектрофотометрии и тонкослойной хроматографии) разработаны методики идентификации и количественного определения действующих ингредиентов и вспомогательных веществ. Разработанные методики включены в «Методы контроля качества» на гель «Алоэ-дентал». Проведена валидация разработанных методик количественного определения компонентов геля.

Результаты исследований стабильности геля «Алоэ-дентал» показали, что качество образцов геля в процессе хранения не изменилось. Гель отвечал всем требованиям нормативной документации как непосредственно после изготовления, так и после двухлетнего срока хранения. Таким образом, полученные экспериментальные данные позволили рекомендовать для упаковки геля алюминиевые тубы, а также условия хранения – при комнатной температуре в течение 2-х лет.

Исследование осмотических свойств геля показало, что общая масса абсорбированной воды гелем составила менее 100 %, что доказывает его умеренную осмотическую активность. Изучение динамики высвобождения танинов густого экстракта коры дуба из геля позволило установить, что высвобождение действующих веществ происходит постепенно и медленно, что обеспечит пролонгированное действие геля.

Фармакологическими и микробиологическими исследованиями установлено антимикробную, пародонтопротекторную, ранозаживляющую, противовоспалительную активность геля «Алоэ-дентал».

Результаты изучения подострой и хронической токсичности геля «Алоэ-дентал» показали отсутствие токсического влияния на функции жизненно важных органов и систем организма исследуемых животных.

Ключевые слова: густой экстракт коры дуба, сухой экстракт алоэ, гель, воспалительные заболевания пародонта.

SUMMARY

Iroko Emamuzo Matthew Development of composition and technology of dental gel based on raw materials of natural origin. – Manuscript.

Dissertation for candidate in pharmaceutical sciences degree, speciality 15.00.01 – Drug Technology, Pharmacy organization and Judicial Pharmacy. – National pharmaceutical university, Ministry of Health of Ukraine, Kharkov, 2016.

The thesis is devoted to developing new pharmaceutical gel based on dense oak bark extract and dry extract of aloe for use in dentistry for the treatment of inflammatory periodontal disease and oral mucosa. Based on comprehensive research technology of gel "Aloe-Dental" was substantiated. Using modern research methods of identify and of quantitative determination the active components of the gel were developed. Osmotic properties of the gel and the extent of the release of active substances from it were studied and the results of studies specific activity and safety of the developed gel were summarized. Stability of the developed "Aloe-dental" gel is

proved during two years at a temperature not higher 25 ° C at storage in in aluminum tubes. Proposed project quality control methods and technology of "Aloe-dental" gel has been tested under industrial conditions. Pharmacological studies have expressed parodonto-protective, reparative, anti-microbial and anti-inflammatory action.

Keywords: dense extract of oak bark, dry aloe extract, gel, inflammatory periodontal disease.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
ГЕКД	–	густий екстракт кори дуба
ГЕЦ	–	гідроксиетилцелюлоза
ДФУ	–	Державна фармакопея України
МКЯ	–	методи контролю якості
НФаУ	–	Національний фармацевтичний університет
СЕА	–	сухий екстракт алое

Підписано до друку 27.12.2016. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк ризографія.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311

