МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ШУЛЬГА ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА

УДК: 615.32:615:451/.453:616.31:615.014.2

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ

15.00.01 – технологія ліків,
організація фармацевтичної справи та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор
ПІМІНОВ ОЛЕКСАНДР ФОМИЧ,
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри загальної фармації та безпеки ліків
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
Державне підприємство «Державний науковий
центр лікарських засобів і медичної продукції»,
в. о. завідувача лабораторії парентеральних,
оральних рідких та твердих лікарських засобів;

доктор фармацевтичних наук
КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ,
Національний технічний університет
«Харківський політехнічний інститут»,
професор кафедри біотехнології та аналітичної хімії;

доктор фармацевтичних наук, професор
ЗАЛІСЬКА ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА,
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького,
завідувач кафедри організації і економіки фармації та
технології ліків факультету післядипломної освіти.

Захист відбудеться «____» _____ 2013 року 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 ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «____» _____ 2013 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор О. І. Зайцев

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Значна розповсюдженість (у 60-80 % дитячого та 80-100 % дорослого населення України) запальних захворювань пародонта (ЗЗП) і слизової оболонки порожнини рота (СОПР) спонукає до поглибленого та всебічного вивчення цієї проблеми (О. В. Савичук і співавт., 2010; С. І. Бойцанюк і співавт., 2011). Запалення супроводжує гінгівіт, пародонтит, стоматит та інші хвороби, розвивається від будь-якої травматичної дії на слизову оболонку. Характер місцевих патогенетичних механізмів розвитку уражень тканин порожнини рота є наслідком взаємодії різних етіологічних і патогенетичних детермінант, однак мікроорганізми та їх асоціації посідають провідне місце у запуску та розвитку запального процесу. Тому важливою ланкою локальної медикаментозної терапії є боротьба зі збудниками пародонтологічних захворювань, яка реалізується застосуванням препаратів з протимікробними властивостями.

Незважаючи на різноманітність лікарських засобів (ЛЗ) стоматологічного призначення вітчизняного та іноземного виробництва на фармацевтичному ринку України, ефективність лікування захворювань пародонта залишається недостатньою, що підтверджує виправданість і необхідність активізації розробок нових ефективних ЛЗ для амбулаторного стоматологічного лікування та їх своєчасність. Розробкою наукових принципів створення ЛЗ для стоматології, опрацюванням їх складу займаються науковці Т. Г. Калинюк, О. Ф. Пімінов, Р. С. Коритнюк, О. І. Тихонов, Л. Л. Давтян та інші, а рецептур і технологій одержання зубних еліксирів – дослідники під керівництвом А. П. Левицького.

На сьогодні важливою складовою лікувально-профілактичних заходів низки патологічних станів у стоматологічній практиці є фітопрепарати. Численність факторів патогенезу хвороб пародонта обумовлює характер їх лікування – комплексність, а біологічно активні речовини (БАР) лікарських рослин спроможні чинити комплексну різноспрямовану дію на ланки патогенезу зазначених захворювань. Крім того, препарати на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) малотоксичні, виявляють м’який вплив, завдяки чому можливе їх тривале використання не тільки у дорослих пацієнтів, а й у дітей і підлітків.

Враховуючи вищенаведене, розробка нових оригінальних препаратів рослинного походження у вигляді класичних і відроджених лікарських форм для терапевтичної стоматології є практично обумовленим актуальним напрямком фармацевтичної технології.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах» (номер державної реєстрації 0108U009174) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є розробка методологічного підходу до створення лікарських препаратів для терапевтичної стоматології, на підставі якого науково обґрунтувати склад, опрацювати технологію і розробити методики контролю якості нових рослинних засобів.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

– проаналізувати фармацевтичний ринок України щодо стоматологічних ЛЗ із встановленням місця існуючих фітопрепаратів. Визначити найбільш вживані у виробництві вітчизняних та іноземних фітозасобів лікарські рослини з окресленням перспектив та доцільності створення нових рослинних ЛЗ для терапевтичної стоматології;

– провести маркетингове дослідження з визначення ставлення лікарів до призначення фітопрепаратів у схемах лікування ЗЗП і СОПР та споживацьких переваг пацієнтів щодо придбання в аптечних закладах ЛЗ рослинного походження для терапії зазначених хвороб;

– обґрунтувати етапи та узагальнити можливі підходи і напрямки проведення досліджень з наведенням сукупності прийомів і методів їх втілення у процесі розробки фармакотерапевтичних засобів з удосконаленням моделі створення стоматологічних ліків у різних лікарських формах;

– теоретично обґрунтувати та експериментально підтвердити вибір ЛРС-об’єктів фітозасобів, що розробляються;

– здійснити комплексні фармакотехнологічні, фізико-хімічні, мікробіологічні, фармакологічні дослідження для обґрунтування раціонального складу нових ЛЗ у вигляді настойки, лікарських рослинних зборів і медичних олівців;

– обґрунтувати та апробувати технологію одержання настойки, рослинних зборів у промислових умовах, а медичних олівців – в умовах аптек;

– визначити якісний склад та кількісний вміст груп БАР ЛЗ на основі ЛРС;

– провести дослідження зі встановлення фізико-хімічних властивостей і стабільності розроблених ЛЗ з обґрунтуванням умов зберігання і терміну придатності;

– упровадити розроблені збори у промислове виробництво; розробити проект технологічного регламенту на настойку та технологічну інструкцію на виготовлення медичних олівців в умовах аптек;

– розробити проекти методів контролю якості (МКЯ) на запропоновані фітопрепарати та проект фармакопейної статті «Медичні олівці»;

– дослідити специфічну фармакологічну дію розроблених фітопрепаратів.

Об’єкти дослідження: створення ЛЗ рослинного походження для терапевтичної стоматології й обране для дослідження: ЛРС (аїру кореневища, родовика кореневища і корені, солодки корені, бузини квітки, нагідок квітки, ромашки квітки, кропиви листя, м’яти листя, деревію трава, чебрецю трава, подорожника листя, причепи трава, фіалки трава); настойки аїру кореневищ, родовика кореневищ і коренів, солодки коренів, суміші ЛРС для настойки «Касдент», модельні фітокомпозиції рослинної сировини для зборів «Протиалергійний» і «Гербостом», модельні зразки настойки «Касдент», одержані готові ЛЗ – настойка «Касдент», збори «Протиалергійний» і «Гербостом»; хлорофіліпту екстракт густий, основи медичних олівців, медичні олівці «Дентастіл»; група препаратів A01A «Засоби для застосування в стоматології», фітопрепарати підгруп A01AD, D03AX, D08AX10, анкети лікарів-стоматологів та анкети працівників аптечних закладів.

Предмет дослідження: наукове обґрунтування методологічних підходів до розробки складів і технології фітопрепаратів стоматологічної спрямованості для терапії ЗЗП і СОПР, дослідження їх властивостей і стабільності.

Методи дослідження. Для виконання поставлених у роботі завдань були застосовані такі методи: органолептичні, фармакотехнологічні, фізико-хімічні (високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), газова хроматографія (ГХ), хромато-мас-спектрометрія, абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій ділянках, атомно-абсорбційна спектроскопія, тонкошарова хроматографія), математичні (планування, статистистична обробка одержаних даних), мікробіологічні, біологічні методи, а також опитування і комп'ютерне прогнозування.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше обґрунтовано науково-методичні принципи розробки фармакотерапевтичних засобів стоматологічного призначення, на підставі яких опрацьовано склади і технологію чотирьох нових ЛЗ у вигляді настойки, зборів та медичних олівців.

Удосконалено методологію створення фітотерапевтичних засобів для профілактики і лікування ЗЗП і СОПР з урахуванням факторів споживацьких переваг у стоматологічній практиці.

На підставі скринінгових досліджень складів ЛЗ, проведених фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень розроблено оригінальні склади і технологію фітозасобів на основі ЛРС: настойку «Касдент», збори «Протиалергійний» і «Гербостом», а на основі рослинної субстанції хлорофіліпту екстракту густого – медичні олівці «Дентастіл».

Методами математичного планування (за центральним композитним рототабельним планом (ЦКРП) та центральним композитним ортогональним планом (ЦКОП)) уперше отримано математичні моделі впливу фармацевтичних факторів на процес вилучення спектра БАР при одержанні екстракційного засобу, результати застосовано для оптимізації технології препарату «Касдент». Здійснено порівняння груп БАР у рослинній сировині для виготовлення настойки «Касдент» та готовому продукті, що є характеристикою якості проведеної екстракції.

Сучасними методами дослідження встановлено якісний склад і кількісний вміст діючих речовин у запропонованих ЛЗ, які обумовлюють їх фармакологічний ефект, опрацьовано методики контролю якості на настойку та збори, а також розроблено методику аналізу рослинної субстанції у медичних олівцях.

Уперше проведено визначення полівалентної фармакологічної активності для настойки «Касдент», зборів «Протиалергійний» і «Гербостом», серед яких специфічна пародонтопротекторна дія, що підкреслює раціональність поєднання складових зазначених фітозасобів.

Новизна досліджень захищена 2 патентами України на корисну модель: № 61810 «Збір лікарських рослин для лікування і профілактики алергійних захворювань» від 25.07.2011 р., бюл. № 14 та № 66282 «Фармацевтична композиція «Касдент» з антимікробною та антифунгальною дією» від 26.12.2011 р., бюл. № 24.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено і запропоновано для застосування у стоматологічній практиці при лікуванні ЗЗП і СОПР нові ЛЗ на основі ЛРС (настойка «Касдент», збір «Протиалергійний», збір «Гербостом») та рослинної субстанції (медичні олівці «Дентастіл»).

Обґрунтовано та апробовано технологію одержання настойки «Касдент» в умовах виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (м. Харків) (акт апробації від 23.01.2013 р.), рослинних зборів «Протиалергійний» і «Гербостом» – на ВАТ «Лубнифарм» (м. Лубни) (акт апробації від 17.05.2012 р.), медичних олівців «Дентастіл» – в умовах міжлікарняної аптеки № 206, КП «Ліки України» (м. Чернігів) та аптеки № 1 ТДВ «Рівнефармація» (м. Рівне) (акти апробації від 31.05.2012 р. та 27.02.2013 р.). Доведено, що за розробленим проектом технологічного регламенту на виготовлення настойки «Касдент» та технологічною інструкцією до одержання медичних олівців «Дентастіл» технології ЛЗ відтворюються в промислових та аптечних умовах відповідно, а виготовлені ЛЗ мають стабільні показники якості згідно з розробленими проектами МКЯ.

Запропоновані склад і технологія зборів «Протиалергійний» і «Гербостом», проекти МКЯ ввійшли до фармацевтичної розробки на ЛЗ з подальшим упровадженням у виробництво ВАТ «Лубнифарм» (м. Лубни). Документи на збір «Протиалергійний» надані для реєстрації у ДП «Державний експертний центр МОЗ України», збір «Гербостом» зареєстровано під назвою «Бронхолітичний збір» (реєстраційне посвідчення на ЛЗ (№ UA/12873/01/01).

Запропоновано проект загальної фармакопейної статті «Медичні олівці», що дозволить контролювати якість ЛЗ у цій лікарській формі.

На основі даних експериментальних досліджень розроблено інформаційні листи: «Використання лікарської рослинної сировини при розробці складів зборів із протимікробними властивостями» (№ 49-2013); «Методика кількісного визначення хлорофіліпту екстракту густого в екстемпоральному лікарському засобі спектрофотометричним методом» (№ 50-2013), який упроваджено в роботу КП ОЗ ЦРА № 63 (м. Куп’янськ), аптеки № 1 ТДВ «Рівнефармація» (м. Рівне) (акти впровадження від 19.04.2013 р., 23.04.2013 р.); «Контроль якості збору для лікування алергійних захворювань та алергійно-запальних хвороб ротової порожнини в умовах аптек» (№ 51-2013).

Окремі фрагменти дослідження впроваджено у наукову роботу та навчальний процес низки вищих фармацевтичних і медичних навчальних закладів України: кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 18.01.2013 р.); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 21.02.2012 р.); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 16.05.2012 р.); курсу технології ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 07.06.2012 р.); кафедри фармакогнозії, технології ліків і медичної ботаніки Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (акт впровадження від 10.10.2012 р.); кафедри технології лікарських засобів Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 17.09.2012 р.); кафедри фармації Буковинського

державного медичного університету (акт впровадження від 23.01.2013 р.); кафедри фармацевтичної хімії і фармакогнозії і кафедри технології ліків, організації та економіки фармації ДЗ «Луганський державний медичний університет» (акти впровадження від 15.02.2013 р., 19.02.2013 р.); кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 11.03.2013 р.).

Особистий внесок здобувача. Безпосередньо автором здійснено:

– пошук, аналіз з подальшим тлумаченням і підпорядкуванням літературних даних за темою дисертаційної роботи;

– формулювання мети, окреслення кола завдань і методологічних шляхів їх вирішення, вибір об’єктів і методів, планування послідовності та обсягу експериментальних досліджень;

– удосконалення моделі створення фармакотерапевтичних засобів стоматологічної спрямованості з висвітленням застосованих методів та фактичних підходів для її реалізації при розробці різних лікарських форм;

– маркетингові дослідження та обробку результатів аналізу ринку фітопрепаратів для лікування ЗЗП і СОПР та доцільності розробки нових ЛЗ рослинного походження з урахуванням: погляду лікарів-стоматологів на місце фітозасобів у схемах медикаментозного лікування, споживацьких переваг пацієнтів (за спостереженням провізорів) щодо придбання в аптечних закладах ЛЗ рослинного походження для терапії зазначених хвороб;

– визначення ступеня вживаності видів ЛРС у вітчизняних та іноземних ЛЗ із зазначенням перспективних об’єктів для розробки нових ліків;

– проведення експериментальних фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень рослинної сировини, дослідних зразків і готових ЛЗ;

– теоретичне й експериментальне обґрунтування складів і технології одержання препаратів рослинного походження;

– розробка технологічної документації на ЛЗ для промислового випуску (проекту технологічного регламенту на настойку) та екстемпорального виготовлення (технологічної інструкції на виготовлення медичних олівців «Дентастіл» в умовах аптек), а також встановлення терміну їх придатності.

Персональний внесок у дослідження, які проведено та опубліковано спільно з О. Ф. Піміновим, В. С. Кисличенко, Є. В. Гладухом, І. О. Журавель, А. П. Левицьким, О. А. Макаренко, Л. М. Малоштан, І. П. Стороженком, С. В. Бірюковою, Т. П. Осолодченко, В. О. Грудьком, О. А. Щербак, С. М. Ролік, В. А. Якущенко, Т. С. Безценною, О. В. Файзулліним, наведено за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій:

– постанова завдань, виготовлення зразків для здійснення досліджень;

– обробка, оцінка, висновки щодо отриманих даних мікробіологічних і фармакологічних досліджень;

– участь у розробці проектів МКЯ на збори «Протиалергійний» і «Гербостом»;

– визначення кореляційних зв’язків структура – фармакологічна активність, що обумовлює терапевтичну спрямованість створених ЛЗ.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на з'їздах, конгресах, симпозіумах конференціях фахівців галузі різного рівня: VI Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичне право, судова фармація та доказова фармація в удосконаленні системи національної безпеки у медико-фармацевтичному кластері Єврорегіону «Слобожанщина» (Харків, 2009); XIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2010); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2010); Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 1000-літтю м. Ярославля «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2010); Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 2010); VI Регіональній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Фармацевтична наука: історичні аспекти формування та шляхи вдосконалення» (Луганськ, 2010); VII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2010); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2010» (Полтава, 2010); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 140-річчю з дня народження д. ф. н, д. хім. н., проф. М. О. Валяшка (Харків, 2011); IV з'їзді апітерапевтів України (Київ, 2011); I Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Сучасна фармація і медицина: досвід, шляхи вдосконалення і розвитку» (Луганськ, 2011); 75-й підсумковій студентській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 80-річчю з дня народження академіка Б. С. Гракова (Красноярськ, 2011); Всеросійській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм» (Курськ, 2011); 4-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011); II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2011); науково-практичній інтернет-конференції «Біофармацевтичні особливості створення лікарських препаратів в аспекті їх медичного застосування» (Харків, 2011); XXIX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (Харків, 2012); Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 70-річчю проф. А. А. Чумакова (Ярославль, 2012); IV науковому симпозіумі «Растительные полифенолы и неспецифическая резистентность» (Одеса, 2012); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями», присвяченій 125-річчю ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» (Харків, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (Луганськ, 2012); III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук»

(Тернопіль, 2012); III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012).

Публікації. За матеріалами дисертації опублікована 51 робота: 27 статей, з них 24 у наукових фахових виданнях (зокрема й 9 одноосібних), 22 тези доповідей, отримано 2 патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 414 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальних досліджень (розділи 2-6), загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту складає 314 сторінок. Робота проілюстрована 97 рисунками та 60 таблицями. Список використаної літератури налічує 433 найменування, з яких 166 позицій – іноземні джерела.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** наведено актуальність теми, визначено мету, завдання дослідження, об’єкти, предмет, наукову новизну та практичну цінність одержаних результатів, викладено відомості про апробацію результатів роботи, а також обсяг і структуру дисертації.

У розділі 1 «Сучасні аспекти фармакотерапії запальних захворювань порожнини рота. Фітопрепарати в стоматології: реалії та перспективи створення» висвітлено широкі можливості вибору ЛЗ для лікування пацієнтів із ЗЗП і СОПР та підкреслено важливість призначення у схемах фармакотерапії препаратів з антимікробною активністю, серед яких засоби природного походження. Використання перевіреної досвідом ЛРС, її комбінацій, одержаних рослинних субстанцій, уведення їх до лікарських форм, що найповніше відповідають сучасним вимогам профілактики і лікування ЗЗП і СОПР, сприятиме нормалізації пародонтального статусу дитячого і дорослого населення України.

Також увагу приділено аспектам місцевого застосування у терапевтичній стоматології препаратів промислового виробництва у вигляді рідких, твердих, м’яких лікарських форм і лікарських форм під тиском як в умовах медичних закладів, так і амбулаторно для самостійного лікування пацієнтів.

Визначено, що окрім традиційних лікарських форм, доцільними є розробка з подальшим упровадженням у виробництво нових стоматологічних лікарських плівок і відродження з пристосуванням до стоматологічної практики твердої лікарської форми – медичних олівців.

У розділі 2 «Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об’єкти і методи» розглянуто та ґрунтовно оцінено концептуальні підходи створення ЛЗ для терапевтичної стоматології, які визначають напрями виконання запланованого дослідження.

Базуючись на логічній зв’язаності та послідовності складових частин розробки нового засобу, запропоновано модель процесу її реалізації, що відображено у вигляді блок-схеми (рис. 1).

Відповідно до застосованих підходів до реалізації мети подальшу дослідницьку діяльність інтегрували у блоки I-III:

– складові блока I потребують застосування лише теоретичних підходів;

– для вирішення завдань блока II обов'язковим є поєднання сукупності теоретичних прийомів з емпіричними;

– реалізація частин блока III передбачає переважно емпіричні дослідження з подальшою теоретичною обробкою одержаних результатів.

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

Розглянемо кожен з блоків докладніше та проаналізуємо їх сегменти. Визначившись з метою (блок I), дослідник формулює вимоги до засобу. У разі розробки ліків для місцевого застосування у терапевтичній стоматології це такі вимоги: спрямовувати дію на усунення інфекції, яка є чинником формування активного запалення та подальшого розвитку змін імунного статусу локального характеру; стимулювати регенерацію і рубцювання пародонтальних кишень; послаблювати вираженість або ліквідувати прояви гіпоксії; сприяти підвищенню

опірності пародонта та поліпшувати трофіку; не чинити подразливий вплив на пародонт і СОПР.

Нові ЛЗ, насамперед, мають бути ефективними, тобто мати певні фармакологічні властивості відповідно до сфери призначення. Основними принципами дії стоматологічних препаратів є: вплив на пародонтопатогенну мікрофлору, продукти її життєдіяльності; запобігання або уповільнення прогресування патології; сприяння усуненню запалення, набряку та кровоточивості; зменшення проникності стінок судин; розрідження гнійного ексудату; стимуляція регенеративних та обмінних процесів. З огляду на перелічене спектр фармакологічної дії повинен акумулювати бажану активність: антимікробну, антифунгальну, протизапальну (ПЗА), репаративну (РА), мембраностабілізувальну, гемостатичну, імуномодулювальну (рис. 2).

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

Вимоги висуваються і до лікарської форми засобу, що розробляється, оскільки саме вона забезпечує оптимальний з позиції фармакокінетики, терапевтичний ефект, зручність застосування і зберігання.

Важливо враховувати анатомо-фізіологічні особливості ротової порожнини, оскільки активні інгредієнти, вивільнившись зі стоматологічного препарату, будуть безпосередньо контактувати з тканинами зубів, слизовою оболонкою і пародонтом. За допомогою лікарської форми місцевого застосування, залежно від поставлених завдань, стану хворого, інших чинників, можливо контролювати (швидке чи пролонговане) надходження діючих речовин до місць ураження, забезпечити їх з’єднання з джерелами мікробних інвазій, сприяти комфортності тривалої терапії.

На всіх етапах лікування запально-інфекційних патологічних процесів застосовують аплікації на краї ясен, змазування м’якими лікарськими формами (пастами, мазями, гелями), введення в ясенні кишені лікувальних плівок чи призначають полоскання, іригації, місцеве зрошення ротової порожнини рідкими засобами – розчинами, настоями, відварами, еліксирами, розведеними настойками тощо. Менш поширеним, але перспективним є використання засобів у вигляді твердих лікарських форм – зборів, медичних олівців.

З урахуванням вищенаведеного окреслюється коло завдань, визначаються шляхи їх реалізації та впорядковуються етапи здійснення. Зазначається список питань, складні питання розділяються на простіші та логічно виважуються. Створюється перелік нормативної документації, постанов, фахових видань, довідників, спеціальних літературних джерел, які буде потрібно детально опрацювати для висвітлення сучасного стану фармакотерапії ЗЗП і СОПР, обґрунтування актуальності та новизни теми, врахування накопиченого досвіду попередніх науковців з підкресленням досягнень і відокремленням низки невирішених завдань. На стадіях блока І передбачається застосування методів теоретичного дослідження, а саме історичних, логічних, системних.

Цінність блока ІІ полягає в доповненні кроків дослідження емпіричними методами: експериментом, вимірюванням, спостереженням, порівнянням, описуванням для перевірки правильності умовиводів, висунутих теоретичних припущень, тверджень і побудов. При втіленні завдань блока, який розглядається, використовуються також методи математичного планування експерименту, системного та структурно-функціонального аналізу. На цих стадіях до пасивного способу діяльності відмічаємо приєднання активного та їх подальшу сукупну взаємодію.

На підставі результатів отриманої інформації, досвіду фахівців фармацевтичної та медичної галузі зі створення та використання у стоматологічній практиці нових засобів для ЗЗП і СОПР комплектується матеріал для вивчення. Також теоретично визначаються перспективні об’єкти, добираються спеціальні методи дослідження. Простежується безперервний зв’язок між теорією та практикою – висунуті теоретичні завдання перевіряються експериментально. Також обґрунтовується доцільність подальших досліджень з окресленими об’єктами або їх вилучення. Життєвість створених теоретично евентуальних прототипів препарату для стоматології визначається скринінгом.

Всебічно, за найсуттєвішими ознаками розглядаються характеристики варіантів фармакотерапевтичних засобів та порівнюються з подумки сконструйованим за допомогою методу ідеалізації препаратом стоматологічного призначення з бажаними властивостями. Результатом є вибір раціонального складу, його дослідження, встановлення відповідностей між одержаним та очікуваним. Опрацювання технології одержання ЛЗ здійснюється на підставі відповідної обраній лікарській формі теоретичної основи.

У блоці ІІІ передбачається застосування емпіричних досліджень (див. блок ІІ), які спрямовано на визначення основних показників якості, дослідження специфічної фармакологічної дії, безпечності ЛЗ та його стабільності.

За побудованою узагальненою моделлю розробки фармакотерапевтичного засобу складено алгоритми досліджень зі створення стоматологічних ЛЗ у вигляді різних лікарських форм: рідкої (настойка) і твердої (рослинний збір та медичні олівці). У цьому розділі також надано характеристику ЛРС та рослинної субстанції, яку застосовували при створенні настойки, зборів і медичних олівців, а також допоміжних речовин; наведено методи та методики фізико-хімічних, фармакотехнологічних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень, за якими були проведені заплановані вивчення.

У розділі 3 «Сучасний стан асортименту лікарських препаратів для терапевтичної стоматології. Рослинні засоби: реалії та доцільність створення» представлено результати проведених маркетингових досліджень препаратів групи А01А «Засоби для застосування у стоматології», зареєстрованих на фармацевтичному ринку, які показали, що частка вітчизняних ЛЗ становить 64,8 %, а іноземного виробництва – 35,2 % Розглядаючи загальну сукупність фармацевтичної продукції для стоматології, зазначили, що її постачають 20 вітчизняних підприємств: ЗАТ ФФ «Віола», м. Запоріжжя (8 пропозицій), ВАТ «Лубнифарм», м. Лубни (7 пропозицій), ЗАТ «Ліктрави», м. Житомир (6 пропозицій) та інші. Аналізуючи пропозиції ЛЗ іноземних країн-виробників, виявили домінантне місце Індії – 35,47 % (5 фірм-постачальників), друге місце (по 12,90 %) посідали Німеччина та Польща – по 3 підприємства.

Дослідження співвідношення ЛЗ за походженням БАР чи активних субстанцій при врахуванні їх виробника дозволило визначити переважання ЛЗ природного походження (57,96 %), серед яких левову частку на фармацевтичний ринок України пропонують вітчизняні підприємства (53,41 %). Протилежна позиція у групі синтетичних ліків: асортимент імпортних ЛЗ у 3 рази більший за вітчизняний.

При дослідженні сегмента ринку (препарати групи А01А) відносно форми випуску встановили, що найбільшу частку серед вітчизняних ЛЗ (43,86 %) складала група ЛРС, яка випускається у пачках або у фільтр-пакетах. Питома вага настойок – 17,54 %, таблеток, аерозолів, зборів – по 3,51 %. При аналізі даних офіційних джерел стосовно виду лікарської форми визначили найбільшу поширеність твердих лікарських форм (ЛРС, таблетки, збори) – 37,50 %, а на другій позиції знаходилися рідкі засоби – 30,68 % (розчини, настойки, краплі, олії), м’які лікарські форми і засоби, що знаходяться під тиском, становили 21,59 % і 10,23 % відповідно. Встановлено домінуючу частку однокомпонентних ЛЗ (62,50 %), тоді як кількість багатокомпонентних значно менша (37,50 %), хоча їх виробляють як вітчизняні, так і закордонні підприємства майже в однаковій кількості.

Отже, кількість багатокомпонентних ЛЗ рослинного походження, які виявляють комплексну дію завдяки спектру біологічно активних сполук і спроможні впливати на різні ланки патогенезу ЗЗП і СОПР, на фармацевтичному ринку стоматологічних засобів України незначна, що відкриває перспективи їх розробки та впровадження у вітчизняну промисловість і буде сприяти збільшенню асортименту ліків для терапії зазначених патологій.

Наступним етапом дослідження було проведення поглибленого аналізу фітопрепаратів місцевої дії для лікування ЗЗП і СОПР зі встановленням частоти використання вихідних рослин, ЛРС, вилучені комплекси з яких є складовою препаратів вітчизняного та іноземного виробництва, з метою визначення перспективної ЛРС та розробки на її основі нових ЛЗ для стоматології. На підставі аналізу ЛЗ для місцевого застосування групи А01А «Засоби для застосування в стоматології» (підгрупа А01А D «Інші засоби для місцевого застосування в стоматології», групи D03A «Препарати, що сприяють загоюванню ран» (підгрупа D03AX «Інші препарати, що сприяють загоюванню» та D08A «Антисептичні та дезінфікуючі засоби» (підгрупа D08A X 10 «Різні препарати») визначили, що вітчизняні підприємства виробляють 86,45 % препаратів. Серед закордонних країн-

постачальників на фармацевтичний ринок України ЛЗ постачають Німеччина (5,08 %), Польща (3,40 %), Болгарія та Франція (по 1,69 %), а з країн ближнього зарубіжжя – Росія (1,69 %).

З погляду ширини застосування представників окремих родин на рис. 3 наведено родини лікарських рослин, які застосовуються у виробництві ЛЗ для стоматології. Дослідженням встановлено, що провідне місце належить представникам родин айстрових (22,22 %) та глухокропивних (11,11 %), далі йдуть родини бобових, розових, миртових, макових (по 7,41 %).

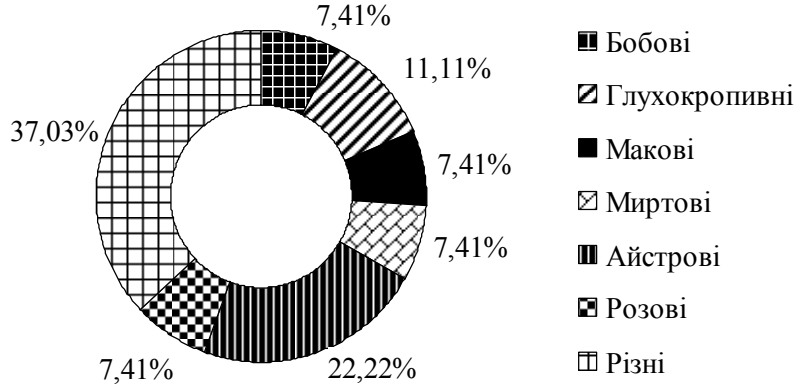

Рис. 3. Родини лікарських рослин, які застосовуються у виробництві фітозасобів для стоматології

Група «Різні» (37,03 %) нараховує 10 родин, представники яких застосовуються рідко. Наступний крок – визначення частоти використання лікарських рослин окремо вітчизняними та закордонними фірмами-виробниками (рис. 4).

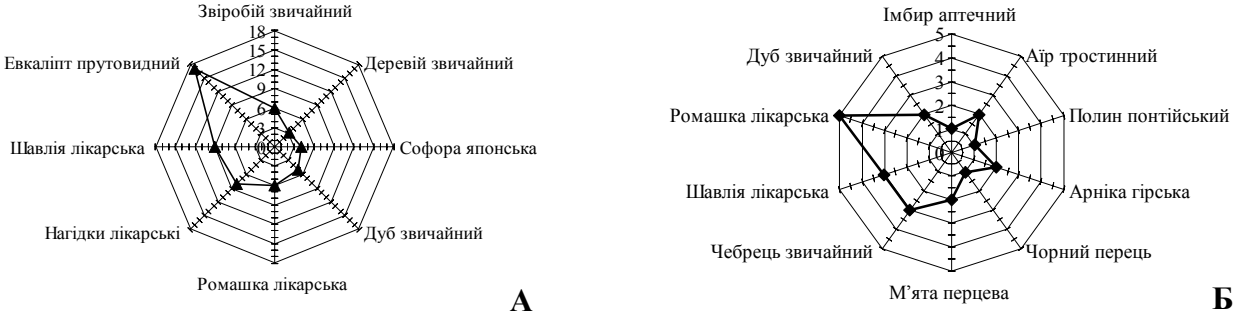

Рис. 4. Діаграма частоти використання лікарських рослин, ЛРС яких є складовою вітчизняних (А) чи іноземних (Б) фітопрепаратів

Як видно з рис. 4, у вітчизняному виробництві за частотою включення до складу ЛЗ домінують: евкаліпт прутовидний, шавлія лікарська, нагідки лікарські, ромашка лікарська, звіробій звичайний, дуб звичайний. У складі закордонних ЛЗ безперечним лідером є ромашка лікарська (у складі ЛЗ вітчизняного виробника – 4 позиція), далі йдуть шавлія лікарська, чебрець звичайний, аїр тростинний, дуб звичайний, м'ята перцева та арніка гірська. Дослідженням визначено перелік

перспективної ЛРС, вітчизняної сировинної бази, промислових потужностей, що має першорядне значення для початку розробок нових фітопрепаратів.

Препарати для лікування ЗЗП і СОПР пацієнту призначає лікар, але на рішення щодо придбання того чи іншого ЛЗ впливають і рекомендації працівників роздрібної аптечної мережі, які займаються відпуском ліків населенню та надають інформаційно-консультаційні послуги, тобто, формують уявлення про препарат. Особливо це стосується відпуску безрецептурних ЛЗ, коли рішення про придбання конкретних ліків приймає безпосередньо споживач-пацієнт. З цього погляду спеціалістів фармації та медицини можна вважати референтними групами, що спрямовують поведінку пацієнтів (рис. 5).

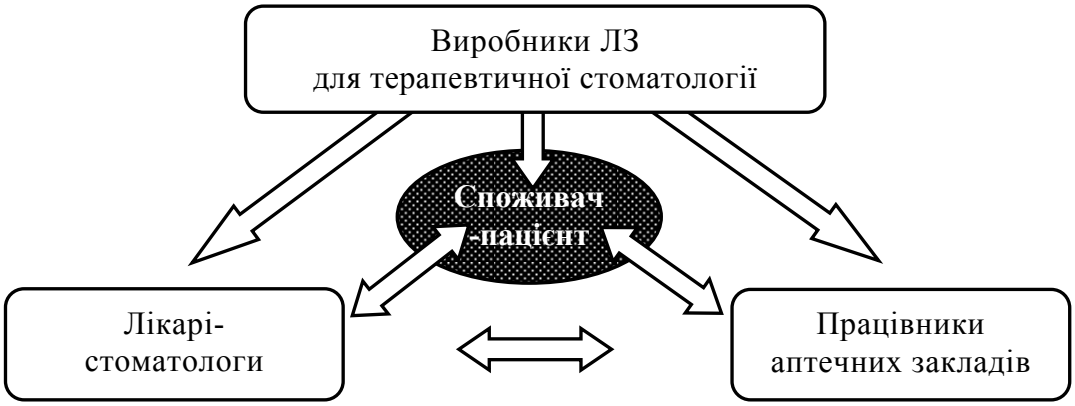

Рис. 5. Спеціалісти фармації та медицини – референтні групи споживачів препаратів для терапії ЗЗП і СОПР

Отже, для виявлення факторів, що впливають на вибір пацієнтами ЛЗ рослинного походження стоматологічного призначення, а саме встановлення споживацьких переваг щодо країни-виробника, походження діючих сполук або субстанцій, вибору ЛЗ, його лікарської форми, інформацію про які може надати провізор, доцільно було провести опитування не кінцевого споживача, а працівників аптечних закладів. Також небезпідставним є з'ясування думок лікарів щодо перелічених факторів при рекомендації хворим ЛЗ для фармакотерапії ЗЗП і СОПР, що у сукупності з інформацією від провізорів дозволить визначити напрямки проведення фармацевтичних розробок.

Було опитано 85 лікарів (направлений вибір респондентів) і 131 провізор за розробленими анкетами. Серед лікарів-стоматологів 7,06 % працюють у лікарні, 4,71 % – у медичному центрі, переважна більшість (45,88 %) – у поліклініці, а для третини клініцистів (29,41 %) місце праці – стоматологічний кабінет. Інше місце праці вказали ще 12,94 %. Більшість провізорів працюють в аптеці (85,50 %), незначну частку склали респонденти, які працюють в аптечному пункті (12,21 %) та аптечному кіоску (1,53 %). Такий розподіл вказує, що анкетуванням охоплені працівники різних медичних і аптечних закладів, які відвідують різні пацієнти. Окремо визначено, що 87,06 % лікарів надають стоматологічну допомогу дорослому населенню, 3,53 % – лікують лише дитячий контингент, а до 9,41 % стоматологів звертаються як дорослі, так і діти. Обробка відповідей стосовно думки лікарів про поширеність ЗЗП і СОПР дала змогу визначити, що стоматологи відмічають тенденцію до збільшення захворюваності населення на ЗЗП (92,94 %), спостерігають

зростання кількості запалень СОПР (83,53 %) та «помолодшання» перелічених хвороб (85,88 %), що свідчить про актуальність запланованої роботи (рис. 6).

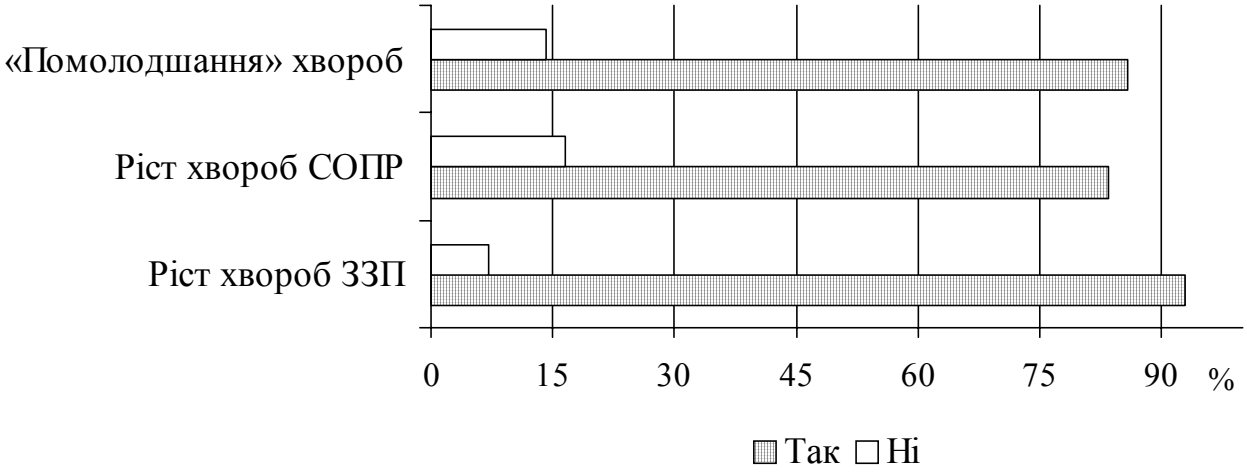

Рис. 6. Стан захворюваності на ЗЗП і СОПР за анкетами лікарів

За результатами опитування (рис. 7) відмічали відмінності у погляді фахівців стосовно виробників ЛЗ для стоматологічної практики. Провізори підкреслювали незначну перевагу, яку надавали споживачі іноземним ЛЗ, а лікарі радили їх майже наполовину менше (34 %), ніж вітчизняних (66 %).

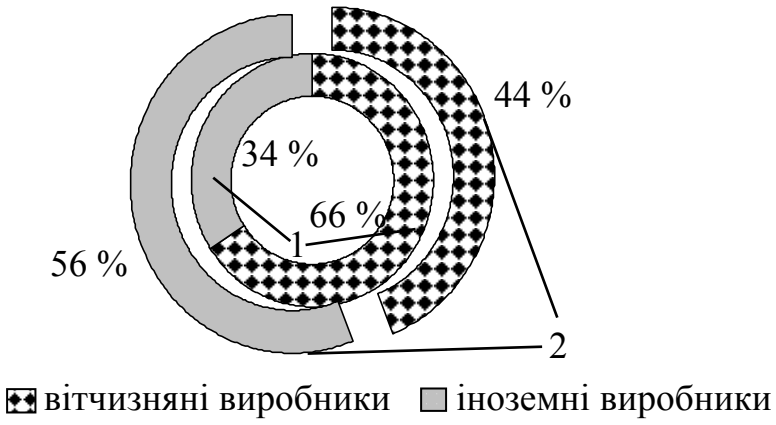

Рис. 7. Ставлення респондентів до виробників ЛЗ:
1 – погляд лікарів-стоматологів; 2 – погляд провізорів

І стоматологи (91,76 %), і провізори (92,37 %) вказували на те, що є потреба в збільшенні асортименту рослинних ЛЗ для лікування зазначених патологій за рахунок розробки більш ефективних і вважали, що нові рослинні препарати для терапії ЗЗП і СОПР комплексної дії будуть користуватися попитом. Питання щодо переваг рослинних засобів в опитуваних групах дещо відрізнялися. Основними перевагами рослинних засобів опитувані лікарі вважали безпечність (34,12 %) > ефективність (24,71 %) > можливість застосування протягом тривалого часу (15,29 %) > м’яку дію (10,59 %); 63,36 % провізорів відзначили їх ефективність, 19,08 % – безпечність.

Аналізували відповіді на питання у вигляді яких лікарських форм радять ЛЗ стоматологи і працівники аптек. У провізорів превалювали «тверді лікарські форми» (64,89 %) і «рідкі лікарські форми» (26,72 %); у лікарів – «рідкі лікарські форми» (55,29 %) і «м’які лікарські форми» (29,41 %). Ці позиції були закладені в анкету з

метою виявлення лікарських форм для потенційних фармацевтичних розробок. За результатами опитування було встановлено, що слід звернути увагу на розчини, настойки та збори.

Обробкою анкет доведено, що як призначення лікарів, так і рекомендації провізорів ліків для терапії ЗЗП і СОПР ґрунтуються на ефективності ЛЗ. Понад 50 % опитуваних стоматологів призначають «Ротокан», «Стоматофіт», «Фітодент», «Хлорофіліпт», дуба кору та календули настойку; понад 50 % провізорів рекомендують «Фітодент», «Хлорофіліпт». Отримані результати свідчили, що за показником «ефективність» межу 50 % досліджувані ЛЗ перетнули лише у відповідях стоматологів: «Ротокан» – 55-67 %, «Стоматофіт» – 50 %, «Стоматофіт А» – 52 %, «Фітодент» – 57 %, «Хлорофіліпт розчин олійний» – 61 %, «Хлорофіліпт розчин спиртовий» – 54 %. Препарати-лідери, на думку лікарів, вважали ефективними і працівники аптечних закладів. Визначено, що ці ЛЗ у схемах терапії лікарі вважають не тільки ефективними, але й доступними. Одними з ЛЗ вибору стоматологів у фармакотерапії ЗЗП і СОПР є рідкі форми хлорофіліпту, до яких відмічали прихильність і споживачі, що стало основою для початку досліджень з розробки нових ліків на основі субстанції хлорофіліпту екстракту густого.

Отже, сформовано погляд та уявлення про необхідність створення рослинних ЛЗ із різнобічними властивостями для місцевого застосування в стоматології, на які чекають пацієнти-споживачі, які будуть призначатися працівниками медичних закладів стоматологічного профілю, про які нададуть консультаційну інформацію провізори.

У розділі 4 «Наукове обґрунтування складу і технології настойки «Касдент» викладено результати розробки складу, технології та досліджень рідкої лікарської форми у вигляді настойки.

У стоматологічній практиці набуто достатнього досвіду щодо застосування ЛРС при карієсі, пародонтиті, гінгівіті, пульпіті, захворюваннях СОПР. Комплексний вплив на уражені тканини пародонта здавна чинять рослинні ЛЗ, одержані з аїру кореневищ, родовика кореневищ і коренів та солодки коренів. Основна мета терапії пародонтальних хвороб – боротьба зі збудниками захворювань, усунення їх шкідливої дії на прилеглі тканини, яка реалізується застосуванням ЛЗ з протимікробними властивостями.

Ми вважали, що при конструюванні комплексної настойки для поліфакторного впливу на різноманітні ланки патологічного процесу при лікуванні ЗЗП і СОПР, насамперед, необхідно встановити доцільність вибору компонентів ЛЗ, дослідити антимікробну активність окремих настойок кожного з об’єктів дослідження. У зв’язку з цим планували мікробіологічний скринінг – із визначеної ЛРС готували настойки (1 : 5) і (1 : 10) на 40 % етанолі методом мацерації. Як контроль застосовували екстрагент – 40 % етанол і для порівняння дії досліджуваних зразків стосовно клінічних штамів – комплексний рослинний ЛЗ «Стоматофіт» («Фітофарм Кленка С. А.», Польща). Відповідно до рекомендацій ВООЗ для оцінки антибактеріальної активності модельних зразків настойок використовували тест-штами мікроорганізмів із американської типової колекції культур: *S. aureus ATCC 25923*, *E. coli ATCC 25922*, *P. aeruginosa ATCC 27853*, *S. pneumoniae ATCC 49619*, *C. albicans ATCC 885-653*, а також клінічні

ідентифіковані штами мікроорганізмів *S. epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *S. mitis*, які були одержані із пародонтальних кишень пацієнтів.

Встановили, що настойки солодки коренів, аїру кореневищ і родовика кореневищ і коренів проявляли різну антимікробну дію. При порівнянні значення діаметрів зони затримки росту тест-штамів мікроорганізмів встановили, що настойки при співвідношенні сировина–екстрагент (1 : 10) за протимікробною дією не поступалися настойкам у співвідношенні (1 : 5). Отже, для подальших досліджень зі створення рідкого ЛЗ раціонально обрати співвідношення сировина–екстрагент (1 : 10). З метою розробки складу настойки сплановано експеримент та виготовлено зразки, які містили різні співвідношення ЛРС, визначеної перспективною: родовика кореневищ і коренів, солодки коренів, аїру кореневищ, одержаних методом мацерації із використанням як екстрагенту 40 % та 70 % етанолу. Співвідношення ЛРС (у частинах) у модельних зразках настойок наведено на рис. 8.

Рис. 8. Склади досліджуваних зразків настойок: ряд 1 – солодки корені; ряд 2 – родовика кореневища і корені; ряд 3 – аїру кореневища

Частина солодки коренів у складах становила 1, 1,5 та 2, частка родовика кореневищ і коренів – у межах 2-7. Частина аїру кореневищ варіювала від 1 до 6. Аналізували одержані значення діаметрів зони затримки росту по відношенню до тест-штаму *S. aureus* 26 рослинних композицій і спостерігали, що при збільшенні у настойках частки родовика кореневищ і коренів з 2 до 7 частин разом зі зменшенням частки аїру кореневищ збільшувався діаметр зони пригнічення росту мікроорганізмів навколо лунок із внесеними досліджуваними зразками. Частка солодки коренів складів № 1-13 суттєво не відрізнялася. Найбільший рівень антимікробної активності по відношенню до тест-штаму *S. aureus* зафіксовано у складах № 9 та № 12 (22,5 мм та 20,0 мм відповідно). Вміст солодки коренів обох зазначених композицій – 2 частки, але частки інших складових відрізнялися: родовика кореневищ і коренів у складі № 9 на 2 частки менше ніж вміст цієї ЛРС у

композиції № 12, аїру кореневищ, яких, навпаки, у композиції № 9 більше на 2 частини, ніж у складі № 12.

Встановили, що рівень антифунгальної активності, який оцінювали за діаметром зони пригнічення росту культури грибів роду *C. albicans*, найбільший у складів № 4-7 та № 10-12, оскільки значення діаметра зони затримки росту грибів роду *C. albicans* навколо лунок із кожним зразком настойки знаходилися у межах 19,0–21,0 мм. Серед зазначених композицій в об'єктах № 4-7 вміст родовика кореневищ і коренів та аїру кореневищ приблизно однаковий (4-5 частин). Частка родовика кореневищ і коренів складів № 10-12 збільшена до 6-7 частин. Поряд з цим для композицій № 4-7 при досить високих значеннях антифунгальної активності щодо *C. albicans* спостерігали помірну антимікробну дію (16,4–17,2 мм) щодо тест-штаму *S. aureus*. А із складів № 10-12 композиція № 12 при достатньому рівні антифунгальної дії виявляла кращі значення антимікробної активності. Зразки № 12 і № 13 відрізнялися частками двох компонентів: аїру кореневищ та солодки коренів. Зменшення вмісту солодки коренів з 2 до 1 частини при збільшенні вмісту аїру кореневищ з 1 до 2 частин не приводило до посилення досліджуваної дії. Порівнюючи значення діаметрів зони затримки росту мікроорганізмів і грибів досліджуваними настойками № 10-13, встановили вищу протимікробну та антифунгальну дію при використанні як екстрагенту 40 % етанолу у порівнянні з відповідними настойками, які виготовлено на 70 % етанолі.

Отже, співвідношення ЛРС складу № 12 (солодки коренів – 2 частини, родовика кореневищ і коренів – 7 частин, аїру кореневищ – 1 частина) з використанням як екстрагенту 40 % етанолу обрали для подальшого вивчення.

За результатами комп'ютерної програми Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS), яка ґрунтується на основі аналізу структури БАР обраної ЛРС із сполуками бази даних, у настойки прогнозували протизапальну, антибактеріальну, мембраностабілізувальну, мукомембранопротекторну, антиоксидантну, імуномодулювальну, аналгетичну, кровоспинну та противірусну активність (індекс активності Pa > 0,5). Також є підстави очікувати потенціювальні ефекти, оскільки певну біологічну дію обумовлює низка БАР.

Грибкові ураження СОПР, що розповсюджені серед стоматологічних захворювань, спричиняються сапрофітними грибами, постійно присутніми у флорі СОПР, але за певних умов гриби роду *Candida* перетворюються на патогенні і можуть викликати клінічні мікози. Відібрана настойка має протимікробну дію, але поєднання антимікробної та антифунгальної активності дозволило б підвищити ефективність терапії. Найбільш частим збудником орального кандидозу є гриби *C. albicans*, але спостерігається зсув видів *Candida* від *C. albicans* до *C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei* та інших, які виділяють з клінічного матеріалу хворих. Експериментально підтвердили раціональний вибір складових ЛЗ: визначили антифунгальну активність настойки по відношенню до музейних і клінічних штамів грибів роду *Candida* у порівнянні зі здатністю однокомпонентних настойок з ЛРС її складу пригнічувати ріст грибів роду *Candida.* Довели найбільшу антифунгальну активність комплексної настойки під умовною назвою «Касдент» серед усіх досліджуваних об'єктів, що дозволило остаточно визначитися з рослинними компонентами для створення засобу стоматологічного призначення.

За допомогою методу математичного планування здійснили спробу отримати регресійну модель фітохімічного процесу для обґрунтування складу і технології екстракційного препарату «Касдент». Як об'єкти для дослідження були використані модельні настойки з рослинної суміші, яка містила родовика кореневища і корені, аїру кореневища та солодки корені. При виготовленні зразків настойок співвідношення сировина–екстрагент становило 1 : 5; 1 : 7,5 та 1 : 15 (фактор *x*). Наступний фактор *t* – час настоювання (7, 9, 11 діб). Як екстрагент застосовували водно-спиртові суміші з концентрацією етанолу 40 %, 60 %, 80 % (фактор *C*). Як функцію відгуку, за вимогами ДФУ до статті «Настойки», обрали параметр густина (ρ), яка залежить від вищеперелічених факторів. При використанні випадкової вибірки необхідно встановити пошукову залежність у класі ступеневих поліномів, тобто знайти функцію $f\ (x,\ t,\ C)$, що є найбільш близькою до $\rho\ (x,\ t,\ C)$. Оскільки густина настойки є складною функцією від *C*, при аналізі функції відгуку ми враховували вплив на густину настойки концентрації етанолу, яка застосовувалася при виготовленні кожного зразка і аналізу піддавали розраховані значення відносної густини як відношення густини настойки (ρ) до густини спиртових розчинів (ρ_0), які визначали експериментально. Екстракцію ЛРС проводили методом мацерації. Оскільки ми передбачали, що залежність густини від факторів може бути нелінійною, то застосовували ЦКРП другого порядку, який реалізовано в пакеті StatSoft. Одержали модель квадратичної залежності, яка виявилася недостатньою для встановлення тонких ефектів, пов'язаних з екстракцією всього спектра БАР, густина яких як більша, так і менша за густину використаного екстрагенту, що змусило застосувати модель третього порядку за допомогою ЦКОП. Об'єкти і технологія одержання настойок не відрізнялися від визначень за ЦКРП. Розберемо більш ґрунтовно взаємозв'язок відносної густини зразків настойок з досліджуваними змінними факторами. На рис. 9 для наочності наведені графіки регресійної залежності відносної густини настойок від фактора «час настоювання».

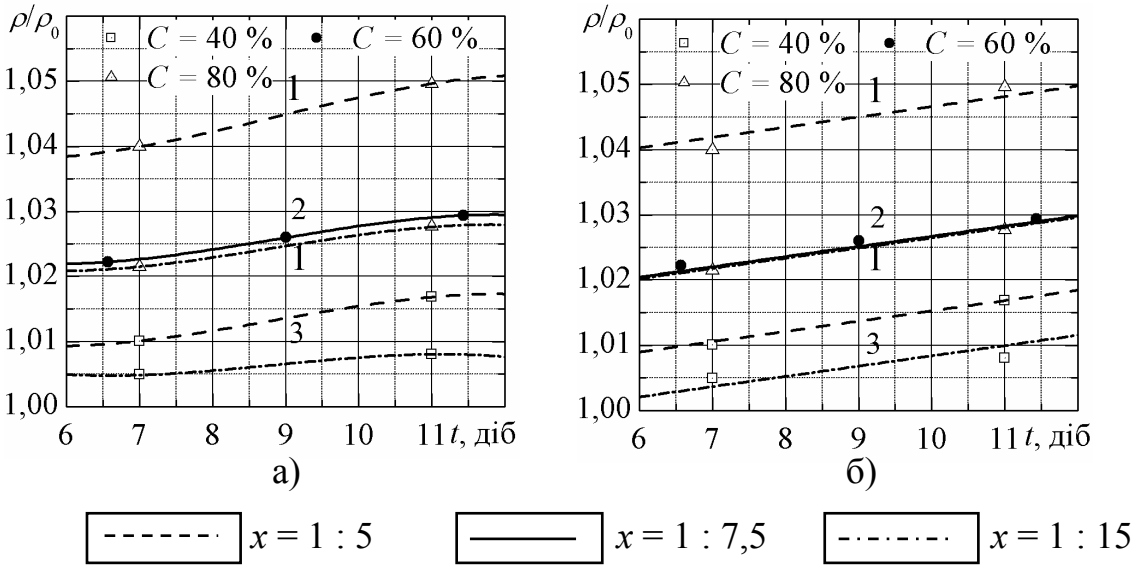

Рис. 9. Регресійна залежність відносної густини настойки від часу настоювання з урахуванням усіх регресійних коефіцієнтів (а) і тільки статистично значущих (б) при значеннях факторів сировина–екстрагент (*x*) і концентрації етанолу (*C*): 1 – 80 %; 2 – 60 %; 3 – 40 %

У розглянутому часовому інтервалі відносне збільшення значення ρ/ρ_0 не перевищувало 1 %, що відповідає випадку C = 80 % і x = 1 : 5. Тобто, можна вважати процес настоювання майже стаціонарним, особливо для зразків настойок з параметрами C = 40 % та x = 1 : 15. Регресійну залежність відносної густини настойок від фактора «екстрагент» продемонстровано на рис. 10.

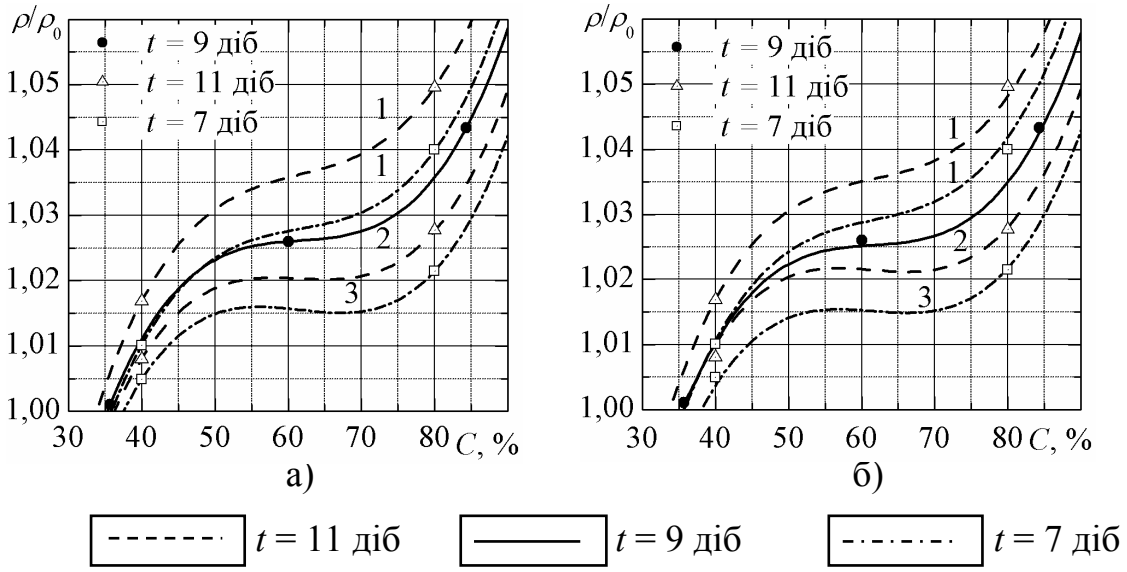

Рис. 10. Регресійна залежність відносної густини настойки від концентрації етанолу з урахуванням усіх регресійних коефіцієнтів (а) і тільки статистично значущих (б) при різному часі настоювання (t) і відношенні сировина–екстрагент (x): 1 – 1 : 5; 2 – 1 : 7,5; 3 – 1 : 15

Відмічали збільшення відносної густини настойок при зростанні концентрації етанолу за складною залежністю. Криві залежності ρ/ρ_0 (C) мали точку перетину (C = 61,6 %). Для діапазону відношення сировина–екстрагент від 1 : 15 до 1 : 7,5 криві мали незначний локальний максимум при C = 56-58 % і мінімум при C = 64-67 %. Одержані результати є підставою для передбачення якісних і кількісних змін співвідношення частки екстрагованих сполук, густина яких у модельних настойках більше та менше ρ_0 при зростанні фактора C. Цей ефект ставав менш помітним при збільшенні співвідношення сировина–екстрагент, можливо, за рахунок переважання у настойці БАР із густиною, більшою ρ_0.

За розрахунками математичної моделі оптимальні значення концентрації етанолу для виготовлення настойок знаходяться у діапазоні 40-70 %. Позитивною якістю розчинів із вмістом 40 % етанолу є найменша залежність густини настойки від факторів «час настоювання» та «співвідношення сировина–екстрагент». У настойках з концентрацією етанолу 70 % їх густина, навпаки, істотно залежала від вищеперелічених змінних параметрів. Регресійну залежність відносної густини настойок від фактора «сировина–екстрагент» наведено на рис. 11. За допомогою ЦКОП отримано трифакторну поліномінальну регресійну модель третього порядку густини настойок, яка є адекватною в межах експериментальних даних на рівні значущості 0,1. Встановили раціональність подальших досліджень настойок на 40-70 % етанолі з метою визначення концентрації екстрагенту для остаточного вибору цієї допоміжної речовини при стаціонарному параметрі «час настоювання»,

що відповідає терміну 7 діб, оскільки значення відносної густини модельних зразків при збільшенні часу настоювання до 11 діб змінювалися несуттєво.

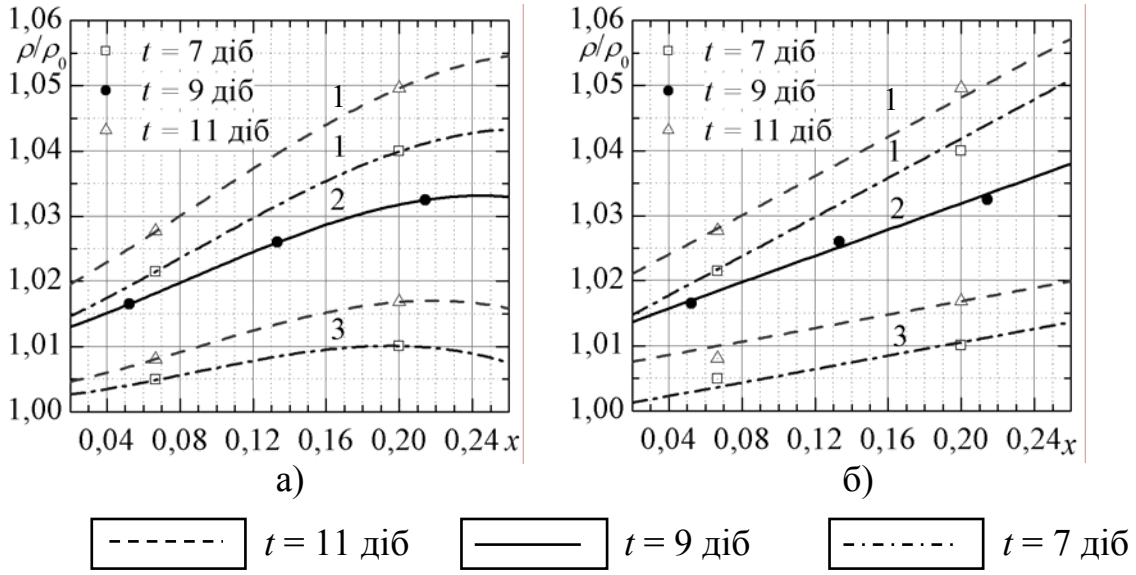

Рис. 11. Регресійна залежність відносної густини настойки від фактора сировина–екстрагент з урахуванням усіх регресійних коефіцієнтів (а) і тільки статистично значущих (б) при різному часі настоювання (*t*) і концентрації етанолу (*C*): 1 – 80 %; 2 – 60 %; 3 – 40 %

З урахуванням означеного були виготовлені модельні настойки на 40 %, 50 %, 60 %, 70 % етанолі, в яких визначали сухий залишок, вміст поліфенольних сполук (у перерахунку на галову кислоту), суму флавоноїдів (рис. 12). Частини ЛРС у рослинній суміші не варіювали при зберіганні співвідношення сировина–екстрагент (1 : 10).

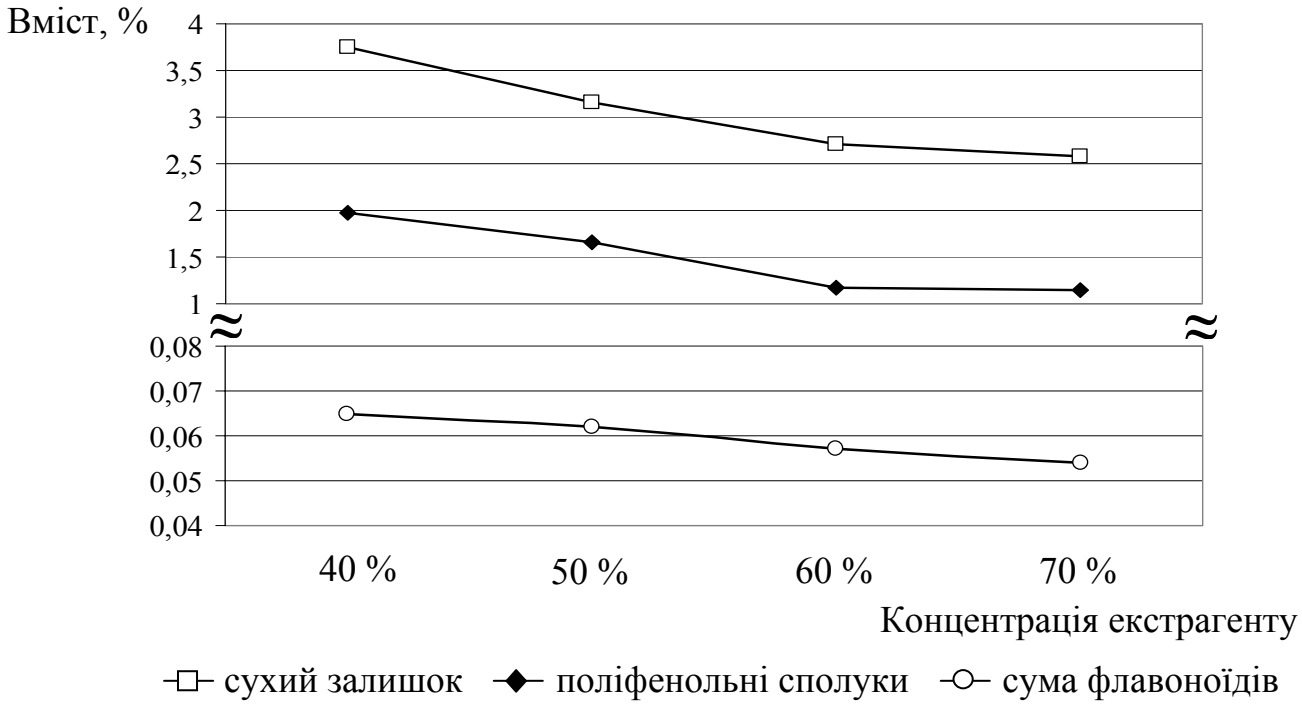

Рис. 12. Залежність вмісту вилучених груп діючих речовин та сухого залишку від концентрації етанолу

Аналізуючи одержані результати, встановили, що максимальне вилучення поліфенольних сполук та суми флавоноїдів, а також найбільші значення сухого залишку відмічалися при застосуванні як екстрагенту 40 % етанолу. Дещо поступалися за вмістом цих показників настойки, які виготовлено на 50 % етанолі. Вміст вилучених груп діючих речовин та сухого залишку у настойок на 60 % та 70 % етанолі суттєво не відрізнявся.

На підставі проведеного дослідження як допоміжну речовину для екстракційного ЛЗ обрали етанол 40 %.

Отже, комплексними дослідженнями встановили види та частки складової ЛРС, співвідношення сировина–екстрагент, а також кореляцію результатів максимального вилучення діючих речовин 40 % етанолом з даними мікробіологічного скринінгу про вищу протимікробну та антифунгальну дію зразків на зазначеному екстрагенті, що врахували у рецептурі настойки «Касдент» (1 : 10), 1 мл якої одержано із суміші ЛРС:

Родовика кореневищ і коренів	–	70 мг
Аїру кореневищ	–	10 мг
Солодки коренів	–	20 мг
Допоміжна речовина		етанол 40 % (об/об).

Визначали технологічні параметри рослинної композиції: вологовміст (8,59 ± 0,36 %), питому (1,56 ± 0,01 г/см^3), об’ємну (1,01 ± 0,03 г/см^3), насипну (0,20 ± 0,01 г/см^3) маси, коефіцієнт поглинання (2,5); розраховували значення пористості (0,35), порізності (0,81) та вільного об’єму шару (0,88), на що зважали при опрацюванні технології настойки «Касдент».

Для вибору методу екстрагування виготовляли зразки настойки за різними технологіями: мацерації (№ 1), ремацерації (№ 2), мацерації з гідравлічним ударом (№ 3). У настойках, одержаних за методами № 1-3 розраховували вміст поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, оскільки досліджувані спектри поглинання розчинів настойок у діапазоні 230-310 нм мали максимум поглинання при довжині хвилі 270 ± 2 нм, що відповідав максимуму поглинання галової кислоти. Відмічали більший вміст вилучених поліфенольних сполук у зразках настойок, виготовлених динамічними методами (№ 2-3), у порівнянні зі статичним методом класичної мацерації. Кількісно у перерахунку на галову кислоту показники становили № 1 – 1,04 %, № 2 – 1,16 %, № 3 – 1, 20 %.

Отже, підтверджена доцільність застосування методів, які створюють гідродинамічні умови процесу екстракції і тим самим збільшують коефіцієнт масовіддачі, при опрацюванні промислової технології настойки «Касдент», технологічна схема виробництва якої наведена на рис. 13.

Одержана настойка «Касдент» являла собою прозору рідину червонувато-бурого кольору, з приємним специфічним ароматом ЛРС, яка входить до її складу. Якісними реакціями (у порівнянні з настойками її інгредієнтів) виявлено флавоноїди, дубильні речовини (гідролізованої групи), тритерпенові сапоніни, вуглеводи, амінокислоти.

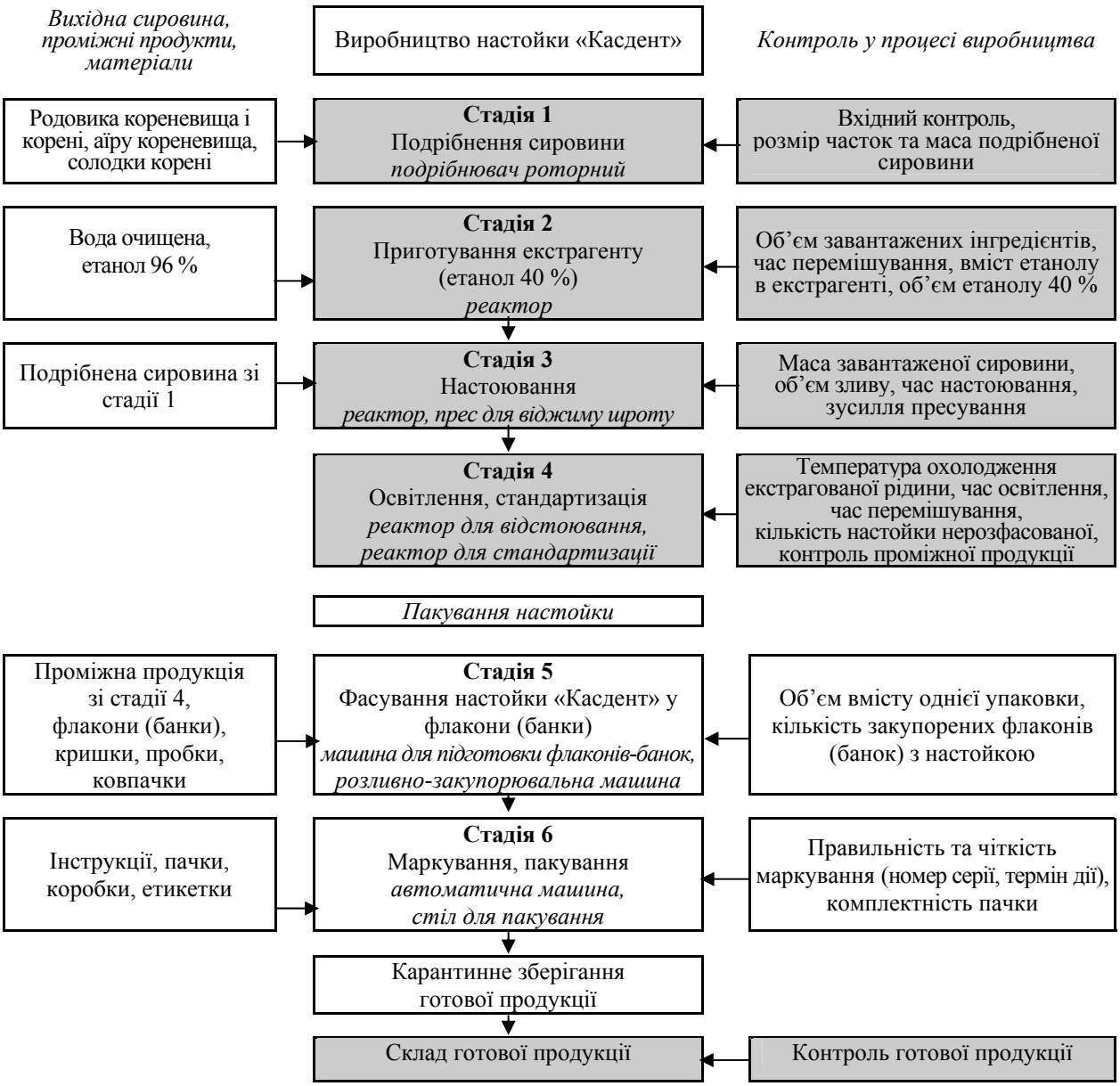

Рис. 13. Технологічна схема виробництва настойки «Касдент»

Вивченням летких БАР настойки зафіксовані 64 сполуки (рис. 14), з яких ототожнені 42.

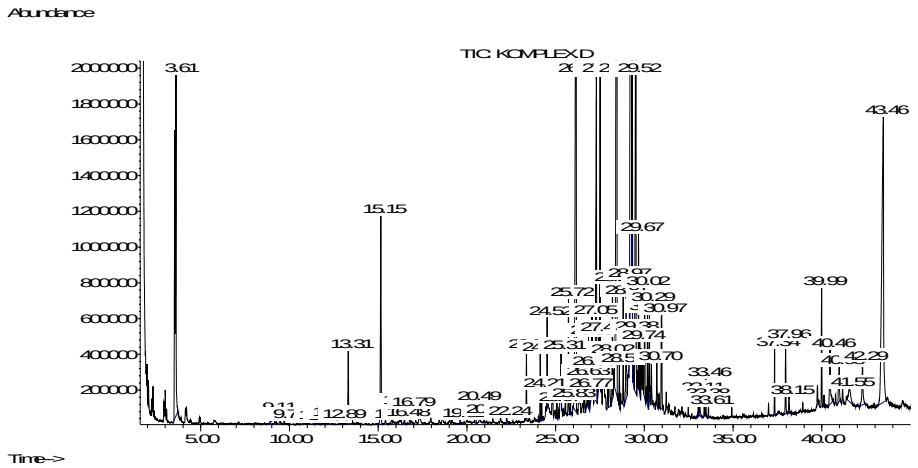

Рис. 14. Газова хроматограма летких БАР складної настойки «Касдент»

Переважальними компонентами є: ациклічні монотерпени, представлені спиртами (ліналоол – 2,8 мг/л та його ізомерні конфігурації – транс-ліналоолоксид – 0,2 мг/л і цис-ліналоолоксид – 0,1 мг/л); спиртокисневмісні похідні метану – α-терпінеол – 0,6 мг/л, а також терпінен-4-ол – 0,6 мг/л); монотерпеноїди типу камфану (камфора – 8,7 мг/л); ароматичні сполуки, похідні фенілпропану (метил-цис-ізоевгенол – 1,8 мг/л) та похідні бензолу (ванілін – 0,2 мг/л); тритерпени (сквален – 3,3 мг/л), сесквітерпени (каріофіленоксид – 0,4 мг/л). 22 компонента, що містилися у настойці в досить значних кількостях, не ототожнили.

Досліджували склад жирних кислот (ЖК) ліпофільних фракцій готового продукту у порівнянні з сумішшю ЛРС-інгредієнтів, з якої одержували настойку. Схеми хроматограм ЖК об’єктів, що вивчалися, наведено на рис. 15.

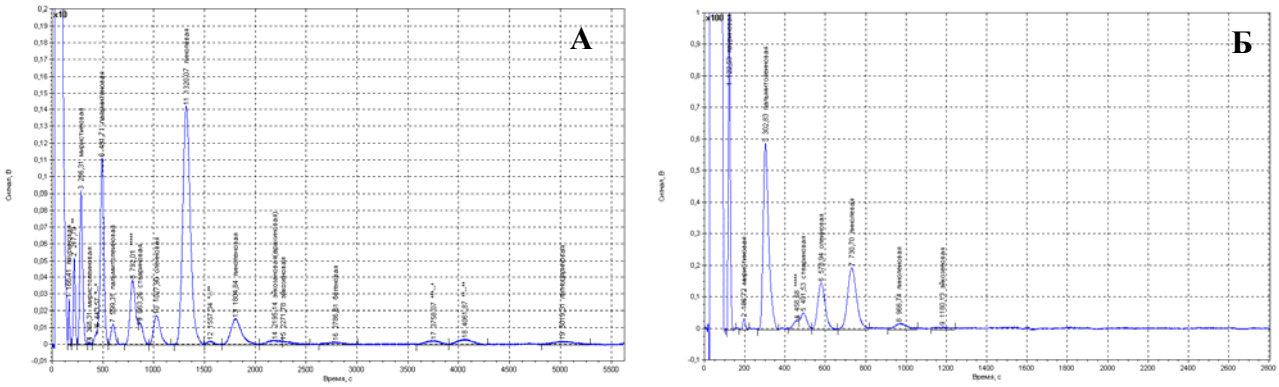

Рис. 15. Хроматограми ЖК суміші ЛРС-компонентів (А) і настойки «Касдент» (Б)

У переважній кількості в усіх рослинних об’єктах серед насичених містилася пальмітинова кислота (14,67 % і 36,12 %), а серед ненасичених – лінолева (40,33 % і 19,86 %). Підрахунком вмісту ідентифікованих ЖК встановили, що сума насичених і ненасичених ЖК становила 30,9 % і 53,0 % (у суміші ЛРС) та 64,38 % і 33,99 % (у настойці) відповідно. У рослинній композиції знайдено 19 ЖК, з яких ідентифіковано 13. У настойці «Касдент» серед 9 знайдених ототожнено 8 ЖК. Вилучення ЖК свідчило про якість проведення технологічного процесу. Ця група БАР доповнює біологічну цінність фітозасобу – ЖК відповідають за прояв антимікробної дії поряд з флавоноїдами та леткими сполуками.

У фітозасобі «Касдент» виявили 11 сполук фенольної природи, з яких ототожнили 9. Превалювала за вмістом бузкова кислота – 173,6 мг/мл, вміст галової кислоти – 53,1 мг/мл, елагової – 15,2 мг/мл. Встановили вміст похідної оксибензойної кислоти (128,3 мг/мл) і 5 похідних елагової кислоти.

Методом тривимірної флуоресцентної спектроскопії (3-DF-спектроскопії) ідентифікували флуоресціюючі речовини складної настойки «Касдент» у порівнянні з настойками її складової ЛРС (рис. 16). У комплексному фітозасобі виявили піки в ділянці збудження λ_{exc} = 240-270 нм, 280-340 нм і випромінення у діапазоні λ_{em} = 340-420 нм, що свідчило про присутність суміші простих фенолів, наявність яких була визначена спектральним аналізом настойки солодки коренів, а також піки в інтервалі збудження λ_{exc} = 340-370 нм і випромінення λ_{em} = 420-500 нм, які характерні для агліконів флавоноїдів, присутніх у настойці родовика кореневищ і коренів. З позицій фармацевтичної технології наведене підтверджувало якість

процесу екстракції, оскільки характеризувало вилучення із вихідної рослинної сировини флуоресціюючих БАР.

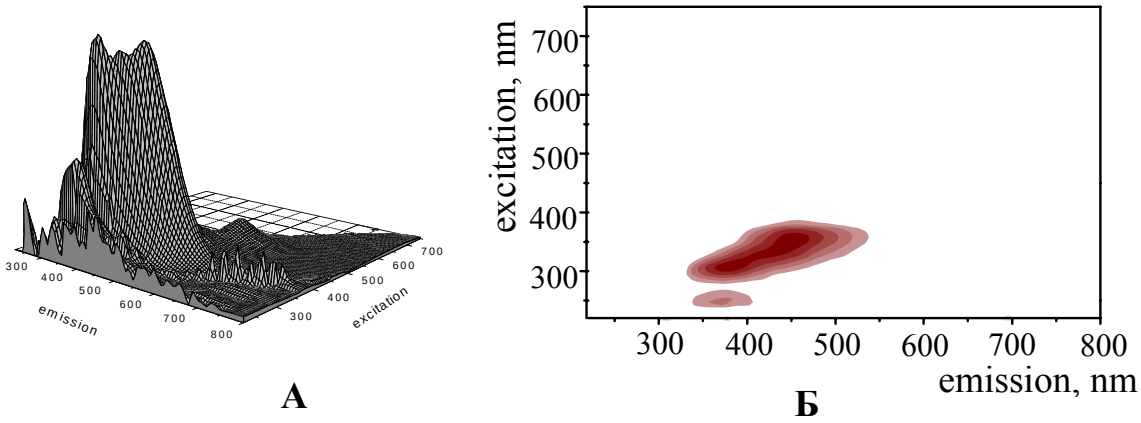

Рис. 16. Тривимірний спектр настойки «Касдент» (А) та його логарифмічна проекція на площину збудження/емісії (Б)

За допомогою методу ВЕРХ досліджували якісний склад і кількісний вміст вільних та зв’язаних амінокислот (АК) настойки «Касдент». Значно переважаючи решту вільних АК, серед циклічних превалює пролін (165,2 мг/л), а серед ациклічних – аспарагін (157,7 мг/л). Також серед вільних, але у меншій кількості, ідентифікували глутамін (62,2 мг/л), глутамінову кислоту (30,7 мг/л), аспарагінову кислоту (20,8 мг/л) та аланін (35,5 мг/л). Аналізуючи одержані дані, відзначали присутність у складі настойки 7 незамінних АК (треонін, метіонін, валін, фенілаланін, ізолейцин, лейцин, лізин) і 2 частковозамінних (аргінін та гістидин).

Методом атомно-абсорбційної спектроскопії вивчали мінеральний склад вихідної ЛРС фітозасобу «Касдент» та готової настойки. Визначили максимальні значення елементів серед ЛРС: калію – в аїру кореневищах, кальцію – у родовика кореневищах і коренях, магнію та кремнію – у солодки коренях. У настойці «Касдент» встановили превалювання вмісту калію, магнію, кальцію, що суттєво для стоматологічного засобу з позиції придатності для корекції мінерального обміну в твердих тканинах зубів хворих, оскільки клініцисти повідомляють про зниження вмісту кальцію у слині пацієнтів із ЗЗП порівняно з його концентрацією у ротовій рідині здорової людини.

Доведена стабільність засобу «Касдент» в процесі зберігання при кімнатній температурі протягом 27 місяців, що обумовлює термін придатності 2 роки.

Комплексними фармакологічними дослідженнями настойки «Касдент» встановили наявність антибактеріальної, мембранопротекторної, антиоксидантної (антисупероксидної, антирадикальної та хелатуючої дії), а також специфічної пародонтопротекторної активності.

У розділі 5 «Наукове обґрунтування складу та технології рослинних зборів «Протиалергійний» і «Гербостом» наведено дані теоретичних та експериментальних досліджень зі створення нових ЛЗ на основі ЛРС у формі зборів.

За даними анкетування фахівців медицини та фармації збори користуються попитом споживачів, їх рекомендують провізори та призначають лікарі, вважаючи ефективними, що свідчить про раціональність створення цієї лікарської форми. Зареєстровані ЛЗ у формі зборів, які можливо застосовувати у стоматології,

становлять 4,71 % від загальної кількості зборів, вони є складовими груп ЛЗ «Рослинні вітамінні» та «Антисептичні». У зв'язку з цим систематизувати їх ЛРС не вважали за доцільне, і тому аналізували інгредієнти 50 зборів, що пропонує для лікування ЗЗП і СОПР народна медицина. Визначали повторюваність фітосировини у відібраних прописах, і кожен вид ЛРС відносили до однієї з трьох груп: перша – повторюваність 15 % та понад 15 %; друга – 10-15 %; третя – до 10 % (рис. 17).

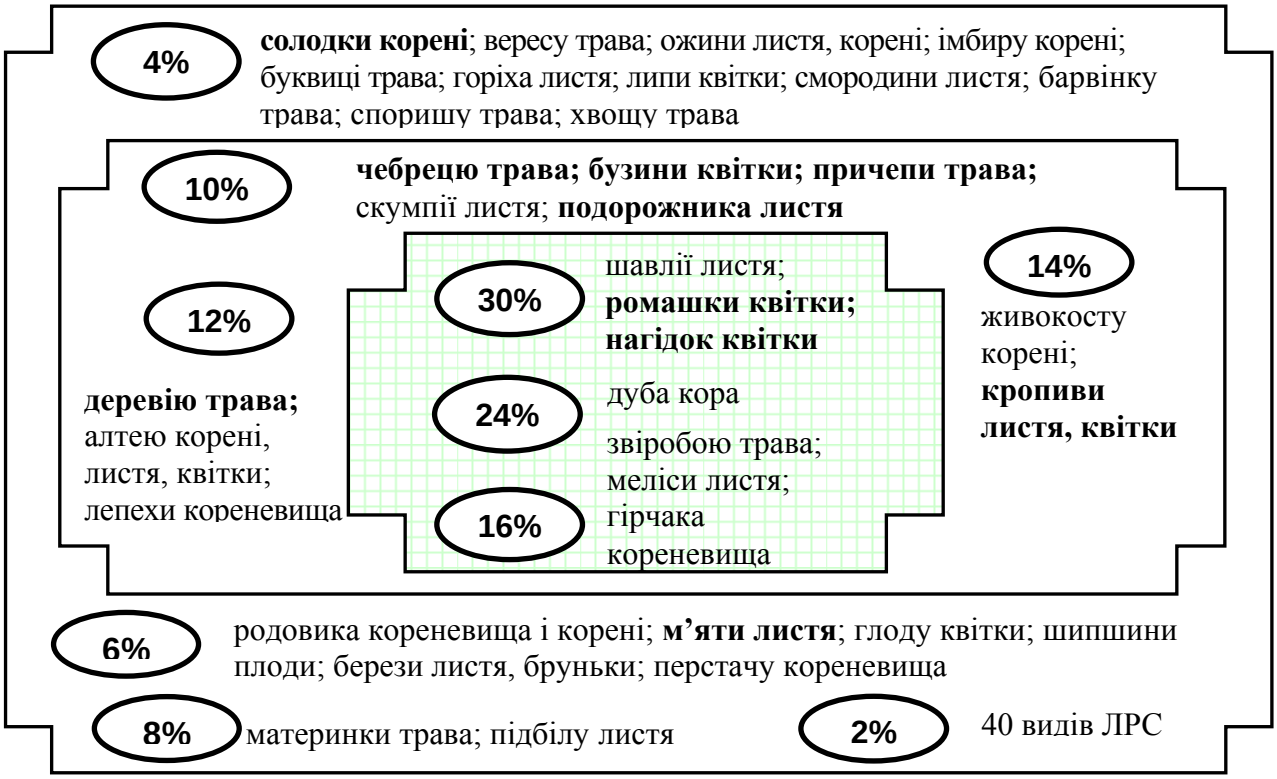

Рис. 17. Повторюваність фітосировини у прописах аналізованих зборів

Для створення зборів як перспективну ЛРС обрали помірно повторювану сировину: ромашки та нагідок квітки – з першої групи; бузини квітки, причепи траву, деревію траву, чебрецю траву, кропиви листя, подорожника листя – з другої; солодки корені, м'яти листя – з третьої, а також додано фіалки траву для забезпечення протизапальних властивостей і покращення процесів обміну речовин.

Наступним етапом було визначення профілю протимікробної дії водних витяжок ЛРС для поєднання її у зборі. Мікробіологічному скринінгу піддавали водні витяжки і за одержаними результатами будували схеми (рис. 18). Низьку протимікробну та антифунгальну дію спостерігали у: ромашки та нагідок квітках, деревію траві, які виключили з переліку, а увагу спрямували на решту видів ЛРС. Антимікробні властивості відвару солодки коренів та настою фіалки трави не відзначені на високому рівні, але цю ЛРС не вилучали у зв'язку з бажаною для зборів імуномодулювальною, протиалергійною, противірусною дією, якою володіє зазначена ЛРС.

Згідно з правилами та принципами європейської фітотерапії найбільш раціональними є 4-6-компонентні збори. Керуючись положенням, відомим складом БАР кожної ЛРС, а також встановленими протимікробними властивостями, складали варіанти рослинних сумішей № 1-11, які узагальнили у табл. 1.

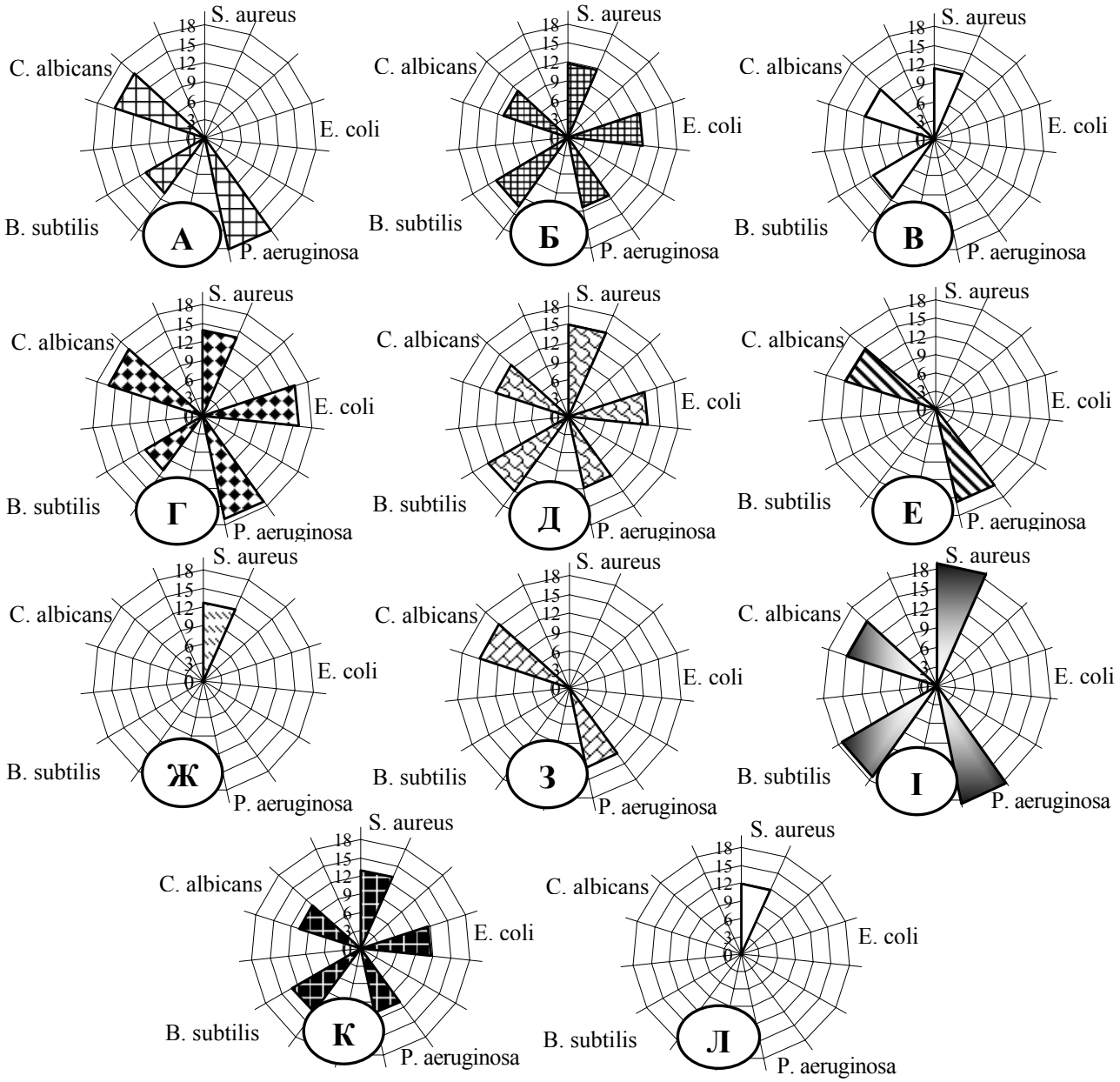

Рис. 18. Профіль протимікробної дії (діаметри зони затримки росту тест-штамів, мм) настоїв: бузини квіток (А); нагідок квіток (Б); ромашки квіток (В); кропиви листя (Г); м’яти листя (Д); причепи трави (Е); фіалки трави (Ж); чебрецю трави (З); подорожника листя (І); деревію трави (К) і відвару солодки коренів (Л)

Таблиця 1

Склади досліджуваних зборів

Назва ЛРС	Варіант рослинної суміші у частинах										
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11
Кропиви листя	1	–	–	–	–	–	1	1	2	1	1
Подорожника листя	1	1	1	1	1	–	1	2	2	2	2
Бузини квітки	1	1	1	1	–	1	2	1	1	1	1
Солодки корені	1	1	–	1	1	1	–	–	1	1	2
Причепи трава	1	–	–	–	–	–	1	1	1	2	2
М’яти листя	–	–	1	1	1	1	–	–	–	–	–
Чебрецю трава	–	1	1	1	1	1	–	–	–	–	–
Фіалки трава	1	1	–	–	–	–	1	1	2	3	3

Антибактеріальну активність представлених складів по відношенню до тест-штамів *S. aureus* та *C. albicans* відображено на рис. 19. За значеннями діаметрів зони пригнічення росту тест-штамів *S. aureus* і *C. albicans* вивчаєма дія настоїв складів № 4 та № 10 перевищувала активність інших композицій; ці склади відібрали для проведення більш детального дослідження, вони одержали умовну назву (табл. 2).

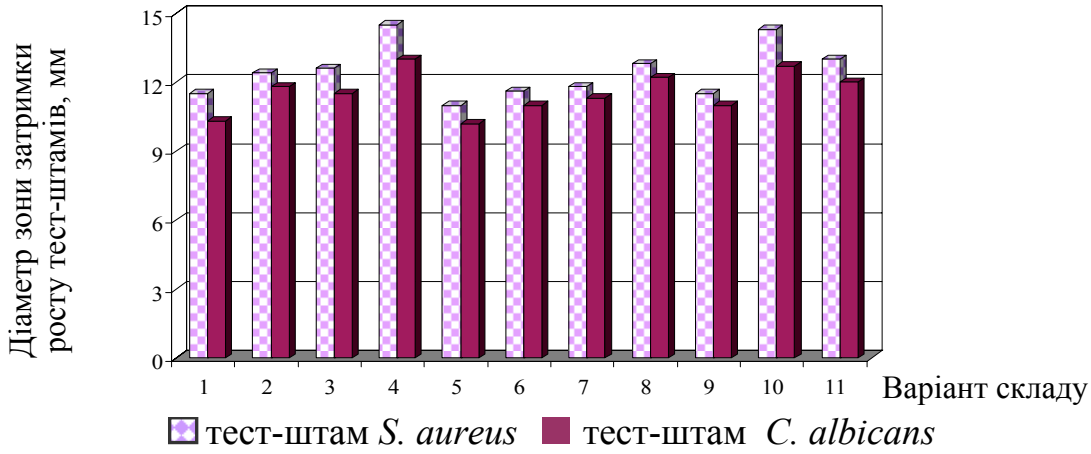

Рис. 19. Антибактеріальна активність водних витяжок складів рослинних сумішей № 1-11 по відношенню до досліджуваних тест-штамів

Таблиця 2

Вміст компонентів ЛРС у зборах «Протиалергійний» і «Гербостом»

«Протиалергійний»		«Гербостом»	
Причепи трава	2	Солодки корені	1
Фіалки трава	3	Бузини квітки	1
Кропиви листя	1	Чебрецю трава	1
Солодки корені	1	Подорожника листя	1
Бузини квітки	1	М’яти листя	1
Подорожника листя	2		

Всебічні фармакотехнологічні дослідження окремих видів ЛРС, рослинної сировини у складі лікарських зборів відкривають нові можливості створення фітохімічних препаратів, що було враховано при розробці технології ЛЗ. Результати вивчення технологічних параметрів зборів наведено у табл. 3.

Таблиця 3

Технологічні параметри запропонованих зборів

Параметр	Досліджувані збори (n = 6)	
	«Протиалергійний»	«Гербостом»
Вміст вологи, %	7,62 ± 0,63	7,59 ± 0,36
Питома маса, г/см^3	1,55 ± 0,04	1,60 ± 0,03
Об’ємна маса, г/см^3	0,64 ± 0,02	0,65 ± 0,03
Насипна маса, г/см^3	0,18 ± 0,01	0,17 ± 0,01
Пористість	0,59	0,59
Порізність	0,72	0,74
Вільний об’єм шару	0,88	0,89

Основною стадією у виробництві зборів є стадія подрібнення ЛРС. Визначення ступеня подрібнення ЛРС необхідно для забезпечення повноти вилучення БАР під час екстракції. Кожен вид ЛРС, яка входить до складу зборів «Протиалергійний» і «Гербостом», подрібнювали окремо, просіювали крізь набір сит, які застосовуються при аналізі рослинної сировини за загальною статтею ДФ XI, зважували та об'єднували у необхідній кількості відповідно до пропису зборів і проводили фракційний аналіз. Встановили вміст часток у зборі «Протиалергійний»: фракція 2,0 – 1,0 мм (41,56 %) > 1,0 – 0,5 мм (29,01 %) > 3,0 – 2,0 мм (16,74 %) > 0,5 – 0,25 мм (6,90 %) > 5,0 – 3,0 мм (4,88 %) > менше 0,25 мм (0,91 %). Схожий розподіл часток й у зборі «Гербостом»: 2,0 – 1,0 мм (38,75 %) > 1,0 – 0,5 мм (34,61 %) > 3,0 – 2,0 мм (12,92 %) > 0,5 – 0,25 мм (8,92 %) > 5,0 – 3,0 мм (3,51 %) > менше 0,25 мм (1,29 %). Розмір часток залежить від подрібнення сировини, що, зі свого боку, впливає на збільшення поверхні екстракції сировини та інтенсивності першої стадії процесу екстрагування. З метою визначення впливу ступеня подрібнення на якість водних витяжок з частками відповідного розміру було проведено таке дослідження. Оскільки у зборах переважали частки розміром 0,5 – 3,0 мм, їх згрупували у варіант збору № 1, фракція відсіву – 3,0 – 5,0 мм – варіант № 2, а просіву (менше 0,25 мм) – варіант № 3 як для збору «Протиалергійний», так і для збору «Гербостом». Для кожного зазначеного варіанта збору «Протиалергійний» і «Гербостом» готували водну витяжку, розводили її водою очищеною (1 : 50) та визначали спектри поглинання досліджуваних розчинів зразків у спектральному діапазоні 200-600 нм на спектрофотометрі Optizen POP, використовуючи як розчин порівняння воду очищену (рис. 20). Отже, за значеннями оптичної густини випробовуваних розчинів водних витяжок для зборів «Протиалергійний» і «Гербостом» встановили, що максимальне вилучення флавоноїдів відбувається при подрібненні ЛРС до розміру часток 0,5 – 3,0 мм, що було враховано при опрацюванні промислової технології.

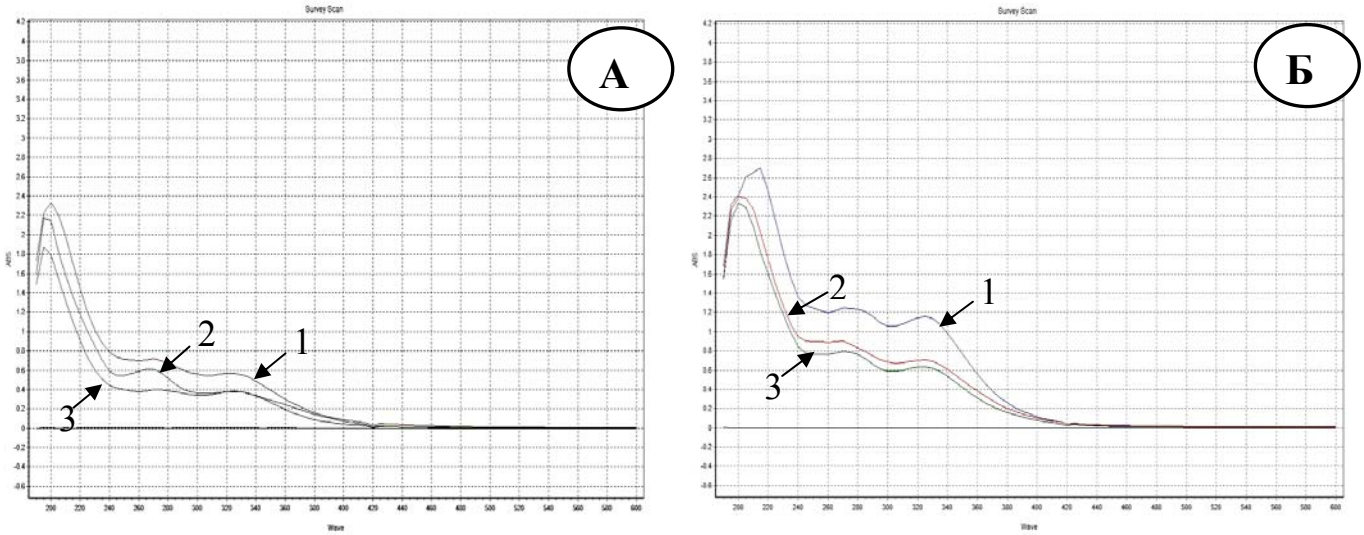

Рис. 20. Спектри поглинання водних витяжок варіантів № 1-3 збору: «Протиалергійний» (А), «Гербостом» (Б)

Методом ГХ досліджено склад ЖК ліпофільних фракцій зборів: 64,66 % ЖК збору «Протиалергійний» – ненасичені, а у зборі «Гербостом» їх 49,05 %. Відомо,

що при прогресуванні патологічного процесу у пародонті відбувається модифікація жирнокислотного спектра біомембран і змінюється співвідношення насичених та ненасичених ЖК, тому серед ідентифікованих ЖК розраховували відношення ненасичених ЖК до насичених, яке становило 2,05 : 1 для збору «Протиалергійний» і 1,26 : 1 – для збору «Гербостом». Одержані дані мають істотне значення, оскільки застосування розроблених зборів забезпечить підтримку функціонального стану клітин пародонта при запаленні.

Для визначення стабільності збори у фільтр-пакетах по 1,5 г зберігали у захищеному від світла та вологи місці при температурі 15 °С – 25 °С. Кожні 6 міс. контролювали органолептичні показники, вміст загальної золи, вміст золи, яка не розчинна у кислоті хлористоводневій, вологість. Проводили якісні реакції на основні груп БАР: фенольні сполуки та полісахариди (збір «Протиалергійний»), на полісахариди (збір «Гербостом»), а також кількісне визначення поліфенольних сполук і полісахаридів для збору «Протиалергійний» і полісахаридів та ефірної олії для збору «Гербостом». Встановили, що розроблені збори не втрачали своїх характеристик упродовж 27 міс. зберігання, що підтверджувало їх стабільність.

На моделі гострого карагенінового набряку встановили антиексудативну активність настоїв зборів. На ранніх строках запалення (ПЗА – до 54,57 % у перші півгодини) найбільш ефективним засобом був «Протиалергійний», а на другій годині (ПЗА – 53,86 %) максимальні протизапальні властивості виявляв настій збору «Гербостом». Вивченням гемостатичної дії настоїв ЛЗ «Протиалергійний» та «Гербостом» за методом Альтгаузена виявили їх кровоспинну активність.

Дослідження специфічної активності (пародонтопротекторних властивостей) зборів проводили в лабораторії біохімії ДУ «Інститут стоматології АМН України» (м. Одеса) під керівництвом д. біол. н., проф. Левицького А. П. та д. біол. н., ст. н. с. Макаренко О. А. на змодельованому агентом мембранотропної дії – фосфоліпазою A_2 пародонтиті. В гомогенатах пародонта проводили вивчення активності: кислої фосфатази – для визначення мембранотропної дії; еластази – для оцінки ступеня запалення, вмісту малонового діальдегіду (МДА) і каталази – для визначення стану системи перекисного окиснення ліпідів; уреази – для оцінки ступеня патогенної та умовно-патогенної мікрофлори; лізоциму – для характеристики стану антимікробного захисту тканин ясен. Препарат порівняння – збір «Елекасол» (ЗАТ «Ліктрави», м. Житомир). Одержані дані наочно представлено на рис. 21.

Моделювання патології призводило до значного підвищення активності кислої фосфатази у пародонті щурів, витяжки досліджуваних зборів при ополіскуванні порожнини рота тварин чинили пародонтопротекторну дію, оскільки запобігали зростанню показника кислої фосфатази. Спостерігали за підвищенням рівня і другого маркера запалення – еластази: БАР настоїв запобігали запаленню, перевищуючи активність препарату порівняння – настою збору «Елекасол», що було найбільш характерно для збору «Протиалергійний». Настої зборів чинили антиоксидантний вплив на тканини ясен, про що свідчить вірогідне зниження вмісту МДА ($P_1 < 0,001$ у 3-5 групі тварин). Моделювання пародонтиту також призводило до зниження рівня ферменту антиоксидантного захисту – каталази, а застосування досліджуваних зборів, навпаки, запобігало цьому зниженню активніше, ніж застосування збору порівняння.

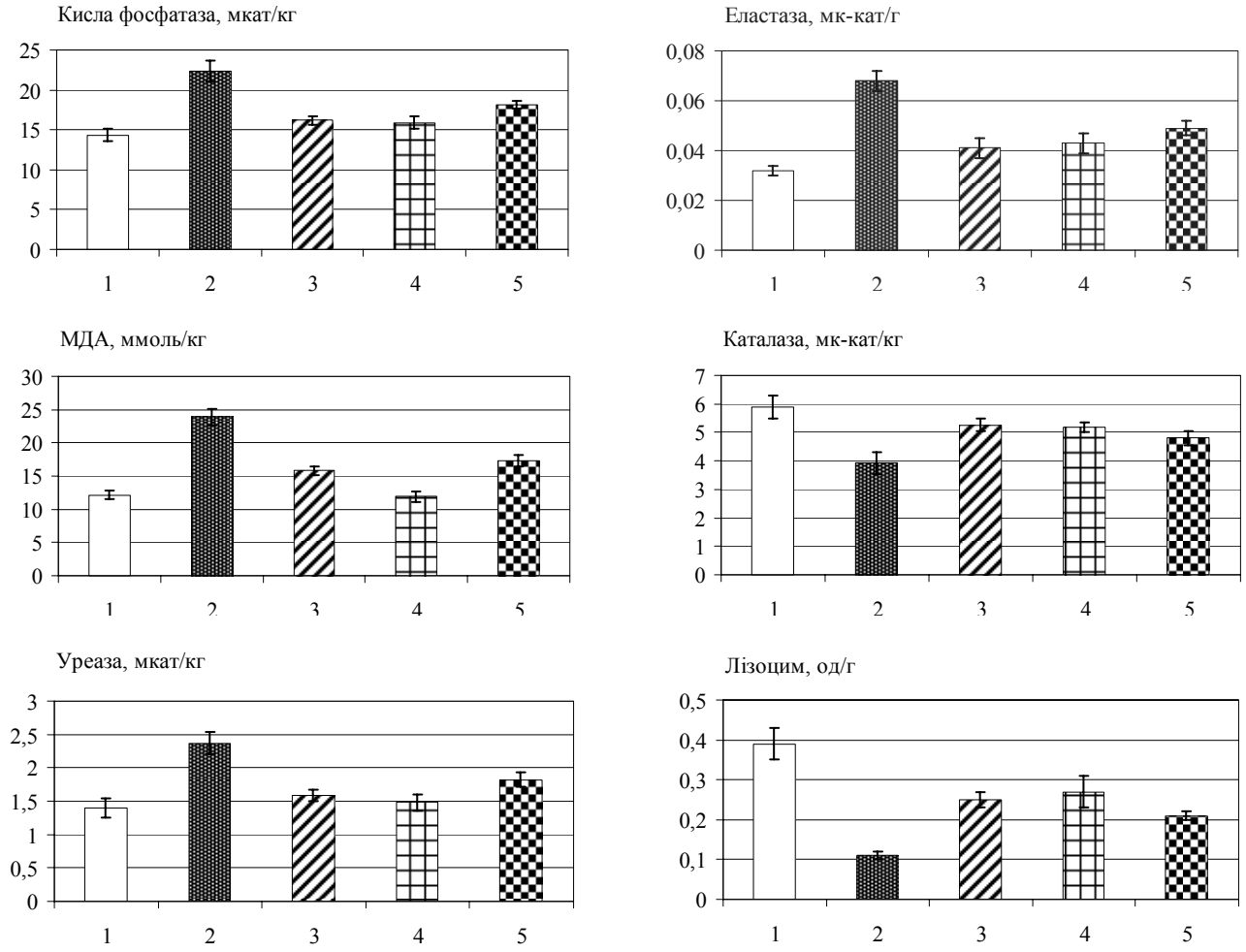

Рис. 21. Пародонтопротекторна активність зборів на моделі пародонтиту: 1 – контроль (інтактні тварини); 2 – пародонтит + обробка водою; 3 – пародонтит + настій збору «Протиалергійний»; 4 – пародонтит + настій збору «Гербостом»; 5 – пародонтит + настій збору «Елекасол»

У групах тварин, яким обробляли пародонт водними витяжками розроблених зборів, відмічали зниження активності уреази ($P_1 < 0,01–0,001$). Слід зазначити, що за рівнем впливу дія наближалася до рівня здорових тварин. Більшу протекторну дію за впливом на уреазу зареєстровано у зборі «Гербостом». При дослідженні після обробки запалених тканин настоями спостерігали за підвищенням активності лізоциму ($P_1 < 0,001–0,002$), але у порівнянні з інтактними тваринами значення були нижчими ($P < 0,01–0,05$). За даними дослідження визначили пародонтопротекторний вплив настоїв розроблених зборів «Протиалергійний» і «Гербостом», що підтверджує їх придатність при лікуванні ЗЗП і СОПР.

У розділі 6 «Розробка складу і технології медичних олівців «Дентастіл» та їх дослідження» викладено поетапні дослідження з обґрунтування створення екстемпорального ЛЗ для терапії ЗЗП і СОПР. Маючі на меті розробку препарату для стоматології, ми враховували переваги такої лікарської форми для локального застосування, як медичні олівці: здатність рівномірного нанесення, відсутність пошкоджувального і травматичного впливу на запальні тканини ротової порожнини, можливість тривалого знаходження у пародонтальних кишенях, зручність

транспортування, гігієнічність при лікуванні, легкість самостійного використання амбулаторними пацієнтами. Як активнодіючу субстанцію для створення ЛЗ у вигляді медичних олівців для місцевої терапії ЗЗП і СОПР обрали хлорофіліпту екстракт густий, якому притаманна антибактеріальна та імуномодулювальна дія. Попередніми скринінговими дослідженнями медичних олівців із вмістом хлорофіліпту екстракту густого від 1 % до 2,5 % відібрали концентрацію рослинної субстанції 2 %.

З метою вибору складу носія методом виливання виготовлено зразки, які відрізнялися вмістом допоміжних речовин та їх кількістю, та визначено стійкість вилитих композицій до руйнування. Одержані дані про стійкість до руйнування експериментальних зразків носіїв, які містили масло какао та 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 50 % відповідної кількості парафіну, воску жовтого, емульгатора № 1 або емульгатора Т-2, обробляли і на їх підставі будували графіки залежності твердості основ медичних олівців від вмісту допоміжної речовини, що наведено на рис. 22.

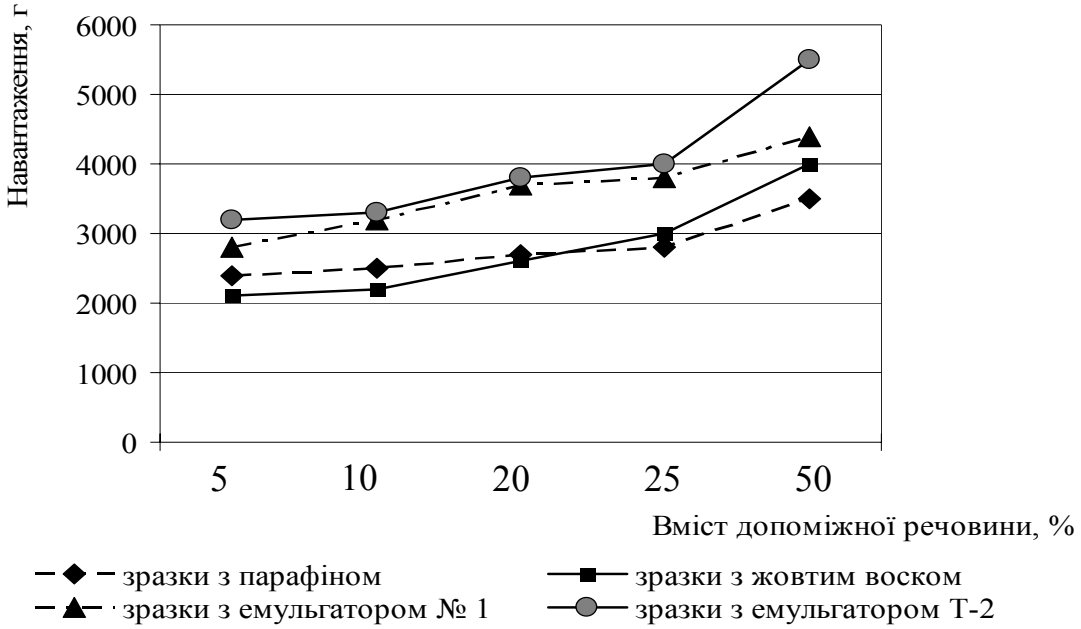

Рис. 22. Зміни твердості основ медичних олівців залежно від вмісту допоміжної речовини

Досліджувані зразки з парафіном мали недостатню стійкість до руйнування, у них відмічалася характерна легкість деформації при незначних навантаженнях, що може перешкоджати зручному застосуванню. При введенні до складу зразків основи жовтого воску спостерігали, що зразки, які містили 50 % цієї допоміжної речовини мали значну твердість (витримували навантаження 4000 г), але при зменшенні її вмісту до 5-20 % значення зменшувалися і коливалися в межах 2100-2600 г, що свідчило про відсутність належної твердості зразків при додаванні малих кількостей жовтого воску. Крім того, олівці з цим компонентом мали схильність до крихкості, що не задовольняє споживацьким вимогам при використанні. Відмічали високу стійкість до руйнування (4400 г) зразків олівців із вмістом 50 % емульгатора № 1; при зменшенні вмісту емульгатора до 25 % показник стійкості змінювався незначно (4000 г). При введенні емульгатора № 1 у концентраціях 5-10 % спостерігали належну твердість зразків – вони витримували навантаження 2800-3200 г відповідно. Експериментальні зразки із вмістом емульгатора Т-2 мали дуже високу

стійкість до руйнування (вміст 50 % емульгатора збільшував твердість масла какао у 1,5 рази), і навіть при введенні його до масла какао в кількості 5-10 % вони витримували достатнє навантаження – 3200-3300 г відповідно. Для вирішального визначення складових основи медичних олівців вивчали композиції з різним вмістом емульгатора № 1 та емульгатора Т-2. За результатами дослідження пружно-пластичних властивостей, а також здатності медичних олівців до плавлення обрали емульгатор Т-2 та його вміст (7 %) у складі медичних олівців.

Для підтвердження складу медичних олівців з хлорофіліпту екстрактом густим під умовною назвою «Дентастіл» та обґрунтування концентрації рослинної субстанції проводили дослідження in vivo на моделі лінійної різаної рани: вважали, що на цій моделі рослинна субстанція, вивільняючись з основи, буде виявляти протимікробну дію, сприяючи загоєнню ранової поверхні. Виготовили три серії медичних олівців «Дентастіл», які містили 1 %, 2 %, 3 % біологічно активної субстанції. Результати наведено у табл. 4.

Таблиця 4

Репаративна дія модельних композицій олівців «Дентастіл»

Умови досліду	ΔV, мл	РА, %
Контрольна патологія	487,50 ± 6,02	–
Олівці з хлорофіліпту екстрактом густим 1 % + патологія	629,17 ± 11,14*/**	29,06
Олівці з хлорофіліпту екстрактом густим 2 % + патологія	702,50 ± 7,72*/**	44,10
Олівці з хлорофіліпту екстрактом густим 3 % + патологія	605,83 ± 13,32*/**	24,27
Олія обліпихи + патологія	503,33 ± 11,95	–

Примітки: 1. ΔV – об’єм рідини, необхідний для розриву рубця; n = 6 у кожній групі;
2. * – розбіжність, достовірна відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$;
3. ** – розбіжність, достовірна відносно препарату порівняння – олії обліпихи, $p \leq 0,05$.

Найвиразніший ефект спостерігали при застосуванні олівців із вмістом хлорофіліпту екстракту густого 2 %, значення РА становило 44,10 %. Отже, за підставі проведених фармакотехнологічних, мікробіологічних і біологічних досліджень розроблено склад медичних олівців «Дентастіл» (г):

Хлорофіліпту екстракту густого	0,04
Емульгатора Т-2	0,14
Масло какао	до отримання медичного олівця масою 2,0 г.

Термогравіметричним аналізом за одержаними даними теплових ефектів встановили верхню межу нагрівання компонентів при виготовленні медичних олівців, а також відсутність взаємодії між діючою та допоміжними речовинами у складі розробленого засобу, що підтвердило можливість їх поєднання.

Розробка технології одержання медичних олівців «Дентастіл» в умовах аптеки ґрунтувалася на загальних залежностях щодо виготовлення супозиторіїв згідно до

загальних статей ДФУ, які стосуються даних лікарських форм. При розробці технології визначали етапність уведення субстанції хлорофіліпту екстракту густого до основи. Для цього було запропоновано 2 варіанти технології одержання стоматологічного засобу: № 1 – хлорофіліпту екстракт густий вводили у відповідності до вимог виготовлення нестерильних ЛЗ в умовах аптек – до розплавленої основи олівців перед гомогенізацією; № 2 – рослинну субстанцію гомогенізували зі сплавом емульгатора Т-2 з половинною кількістю масла какао, а потім додавали решту масло какао. Визначили раціональність уведення хлорофіліпту екстракту густого за технологією № 2, що закладено до технологічної інструкції на виготовлення медичних олівців «Дентастіл» в умовах аптек.

У спиртохлороформних розчинах медичних олівців з хлорофіліпту екстрактом густим встановили наявність специфічного максимуму поглинання при довжині хвилі 652 ± 2 нм, який використали як аналітичну смугу для визначення вмісту рослинної субстанції. Розробили методику кількісного визначення хлорофіліпту екстракту густого у складі медичних олівців за допомогою спектрофотометричного аналізу, яка увійшла до проекту МКЯ на медичні олівці. Визначили стабільність медичних олівців «Дентастіл» у процесі зберігання протягом 1 року в прохолодному, захищеному від світла місці.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та експериментальне вирішення наукової проблеми, що полягає у розробці методологічного підходу до створення лікарських препаратів для терапевтичної стоматології, на підставі якого науково обґрунтовано склад, опрацьовано технологію і розроблено методики контролю якості чотирьох нових фітозасобів у формі настойки, зборів і медичних олівців.

1. Проведеними дослідженнями вітчизняного фармацевтичного ринку стоматологічних ЛЗ встановлено незначну частку комплексних рослинних препаратів, незважаючи на велику загальну кількість засобів рослинного походження. Проаналізовано асортимент фітопрепаратів, які призначаються місцево для лікування ЗЗП і СОПР. Зазначено, що за частотою використання у закордонних фітопрепаратах безперечним лідером є ромашка лікарська, а найбільш вживаною ЛРС у складі рецептур українських виробників є евкаліпт прутовидний, шавлія лікарська та нагідки лікарські. Встановлено, що 86,45 % фітозасобів для застосування у стоматологічній практиці пропонують на внутрішній фармацевтичний ринок вітчизняні підприємства. Підкреслено доцільність створення нових засобів на основі маловживаної ЛРС, її можливих ефективних комбінацій, враховуючи різнобічні фармакологічні властивості, достатню сировинну базу та наявність потужного вітчизняного виробника.

2. Маркетинговим дослідженням показано, що, на думку лікарів-стоматологів, спостерігається тенденція до збільшення захворюваності населення на ЗЗП і СОПР. Відмічено, що фітопрепарати призначаються пацієнтам у схемах терапії захворювань порожнини рота, але для поліпшення стоматологічної допомоги населенню існує потреба розширення асортименту фітозасобів комплексної дії за рахунок розробки більш ефективних, серед яких настойки і збори. Відзначено

споживацькі переваги пацієнтів з придбання в аптечних закладах ЛЗ рослинного походження у вигляді рідких і твердих лікарських форм. Провізори, які вважають фітопрепарати ефективними та доступними, прогнозують попит на нові фітозасоби. У результаті дослідження підтверджено актуальність створення рослинних ЛЗ різноспрямованої дії.

3. Висвітлено концептуальні аспекти розробки фармакотерапевтичних засобів стоматологічного призначення з наведенням етапів втілення, сукупності прийомів і методів їх реалізації. Узагальнено і продемонстровано у вигляді удосконаленої моделі послідовні кроки розробки нових препаратів для терапевтичної стоматології. Складено алгоритми наукових досліджень зі створення стоматологічних ліків у вигляді настойки, збору та медичних олівців.

4. Науково обґрунтовано та підтверджено комп'ютерним прогнозуванням і мікробіологічним дослідженням придатність застосування родовика кореневищ і коренів, солодки коренів, аїру кореневищ як компонентів складу настойки «Касдент» та їх співвідношення; за допомогою мікробіологічного скринінгу – причепи трави, фіалки трави, кропиви листя, солодки коренів, бузини квіток, подорожника листя як складової ЛРС рослинного збору «Протиалергійний»; солодки коренів, бузини квіток, чебрецю трави, подорожника листя, м'яти листя – як інгредієнтів збору «Гербостом» з обґрунтуванням частки кожної ЛРС; хлорофіліпту екстракту густого – як біологічно активної субстанції для створення ЛЗ у вигляді медичних олівців «Дентастіл».

5. Отримано математичну модель залежності вилучення БАР з ЛРС від фармацевтичних факторів фітохімічного процесу при виготовленні препарату «Касдент». Математичним плануванням за ЦКРП встановлено вплив факторів: «сировина–екстрагент», «час настоювання», «концентрація етанолу» на параметр «густина настойки», визначено малозначущість фактора «час настоювання», одержано модель квадратичної залежності. За ЦКОП отримано трифакторну поліномінальну регресійну модель третього порядку густини настойок, яка є адекватною в межах експериментальних даних на рівні значущості 0,1. Встановлено раціональність застосування як екстрагенту 40-70 % етанолу та розробки технології фітозасобу при стаціонарному параметрі «час настоювання» 7 діб. Проведеним комплексом досліджень з розробки складу настойки «Касдент» співставлено якість процесу екстракції за вмістом БАР з протимікробною дією, що дало змогу визначити раціональність одержання фітозасобу із застосуванням 40 % етанолу.

6. На підставі комплексних експериментальних досліджень розроблено склад настойки «Касдент», лікарських рослинних зборів «Протиалергійний» і «Гербостом», медичних олівців з хлорофіліпту екстрактом густим «Дентастіл».

7. Досліджено основні показники якості нових рослинних ЛЗ – визначено якісний склад і кількісний вміст основних груп БАР настойки «Касдент» (летких сполук, жирних кислот, амінокислот, поліфенольних та мінеральних речовин), збору «Протиалергійний» (полісахаридів, фенольних сполук, жирних кислот, мінеральних речовин), збору «Гербостом» (ефірної олії, полісахаридів, жирних кислот, мінеральних речовин), що було враховано при розробці проектів МКЯ створених фітозасобів; запропоновано проект загальної фармакопейної статті «Медичні олівці».

8. Проведеними дослідженнями визначено умови зберігання і стабільність розробленої настойки «Касдент», зборів «Протиалергійний» і «Гербостом» упродовж двох років, а екстемпорального засобу медичних олівців «Дентастіл» – протягом року.

9. Обґрунтовано та апробовано технологію одержання настойки «Касдент» в умовах виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (м. Харків), рослинних зборів «Протиалергійний» і «Гербостом» – ВАТ «Лубнифарм» (м. Лубни), медичних олівців «Дентастіл» в умовах міжлікарняної аптеки № 206, КП «Ліки України» (м. Чернігів) та аптеки № 1 ТДВ «Рівнефармація» (м. Рівне). Доведено, що за розробленим проектом технологічного регламенту на виготовлення настойки «Касдент» і технологічною інструкцією до одержання медичних олівців «Дентастіл» технології рослинних лікарських засобів відтворюються в промислових і аптечних умовах відповідно, а виготовлені фітопрепарати мають стабільні показники якості.

10. Технологія отримання рослинних зборів «Протиалергійний» і «Гербостом» упроваджена у промислове виробництво ВАТ «Лубнифарм» (м. Лубни). Збір «Протиалергійний» знаходиться на реєстрації у ДП «Державний експертний центр МОЗ України», збір «Гербостом» зареєстровано під назвою «Бронхолітичний збір» (реєстраційне посвідчення на ЛЗ (№ UA/12873/01/01).

11. Фармакологічними і мікробіологічними дослідженнями встановлено наявність протимікробної, антифунгальної, антиоксидантної (антисупероксидної, антирадикальної, хелатуючої), мембраностабілізувальної, пародонтопротекторної дії настойки «Касдент», протизапальної, гемостатичної, пародонтопротекторної активності зборів «Протиалергійний» і «Гербостом», а також антибактеріальних властивостей та репаративної дії медичних олівців «Дентастіл».

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Shulga L. I. Experimental substantiation of herb material selection in the making of complex tincture for periodontics [Електронний ресурс] / L. I. Shulga, S. V. Biriukova, O. F. Piminov // Annals of Mechnikov Institute. – 2011. – № 1. – P. 30–33. – Режим доступу : http://archive.nbuv.gov.ua/e-journals/AMI/2011_1/j12011.htm (**Особистий внесок** – постанова завдання, виготовлення зразків настойок, аналіз результатів та написання статті).

2. Шульга Л. І. Розробка складу рідкої лікарської форми для терапевтичної стоматології / Л. І. Шульга // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – № 1-2. – С. 161–165.

3. Шульга Л. І. Вивчення антифунгальної дії стоматологічного фітозасобу / Л. І. Шульга // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 52–55.

4. Вивчення мембраностабілізувальної активності рослинного лікарського засобу / Л. І. Шульга, О. А. Щербак, Л. М. Малоштан, О. Ф. Пімінов // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 3 (19). – С. 99–101. (**Особистий внесок** – планування експерименту, участь в аналізі одержаних даних та підготовці статті).

5. Шульга Л. І. Фармакологічна активність складної настойки: теоретичне прогнозування та експериментальне вивчення / Л. І. Шульга // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, книга № 3. – С. 440–445.

6. Шульга Л. І. Хромато-мас-спектрометричний аналіз компонентного складу леткої фракції настойки «Касдент» / Л. І. Шульга, В. С. Кисличенко, О. Ф. Пімінов // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 4. – С. 186–189. (**Особистий внесок** – участь у плануванні завдання дослідження, виготовлення експериментальних зразків, участь у обробці результатів та оформленні статті).

7. Шульга Л. І. Теоретичне обгрунтування складу рослинного засобу для місцевого застосування у стоматології / Л. І. Шульга // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – № 4. – С. 47–50.

8. Наукове обґрунтування складу протиалергійного збору / Л. І. Шульга, І. О. Журавель, О. Ф. Пімінов, В. С. Кисличенко, О. В. Файзуллін // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 6. – С. 229–231. (**Особистий внесок** – аналіз літературних даних, участь в проведенні досліджень, написанні статті).

9. Шульга Л. І. Фітопрепарати в стоматології: сучасний стан та перспективи створення / Л. І. Шульга // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – № 3-4. – С. 151–156.

10. Шульга Л. І. Дослідження амінокислотного складу настойки комплексної дії / Л. І. Шульга // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 1. – С. 70–73.

11. Шульга Л. І. Математичне планування як етап розробки складу і технології фітотерапевтичного засобу / Л. І. Шульга, І. П. Стороженко // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 2 (22). – С. 68–72. (**Особистий внесок** – планування експерименту, виготовлення дослідних зразків та їх дослідження, участь в обговоренні отриманих даних та оформленні статті).

12. Шульга Л. І. Жирнокислотний склад лікарських рослинних зборів / Л. І. Шульга, І. О. Журавель, Т. С. Безценна // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 2. – С. 69–74. (**Особистий внесок** – планування експерименту, участь в аналізі та узагальненні одержаних даних за зборами № 1 та № 3, написання статті).

13. Шульга Л. І. Оптимізація процесу створення екстракційного препарату стоматологічного призначення / Л. І. Шульга, І. П. Стороженко, О. Ф. Пімінов // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 199–202. (**Особистий внесок** – постанова завдання, участь у виконанні експерименту, обговоренні результатів та написанні статті).

14. Shulga L. I. Correlation of the structural peculiarities of bioactiv compounds of herbal remedy and its pharmacological value [Електронний ресурс] / L. I. Shulga // Annals of Mechnikov Institute. – 2012. – № 2. – P. 71–75. – Режим доступу : http://archive.nbuv.gov.ua/e-journals/ami/2012_2/12slikso.pdf.

15. Шульга Л. І. Підбір допоміжних речовин при розробці складу медичних олівців / Л. І. Шульга // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2012. – Вип. 21, книга № 3. – С. 573–578.

16. Вивчення технологічних параметрів рослинної сировини та лікарських форм на її основі / Л. І. Шульга, Т. С. Безценна, І. О. Журавель, О. Ф. Пімінов // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2012. – Вип. 21, книга № 4. – С. 490–495. (**Особистий внесок** – участь в плануванні та проведенні експерименту, в узагальненні одержаних даних за компонентами зборів № 1 та № 3, підготовці статті).

17. Дослідження зі створення складу фітозбору для стоматології / Т. С. Безценна, Л. І. Шульга, І. О. Журавель, О. Ф. Пімінов // Фармаком. – 2012. – № 1-2. – С. 78–82.

(**Особистий внесок** – участь у плануванні дослідження, одержанні експериментальних зразків водних витяжок, обробці результатів (таблиця 1) та написанні статті).

18. Шульга Л. І. Обґрунтування придатності застосування субстанції рослинного походження та її вмісту у складі медичних олівців методом in vivo / Л. І. Шульга, О. Ф. Пімінов, Т. С. Безценна // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 3 (23). – С. 76–79. (**Особистий внесок** – постанова завдання, аналіз та узагальнення літературних даних, участь в аналізі результатів, написання статті).

19. Шульга Л. І. Мінеральний склад рослинного засобу під умовною назвою «Касдент» / Л. І. Шульга, О. Ф. Пімінов // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4 (24). – С. 31–34. (**Особистий внесок** – постанова завдання, участь в опрацюванні даних дослідження, написанні статті).

20. Дослідження асортименту стоматологічних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України / Л. І. Шульга, Т. С. Безценна, О. Ф. Пімінов, С. М. Ролік, В. А. Якущенко // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 5 (74). – С. 110–113. (**Особистий внесок** – постанова завдання, участь в опрацюванні даних дослідження, написанні статті).

21. Шульга Л. І. Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення хлорофіліпту екстракту густого у стоматологічному лікарському засобі / Л. І. Шульга, О. В. Грудько // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 222–225. (**Особистий внесок** – постанова завдання, участь у виконанні експерименту, аналізі результатів та підготовці статті).

22. Шульга Л. І. Антиоксидантний профіль нового рослинного засобу – дослідження на модельних системах in vitro / Л. І. Шульга // Фармаком. – 2012. – № 4. – С. 77–80.

23. Шульга Л. І. Гемостатична активність та гостра токсичність нових лікарських рослинних зборів / Л. І. Шульга, Т. С. Безценна, О. Ф. Пімінов // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 189–192. (**Особистий внесок** – постанова завдання, виготовлення експериментальних зразків зборів № 1 та № 3, участь в аналізі результатів та підготовці статті).

24. Шульга Л. І. Застосування тривимірної флуоресцентної спектроскопії для якісної ідентифікації складної настойки / Л. І. Шульга, В. С. Кисличенко, О. Ф. Пімінов // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 94–97. (**Особистий внесок** – постанова завдання, виготовлення експериментальних зразків настойок, участь в аналізі даних, написання статті).

Статті в інших виданнях

25. Шульга Л. І. Методологічні підходи до створення ефективних та безпечних стоматологічних лікарських засобів / Л. І. Шульга, О. Ф. Пімінов, С. М. Ролік // Український вісник психоневрології – 2009. – Т. 17, Вип. 2 (59), дод. – С. 109–110.

26. Термогравіметричний аналіз при розробці технології лікарського препарату для стоматології / О. Ф. Пімінов, Л. І. Шульга, Т. С. Безценна, В. А. Якущенко, С. М. Ролік // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т. 10, Вип. 4 (32). – С. 115–117.

27. Шульга Л. І. Апіпродукти в терапії стоматологічних захворювань / Л. І. Шульга, Т. С. Безценна, О. Ф. Пімінов // Апітерапія: сьогодення та майбутнє фармації : матеріали IV з’їзду апітерапевтів України, м. Київ, 12-13 травн. 2011 р. – Х. : Оригінал, 2011. – С. 112–119.

Патенти

28. Патент на корисну модель № 61810, A61K 36/00, A61K 36/533, A61K 36/68. Збір лікарських рослин для лікування і профілактики алергійних захворювань / Журавель І. О., Кисличенко В. С., Шульга Л. І., Гладух Є. В., Жадовець Д. В., Литвиненко Є. О. – № u 201101416; заявл. 08.02.2011; опубл. 25.07.2011, Бюл. № 14. (**Особистий внесок** – участь у патентному пошуку та оформленні патентної заявки).

29. Патент на корисну модель № 66282, A61K 6/00. Фармацевтична композиція «Касдент» з антимікробною та антифунгальною дією / Шульга Л. І., Пімінов О. Ф., Осолодченко Т. П. – № u 201107930; заявл. 23.06.2011; опубл. 26.12.2011, Бюл. № 24. (**Особистий внесок** – участь у патентному пошуку, виготовленні зразків, оформленні патентної заявки).

Тези доповідей

30. Beztsenna T. S. Thermogravimetric evaluation of the biologically active substance in the development of the technology of dental medicine / T. S. Beztsenna, L. I. Shulga, A. F. Piminov // Folia Medica Cassoviensia. – 2010. – T. 65, № 1, Suppl. 1. – P. 194.

31. Шульга Л. І. Вивчення консистентних властивостей медичних олівців / Л. І. Шульга, Т. С. Безценна, О. Ф. Пімінов // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 15-17 верес. 2010 р. У 2-х т. – Х. : НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 412.

32. Шульга Л. И. Создание и анализ поверхности отклика при моделировании процесса экстрагирования / Л. И. Шульга, В. А. Жук, А. Ф. Пиминов // Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм : материалы Всерос. науч.-практ. интернет-конф. с междунар. участием, г. Курск, 27 апр. 2011 г. – Курск, 2011. – С. 223–225.

33. Безценная Т. С. Перспективы использования лекарственного растительного сырья при создании многокомпонентных фитопрепаратов / Т. С. Безценная, Л. И. Шульга, А. Ф. Пиминов // Сборник материалов 75 итоговой студ. научн.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию со дня рождения акад. Б. С. Гракова, 19-22 апр. 2011 г. – Красноярск, 2011. – С. 64–65.

34. Безценная Т. С. Разработка лекарственных препаратов для стоматологии на основе лекарственного растительного сырья / Т. С. Безценная, Л. И. Шульга, А. Ф. Пиминов // Актуальные вопросы медицинской науки : сб. науч. работ студ. и мол. ученых Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ., посвящ. 70-летию проф. А. А. Чумакова, г. Ярославль, 18-20 апр. 2012 г. – Ярославль : ООО «Издательско-полиграфический комплекс «Индиго», 2012. – С. 332–333.

35. Фенольные соединения новой растительной композиции и ее антиоксидантный потенциал / Л. И. Шульга, А. П. Левицкий, А. Ф. Пиминов, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2012. – № 7 (80), спец. вип. – С. 43–44.

36. Creation of new multicomponent drugs of medicinal plant raw materials / L. I. Shulga, T. S. Beztsennaya, I. A. Zhuravel, S. N. Rolik, A. F. Piminov // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 5, дод. – С. 367.

37. Shulga L. I. Development of technology of local action herbal remedy for preventive dentistry / L. I. Shulga // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21-23 листоп. 2012 р. – Х. : НФаУ, 2012. – С. 206.

У цілому за результатами проведених досліджень опубліковано 22 тези доповідей.

Шульга Л. І. Наукове обґрунтування складу та технології лікарських засобів рослинного походження для терапевтичної стоматології. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2013.

Дисертаційна робота присвячена обґрунтуванню методологічного підходу до розробки складу і технології фітопрепаратів для терапевтичної стоматології.

Удосконалено модель створення стоматологічних лікарських засобів у різних лікарських формах, узагальнено підходи та напрямки досліджень, що застосовано при розробці настойки, зборів та медичних олівців.

Комплексом фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних, біологічних, математичних досліджень обґрунтовано вибір рослинних об'єктів та визначено склад настойки «Касдент», зборів «Протиалергійний» і «Гербостом», медичних олівців з хлорофіліпту екстрактом густим «Дентастіл». Розроблено проект фармакопейної статті «Медичні олівці».

Опрацьована в промислових умовах технологія одержання настойки «Касдент», зборів «Протиалергійний» і «Гербостом» (зареєстровано як «Бронхолітичний збір» – реєстраційне посвідчення на лікарський засіб № UA/12873/01/01, виробник – ВАТ «Лубнифарм» (Україна), а також медичних олівців «Дентастіл» – в умовах аптек. Визначено фізико-хімічні властивості розроблених фітозасобів, доведено стабільність і полівалентну фармакологічну дію.

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, хлорофіліпту екстракт густий, настойка, збори, медичні олівці, технологія, запальні захворювання порожнини рота.

Шульга Л. И. Научное обоснование состава и технологии лекарственных средств растительного происхождения для терапевтической стоматологии. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2013.

Диссертационная работа посвящена обоснованию методологических подходов к созданию фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки ротовой полости, а также разработке состава и технологии четырех лекарственных препаратов в форме настойки, сборов и медицинских карандашей.

Маркетинговыми исследованиями изучено и проанализировано состояние фитопрепаратов для стоматологии на фармацевтическом рынке Украины. Установлено, что в общей структуре доминируют однокомпонентные лекарственные препараты (62,50 %), в то время как количество многокомпонентных значительно меньше (37,50 %). Составлены диаграммы частоты использования лекарственных растений, которые являются компонентами отечественных и зарубежных фитопрепаратов. Определено наличие перспективного лекарственного сырья и отечественного производителя как базиса для активизации научных

исследований в области создания лекарственных средств растительного происхождения стоматологической направленности.

Рассмотрены предпочтения пациентов относительно терапии растительными средствами, наблюдения работников аптечных учреждений, мнение и рекомендации врачей-стоматологов о включении в схемы терапии препаратов данной категории. По результатам анкетирования специалистов медицины отмечено увеличение числа пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта, что свидетельствует о целесообразности расширения ассортимента за счет продвижения новых фармацевтических разработок для улучшения оказания стоматологической помощи взрослому и детскому населению, что подтверждает своевременность запланированных изучений.

Усовершенствована модель создания стоматологических средств в виде различных лекарственных форм, приведены методы, обобщены подходы и направления исследований, что было использовано при построении алгоритмов, отражающих этапы разработки настойки, растительных сборов и медицинских карандашей.

Теоретически обоснована и подтверждена компьютерным прогнозированием и микробиологическим скринингом применимость кровохлебки корневищ с корнями, аира корневищ, солодки корней в качестве растительных ингредиентов для получения сложной настойки под условным названием «Касдент».

Получена математическая модель зависимости извлечения активних веществ (параметр «плотность настойки») от фармацевтических факторов «сырье–экстрагент», «время настаивания», «концентрация экстрагента» по центральному композитному рототабельному плану и центральному композитному ортогональному плану. Выявлена рациональность использования в качестве экстрагента 40-70 % этанола при стационарном параметре «время настаивания» 7 суток. Определен метод получения настойки – ремацерация, по содержанию извлеченных биологически активных веществ оценено качество процесса экстракции и обосновано использование как экстрагента 40 % этанола, что было использовано при разработке технологии настойки «Касдент», апробированной в промышленных условиях на ПАО «Химфармзавод «Красная звезда» (г. Харьков, Украина).

Изучен состав основных биологически активных веществ настойки, среди которых летучие соединения, фенольные вещества, жирные кислоты, аминокислоты, минеральные вещества, отвечающие за спектр фармакологической активности экстракционного средства «Касдент». Разработаны методы качественного и количественного анализа настойки «Касдент», обоснованы условия хранения и срок годности. Подтверждена комплексная фармакологическая активность настойки «Касдент» – противомикробное, противогрибковое, мембраностабилизирующее, антиоксидантное и пародонтопротекторное действие.

Научно обоснован состав и технология растительных сборов «Противоаллергический» и «Гербостом»: от выбора перспективных видов лекарственного сырья, выявления части каждого ингредиента, изучения технологических параметров сырья и готового продукта, степени измельчения ЛРС, проведения качественного и количественного определения действующих групп

веществ, стабильности и условий хранения до выявления фармакологических свойств – наличия противовоспалительной, кровоостанавливающей, пародонтопротекторной активности, что открывает перспективы использования разработанных сборов в стоматологической практике.

Сбор «Гербостом» зарегистрирован как «Бронхолитический сбор» – регистрационное свидетельство о лекарственном средстве № UA/12873/01/01, производитель – ОАО «Лубныфарм» (г. Лубны, Украина).

Разработан проект фармакопейной статьи «Медицинские карандаши». Предложен состав твердой лекарственной формы – медицинских карандашей «Дентастил» на основе хлорофиллипта экстракта густого – для экстемпорального приготовления в условиях аптеки. Теоретически подчеркнута рациональность использования хлорофиллипта экстракта густого как активной субстанции, а на модели резаной раны экспериментально установлена его концентрация (2 %) в лекарственном средстве. Подобраны вспомогательные вещества – компоненты основы, которые обеспечивают технологические и потребительские свойства. Изложена технология получения медицинских карандашей «Дентастил» в условиях аптеки, разработаны технологическая инструкция и проект методов контроля качества на данный фитопрепарат, которые были апробированы в аптеках, осуществляющих производственную функцию.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, хлорофиллипта экстракт густой, настойка, сборы, медицинские карандаши, технология, воспалительные заболевание полости рта.

Shulga L. I. Scientific substantiation of composition and technology of herbal remedies for preventive dentistry. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of pharmaceutical sciences, specialty 15.00.01 – Technology of Drugs, Organization of Pharmaceutical Business and Forensic Pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2013.

The dissertation is devoted to development of methodological approaches of composition and technology of herbal remedies for preventive dentistry. The model of creation of dental medicines of different dosage forms had been improved, approaches and directions of the research had been generalized which were used in developing of tincture, mixtures and medical pencils.

By the complex of studies the assortment of drugs plant objects was confirmed as well as the compositions of such medicine as tincture «Casdent», mixtures «Antiallergic» and «Gerbostom», medical pencils with dense chlorophyllipt extract «Dentastil» were defined. The pharmacopeial article of «Medical pencils» has been draft.

Fabrication techniques were worked out for tincture «Casdent» and mixtures «Antiallergic» and «Gerbostom» (registered as «Broncholytic mixture» – registration certificate No UA/12873/01/01, producer OJSC «Lubnypharm», Ukraine) industrially, and for medical pencils «Dentastil» under drug-store conditions.

Stability and multivalent action of the developed herbal remedies were proved and their physicochemical properties were defined.

Key words: medicinal plant raw materials, dense chlorophyllipt extract, tincture, mixtures, medical pencils, technology, inflammatory periodontal diseases.

Підписано до друку 05.09.2013 р. Формат 60х84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.
Умов. друк. арк. 1,9. Наклад 100 прим. Замов. № 0709

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП Петров В. В.
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.

Запис № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.

61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 778-60-34.

e-mail:bookfabrik@rambler.ru