

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичний
кафедра заводської технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СПРЕЮ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ СТОМАТИТІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи

Фм19(4,6з)-01б

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ірина КУЧЕРЯВА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор
Лариса БОБРИЦЬКА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технології фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,
доцент Антоніна СІЧКАР

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу і технології лікарського засобу у формі спрею для лікування запальних захворювань порожнини рота.

Робота викладена на 44 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 3 таблицями та 3 рисунками. Список використаних джерел містить 30 найменувань.

Ключові слова: настойка прополісу, спрей для застосування в ротовій порожнині, технологія.

ANNOTATION

Qualification work is devoted to the development of the composition and technology of the drug in the form of a spray for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity.

The work is presented on 44 pages of printed text, consists of an introduction, literature review, experimental part, general conclusions, list of used sources and appendices. The work is illustrated with 3 tables and 3 figures. The list of used sources contains 30 names.

Key words: propolis tincture, spray for use in the oral cavity, technology.

ЗМІСТ

Вступ.....	4
Розділ 1 Застосування лікарських засобів в терапії захворювань порожнини рота	6
1.1 Характеристика захворювань порожнини рота	6
1.2 Біофармацевтичні аспекти рідких лікарських форм для стоматології.....	10
1.3 Технологічні аспекти рідких лікарських форм для стоматології	14
Розділ 2 Об'єкти та методи досліджень.....	23
2.1. Об'єкти досліджень.....	23
2.1.1 Характеристика основних речовин	23
2.1.2 Характеристика допоміжних речовин.....	24
2.2. Фізико-хімічні методи дослідження.....	25
Розділ 3 Розробка складу і технології спрею	28
3.1 Вибір та обґрунтування концентрації біологічно активних речовин спрею	28
3.2 Вибір допоміжних речовин	34
3.3 Розробка складу та технології спрею	38
ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	45
ДОДАТКИ.....	49

ВСТУП

Актуальність теми. Останнім часом набули широкого поширення у світовій фармацевтичній практиці спреї, які використовують при терапії багатьох запальних процесів порожнини рота і верхніх дихальних шляхів.

Маркетингові дослідження сучасного фармацевтичного ринку щодо стоматологічних препаратів показали широку популярність застосування лікарських препаратів «Метродент», «Метрогіл Дента» і «Метродент плюс» виробництва Індії за ліцензією США. До складу даних лікарських засобів в якості діючої речовини входить метронідазолу бензоат в кількості 1% в перерахунку на метронідазол. Основним недоліком даних лікарських засобів є односпрямованість фармакологічної дії пов'язана з використанням монопрепарату в їх складі, тобто метронідазолу. Наступний недолік пов'язаний з лікарською формою - гель, який незручний в застосуванні, повільно вивільняє діючі речовини і схильний до розшарування під впливом лікарських речовин.

При лікуванні захворювань слизової оболонки порожнини рота застосовуються препарати, що мають виражену антимікробну і протизапальну дію. Але при тривалому їх використанні спостерігається побічна дія різного походження. Тому актуальним є пошук нових комбінованих препаратів.

Науково доведено, що комбінація антимікробних засобів з біологічно активними речовинами, зокрема прополісом, є більш ефективною в порівнянні з їх індивідуальним застосуванням і сприяє збільшенню їх антимікробної дії.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка складу і технології спрею на основі настойки прополісу для застосування в ротовій порожнині, що володіє протимікробною, протигрибковою, протизапальною, дезодоруючою дію і здатного надавати комплексну фармакологічну дію, як при захворюваннях верхніх дихальних шляхів, так і в стоматології. Завдання

роботи є проведення огляду літератури, комплексу фармакотехнологічних досліджень, вибір допоміжних речовин та розробка раціональної технології.

Об'єктом дослідження є лікарські субстанції метронідазолу, гексетидину, настойки прополісу, допоміжні речовини, спрей для застосування в ротовій порожнині.

Предметом дослідження є розробка складу та технології лікарського засобу у формі спрею для лікування запальних захворювань порожнини рота.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані такі методи досліджень: технологічні, фізичні, фізико-хімічні.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 44 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 3 таблицями та 3 рисунками. Список використаних джерел містить 30 найменувань.

РОЗДІЛ 1

ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ РОТА

1.1 Характеристика захворювань порожнини рота

Стоматит це запальний процес, що виникає у порожнині рота та характеризується ураженням слизової оболонки. Це одне з найбільш поширених захворювань у стоматології.

Зазвичай стоматит починається з появою болючих виразок або виразок на слизовій оболонці рота, які можуть бути червоними, виразними та супроводжуватися печінням чи поколюванням. Ці ураження можуть бути відносно маленькими або розміщуватися на великих ділянках слизової [1-4].

Існують різні види стоматиту, кожен з яких може мати свої причини та особливості прояву. Афтозний стоматит відомий своїми болючими виразками, які можуть з'являтися під впливом стресу, травми. Герпетичний стоматит є результатом вірусної інфекції герпесу, що характеризується висипанням на слизовій оболонці. Існують стоматити, які спричинені грибками, такими як *Candida*, що можуть виникати при порушенні мікрофлори порожнини рота.

Різновиди стоматитів

Класифікація стоматитів залежно від етіології:

- бактеріальний – викликаний різного роду бактеріями;
- вірусний – виникає на тлі захворювань, як герпетичний вірус, грип, ентеровірусна інфекція;
- грибовий – викликаний розвитком грибової інфекції;
- хімічний – придбаний внаслідок опіку слизових оболонок агресивними хімічними речовинами (перекисом водню, лугами або кислотою);
- медикаментозний – алергічна реакція слизової на прийом лікарських препаратів.

Залежно від форми стоматит в порожнині рота ділиться на типи:

- катаральний;
- виразковий стоматит;
- афтозний;
- гангренозний.

Застосування полімерів в стоматології [1-4] для лікування захворювань порожнини рота направлено на рішення трьох головних завдань: 1) пролонгація терміну дії ЛЗ; 2) контрольоване вивільнення діючої речовини; 3) цільовий транспорт лікарської речовини. Спосіб і швидкість виходу діючих речовин з фізико-хімічної системи залежить від таких фармацевтичних факторів, як вид і кількість допоміжних речовин, форма, розмір плівок, розчинність ЛР і регулюється за допомогою технологічних прийомів [5-9].

Однією з різновидів стоматологічних плівок є «Диплен-Дента», а також її сучасна модифікація «Диплен-Дента», широко застосовувана в стоматологічній практиці для аплікаційної анестезії [10-19]. Плівка складається з двох з'єднаних прошарків, гідрофільної і гідрофобної, перша з яких є адгезивним і містить лідокаїн, хлоргексидину біглюконат і діамантовий зелений, а другий виконує ізолюючу і захисну функцію. Плівка застосовується для знеболювання і антибактеріальної обробки слизової оболонки рота перед видаленням зубних відкладень, проведенням інфільтраційної або провідникової анестезії, незначних хірургічних втручань на тканинах пародонта, а також для зниження болю при наявності ерозії, виразок, тріщин, опіків, травматичних та інших уражень м'яких тканин порожнини рота. Смужку плівки шириною 5 мм розміщують гідрофільним прошарком на слизову оболонку; анестезуючий ефект настає не пізніше, ніж через 1-2 хв. і триває, в залежності від характеру майбутнього втручання і місцевих умов (салівація, рухливість мови та ін.) від 30-60 хв. до декількох годин і більше. Залишки плівки розсмоктуються в порожнині рота, видалення їх не потрібно. «Диплен-Дента» не токсична, не має протипоказань, окрім індивідуальної непереносимості її ком-

понентів, і може бути рекомендована пацієнтам для самостійного застосування.

Компанією Astrae Pharmaceutical (Ізраїль) представлений на фармацевтичний ринок препарат хлоргексидин-чіп PerioChip, який являє собою маленький «чіп» (розмірами 4 мм x 5 мм x 350 мкм), в біорозкладеному матриксі гідролізованого желатину, містить 2,5 мг - хлоргексидину біглюконату [1, 14, 19].

До іншої антибактеріальної інновації відноситься «ATRIDOX» (TM) (8,5% доксициклін в системі доставки ATRIGEL). Цей препарат наносять на уражену область, де він твердне за формою кишені і абсорбується протягом 7 днів з постійним вивільненням. Дана процедура виконується без анестезії. При застосуванні "ATRIDOX" не потрібно попереднього кюретажа і видалення зубного каменю, як при використанні «Perio Chip». Це є головною перевагою "ATRIDOX", оскільки названі процедури тривалі і для їх проведення необхідна місцева анестезія [17].

Препарат «PERIOSTAT» - olla GENEX Pharmaceuticals випускається у вигляді капсул доксицикліну по 20 мг для орального застосування як систематичний інгібітор колагенази. Його призначають пацієнтам для зниження підвищеної колагенозної активності рідини в ясеневій борозні. «PERIOSTAT» застосовують як додатковий засіб при лікуванні хворих з парадонтитом, що включає зняття зубного каменю, кюретаж і належну гігієну порожнини рота [20-25].

У медичній практиці широкого використання набули біoadгезивні букальні таблетки «Tibazole®» на полімерній основі, які містять 10 мг міконазолу. Вони мають пролонговану дію протягом 1 доби. Таблетки застосовуються при запальних процесах порожнини рота, які викликані мікроорганізмами Candida [19, 26-30].

Високу поширеність при стоматиті мають факультативно-анаеробні стрептококи і облігатні анаероби [4, 9, 26, 27], тому в план антимікробного

лікування включають препарати ряду імідазолу [12, 29]. Прикладом такого препарату є «Метрагіл-дента», «Метродент» [15, 16]. Крім антимікробного ефекту, який забезпечується вмістом метронідазолу і хлоргексидину, він має знеболюючі властивості. Показано, що використання метронідазолу, доксицикліну і кліндоміцину дозволяє зменшити необхідність хірургічного лікування на 88%. Подальші спостереження протягом 2-5 років виявили позитивні віддалені результати протимікробної терапії в 90% пацієнтів.

Традиційним в стоматології є застосування мазей, паст і суспензій на основі рослинної сировини, які наносяться безпосередньо на уражену ділянку пародонта [10, 35]. Наприклад, отримано 73,3% випадків стабілізації процесу при використанні мазі на основі «Ротокану», саліцилової кислоти, сульфату міді і камфори, тощо. При цьому в контрольній групі відсоток стабілізації становив лише 60% [6, 18, 28].

Також застосовується стоматологічний масажний Фітогель для ясен. Препарат має протизапальну, антибактеріальну, антисептичну, в'язку, болезаспокійливу дію. Він зміцнює слизову ясен, попереджає гінгівіт і пародонтит, усуває кровотечу ясен, має регенеруючі властивості, насичує слизову порожнину рота вітамінами і БАР і сприяє загоєнню ран слизових оболонок і шкіри. Знижує гіперемію і набряк ясен [19].

Компанія Pierre Fabre Medicament випускає стоматологічні гелі і спреї: «Пансорал» - гель і спрей для порожнини рота, усуває запалення, біль і висипання на слизовій оболонці порожнини рота (ранки, пошкодження, пов'язані з носінням зубних протезів). Препарат «Пародіум» - гель і спрей для ясен, усуває почервоніння і припухлість ясен, кровотечі, болючість при носінні зубних протезів, неприємний запах з рота. «Сенсігель» - гель і спрей для «чутливих» зубів. «Елюгель» і «Елюспрей» - гель і спрей для зубів, застосовується для лікування і профілактики гінгівіту, нальоту на зубах, зубного каменю.

Таким чином, аналіз літератури свідчить про широке коло лікувальних засобів, які використовують при терапії стоматиту. При лікуванні стоматиту часто використовують комбінацію різних засобів для досягнення ефективного результату. Оптимальний вибір засобів залежить від типу та тяжкості стоматиту, а також індивідуальних особливостей пацієнта. Комбіноване лікування передбачає застосування місцевих засобів, таких як гелі, спреї, мазі або препарати для полоскання рота, які знеболюють, знімають запалення та мають антисептичну дію.

Використання засобів з протизапальними компонентами може допомогти зменшити запалення слизової оболонки, тоді як засоби з антисептичним ефектом допоможуть знизити кількість мікроорганізмів у порожнині рота, сприяючи швидшому загоєнню. Препарати, які містять речовини для знеболення, можуть зменшити біль та дискомфорт, що допомагає пацієнту легше переносити стан, пов'язаний зі стоматитом.

Тому розробка нових і вдосконалення існуючих засобів і методів лікування залишається актуальною проблемою для фармацевтичної технології.

1.2 Біофармацевтичні аспекти рідких лікарського форм для стоматології

Як відомо, лікарський препарат складається не тільки з діючої субстанції - основного носія лікувального ефекту, а з комбінації хімічних сполук як органічної, так і неорганічної природи (розчинники, консерванти, наповнювачі та ін.).

Створення нових лікарських препаратів, вдосконалення їх якості неможливо без всебічного дослідження ролі факторів, які впливають на ступінь вивільнення, швидкості та повноти їх розробки, місцевого або спрямованого впливу на тканини, органи.

Одним з факторів біодоступності є фізичний стан речовини (ступінь подрібнення, фізико-хімічний стан і ін.), які суттєво впливають на процеси

всмоктування, розподілу і виведення з організму, тобто на терапевтичну ефективність і біодоступність лікарського препарату.

Ступінь подрібнення речовини впливає на фармакокінетику лікарського препарату незалежно від шляхів його введення в організм у вигляді різних форм. Біодоступність одного і того ж лікарського препарату змінюється в залежності від ступеня подрібнення. Наприклад, левоміцетин, здрібнений до мікрокристалічного стану швидше вивільняється з основи і в великих кількостях всмоктується через шкіру. Так, якщо зона пригнічення росту тест-культур при застосування левоміцетину в мікрокристалічному стані становить від 33,4 (емульсійна основа) до 38,1 мм (МЦ-гель основа), то при розмірі частинок 0,16 мм зона росту зменшується від 27,4 до 28,7 відповідно. Тобто з підвищенням дисперсності частинок збільшується здатність речовини дифундувати з носія, що призводить до підвищення його концентрації на кордоні мазь - шкірний покрив. Тому застосування мікрокристалічних речовин дозволяє зменшити їх дозування при однаковому терапевтичному ефекті.

Фізико-хімічні властивості ЛР, зокрема розчинність також має вплив на біодоступність препарату. Наприклад, доведено, що лідокаїн введений в мазь у вигляді основи надає більш тривалу дію ніж лідокаїну гідрохлорид. Тобто з підвищенням розчинності ЛР збільшується вивільнення речовин з основи.

Для досягнення певного терапевтичного ефекту підвищують розчинність багатьох ЛР застосовуючи «активатори» всмоктування: ДМСО, ПЕО, ПАР і т.д. Останні збільшують термодинамічну активність лікарської субстанції в роговому прошарку і підвищують проникнення ЛР через шкіру [18, 20-27].

Для надання лікарської форми необхідних фармако-технологічних характеристик вводять допоміжні інгредієнти. Наприклад, в розчинах, мазях, гелях, плівках і ін. допоміжні речовини становлять понад 90% обсягу і отже,

вони помітно змінюють фармакокінетику ЛЗ. Застосування будь-якої допоміжної речовини в кожному конкретному випадку вимагає проведення спеціальних досліджень по з'ясуванню його впливу на технологічний процес і біодоступність препарату. Причому, жоден з фармацевтичних факторів не проявляє настільки складного і значного впливу на діючі речовини, як допоміжні. Будучи своєрідним носієм активних речовин, допоміжні речовини самі мають певні фізико-хімічними властивості. Тому в кожному конкретному випадку поєднання допоміжних і лікарських речовин у відповідній ЛФ має бути індивідуальною з урахуванням фармакокінетики ЛЗ. Так, в експерименті доведено, що допоміжні речовини змінюють повноту і швидкість всмоктування ЛЗ [27-33]. Наприклад, в присутності ПЕО-400 зменшується біодоступність барбітуратів збільшується всмоктування і протимікробна активність антибактеріальних препаратів (за винятком пеніциліну), зокрема спреї тербінафіну. Введення певної кількості ДМСО різко збільшує швидкість абсорбції лікарської речовини. Він сприяє проникненню діючої речовини через слизову оболонку, підвищуючи всмоктування сульфаніламідів, протизапальних, антигістамінних, антимікробних та інших засобів. При отриманні ЛФ для стоматології ДМСО рекомендується вводити не більше 10% [19, 27-30].

Серед біофармацевтичних чинників, які мають істотний вплив на біодоступність, особлива увага приділяється основі. У терапії стоматологічних захворювань роль основи є значною. Вона впливає на стан, властивості і перебіг патологічного процесу певної ділянки слизової оболонки, на яку нанесено ЛЗ. Спорідненість основи до біологічних рідин організму (слина) може забезпечити повне вивільняє ЛР з ЛФ протягом певного часу.

Аналіз даних літератури показує, що основи в ЛФ для стоматології по їх можливості забезпечувати найбільш інтенсивне виділення і резорбцію ЛЗ можна розташувати в наступний ряд: розчини і гелі гідрофільних речовин - емульсійні основи типу м / в - емульсійні основи типу в / м - абсорбція - гідрофобні.

У стоматології при виборі лікарського засобу перевагу необхідно надавати гідрофільним основам, тому що для досягнення оптимального терапевтичного ефекту в патологічному вогнищі необхідно повне змішування ЛЗ (отже, і основи) з виділеннями ураженої ділянки. Так, засоби вітамінів А, С, нестероїдних протизапальних препаратів (мефенамінова кислота, бутадіон), антимікробних засобів (метронідазол, міконазол та ін.) більш ефективні на водних основах (ЛЗ «Метродент» і «Метрогель»), ніж на жирових.

Структурно-механічні властивості розчинів, зокрема в'язкість, є фактором, що впливає на швидкість дифузії ЛР. Зміна в'язкості призводить до збільшення пластичної в'язкості і тиксотропності системи. В результаті чого за рахунок зменшення вивільнення ЛР з ЛФ досягається пролонгація терапевтичного ефекту ЛЗ. В'язкість змінюють шляхом додавання ВМС або аеросилу. В даному випадку завдяки збільшенню біодоступності стало можливим зменшення концентрації діючих субстанцій [21-30].

Вид ЛФ і шлях її введення в організм є одним з факторів впливу на ступінь біодоступності препарату і забезпечує оптимальні умови для вивільнення і всмоктування ЛР. Вибір раціональної ЛФ оптимізує фармакокінетику препарату. Так, заміна ЛЗ у вигляді мазі з ацикловіром, метронідазолом і міконазолом на розчин і гель, який більш контрольовано змінює вивільнення ЛР. Дана ЛФ дозволяє індивідуально дозувати препарати, забезпечує їх безупинну і забезпечує максимальну терапевтичну дію.

На фармакокінетику лікарської речовини в розчинах значно впливає технологічний процес. Раціональне застосування технологічних операцій забезпечує рівномірний розподіл речовин в основі, їх стабільність протягом всього часу зберігання, оптимальний фармакотерапевтичний ефект. Залежно від фізико-хімічних, фізико-механічних та інших властивостей ЛФ застосовують певні технологічні методи їх виготовлення і спеціальну апаратуру. Наприклад, при виготовленні розчинів, спреїв застосовують стадії подрібнення, просіювання ЛР, отримання основи, введення ЛР до складу основи,

змішування, фасування та упакування. Для отримання даних ЛФ в промислових умовах потрібна спеціальна апаратура [18].

Таким чином, створення нового ЛЗ передбачає науково обгрунтовано використання в повному обсязі майже всіх фармацевтичних факторів, які суттєво впливають на біодоступність лікарського препарату. Однак вплив кожного з цих факторів на фармакокінетику препарату не потрібно розглядати однозначно, тому що в одній ЛФ можуть з'єднуватися одночасно кілька чинників. Іноді таке з'єднання використовується для отримання потенціювання. Отже, оптимізація складу та технології лікарських засобів гарантованим фармакотерапевтичним ефектом можливо після всебічних біофармацевтичних досліджень.

1.3 Технологічні аспекти рідких лікарських форм для стоматології

Стоматологічні РЛФ розглядаються як засоби місцевого застосування, і повинні відповідати вимогам, які пред'являють до них: 1) легко і повністю вивільняти ЛР; 2) зберігати стабільність протягом всього терміну зберігання; 3) бути однорідними; 4) мати необхідні структурно-механічні (реологічні) властивості: легко і рівномірно розподіляться і добре фіксуватися на поверхні; 5) відповідати вимогам по забрудненню мікроорганізмами; 6) не проявляти подразнюючу і сенсibiliзуючу дії; 7) мати рН, близьку до поверхні, на яку наносять; 8) добре фіксуватися і легко віддалятися з поверхні та інші споживчі якості.

Технологічні аспекти спреїв. При розробці стоматологічних спреїв виникає ряд обставин, обумовлених специфічним місцем їх нанесення. По-перше, лікарський засіб повинен мати необхідну в'язкість, що дасть можливість більш тривалого контакту препарату на поверхні слизової оболонки порожнини рота. Після висихання або контакту такий лікарський засіб має утворювати плівку, яка забезпечить пролонгований ефект. По-друге, до складу лікарського засобу необхідно включати поверхнево-активні речови-

ни, які повинні покращувати контакт діючих речовин з ураженою поверхнею. Виконання цих вимог забезпечується в першу чергу використанням різних полімерів і високомолекулярних сполук.

Важливість полімерів в області медицини і техніки диктує необхідність докладного вивчення властивостей не тільки самого по собі полімеру, але і його взаємодію з такими речовинами як органічні розчинники, вода, пластифікатори тощо, тобто з аналізом системи полімер - низькомолекулярна речовина. У зв'язку з тим, що в більшості випадків ці рідини самі по собі є розчинниками для полімеру, то дану взаємодію необхідно розглянути як основу переробки полімерів в розчини в технологічні матеріали - плівки - для того, щоб виділити те спільне, що характеризує плівки, як особливий вид полімерних матеріалів, і лежить в основі технології і фізикохімії їх в цілому [25-30]. Полімери можна віднести до капілярно-пористих тіл, де існують фізико-хімічні зв'язки рідини з полімерними матеріалами [26-30] і можуть розглядатися як матеріали, в яких поєднуються два ідеальних стани - пружного тіла і ньютонівської рідини. Повна деформація полімерів складається з трьох складових: 1) пружної; 2) високо-еластичної і 3) пластичної. Для полімерів з досить високою молекулярною масою характерно тільки високо еластичний стан, а для всіх членів полімергомологів - склоподібний і в'язкотекучий стан. Це доказує, що плівки можна розглядати як склоподібний, високо еластичний стан полімеру, що характеризується відносно високою рухливістю сегментів макромолекул [23-30].

Полімери відносяться до класу в'язкопружних середовищ [18-24]. Це означає, що їх механічні властивості характеризуються сполученням властивостей, типових як для пружних тіл, так і для в'язких рідин [24-30]. Комплекс основних властивостей плівок включає: 1) фізико-хімічні, пов'язані з реакцією матеріалу на контакт із зовнішнім середовищем; 2) фізико-механічні, головним чином відносно подовження і деформація при механічних впливах.

Від фізико-хімічних властивостей полімерного матеріалу залежать такі характеристики як хімічна стійкість і старіння. Старіння полягає зазвичай в погіршенні властивостей полімерного матеріалу протягом часу під впливом різноманітних факторів: тепла, світла, механічних та інших факторів. Вплив цих факторів в процесі експлуатації різноманітне, але стійкість плівок щодо зовнішнього впливу визначається в першу чергу хімічною природою полімеру. Модифікація хімічної структури полімеру викликає модифікацію фізико-хімічних властивостей полімерного матеріалу.

Фізико-механічні властивості полімерних матеріалів можуть бути описані реологічними характеристиками пружно-в'язких тіл, що знаходяться в межах шкали між твердим тілом і рідиною [18]. Механічні властивості визначають ступінь зміни структури, розмірів, форми тіла при впливі на нього механічних сил. Залежно від величини і тривалості дії останньої полімер піддається деформаційному руйнуванню. Виходячи з цього, відповідно, розрізняють деформаційні і міцності властивості полімеру. Деформаційні властивості характеризують здатність полімерних матеріалів деформуватися під впливом механічної напруги, а міцність - здатність опиратися руйнуванню [12, 26, 16].

При випробуванні пластичних матеріалів визначають межу текучості (найменша напруга, при якому зразок деформується без помітного збільшення навантаження), а для крихких - зусилля на розрив [29, 30, 18]. Тому при вивченні фізико-механічних характеристик полімерних плівок визначають такі основні характеристики як зусилля на розрив, відносне подовження, еластичність, блиск, тощо. Отже, вивчення фізико-механічних властивостей плівок визначає не тільки товарознавчі (споживчі) властивості, але і дозволяє знайти оптимальний варіант складу плівок щодо тривалості дії, кращу переносимість.

Полімерні матеріали, що представляють собою суцільні тонкі шари речовини, називають плівками [27]. Формально до плівок відносять листо-

вий або рулонний матеріал товщиною до 25 мм і товщиною не менше 100 мм [16]. Практично термін «плівки» застосовується для тонких листових матеріалів такої товщини, при якій зберігається їх гнучкість. Відмінна особливість плівок - це її мала товщина, мала маса при великій поверхні [14, 15]. Вони характеризуються постійною поверхнею і значно більшим, ніж у компактних тіл співвідношенням площі поверхні до об'єму. За структурними ознаками полімерні плівки підрозділяються на одношарові, багатшарові, що складаються тільки з шарів полімеру, і комбіновані, до складу яких поряд з полімерами входять і інші інгредієнти [12, 19].

Властивості полімерних плівок визначаються, по-перше, природою плівко утворювача - його хімічною структурою, молекулярною масою і ступенем полідисперсності; по-друге специфічними особливостями плівкових матеріалів, пов'язаними з їх малою товщиною, великою поверхнею і ступенем орієнтації; по-третє, надмолекулярною структурою полімерів, обумовленою технологією формування [24, 16].

При виготовленні розчинів плівко утворювача до складу робочого розчину також входять розчинники, пластифікатори [16].

Полімери в розчинах утворюють структури, форма і розмір яких залежить як від характеру взаємодії полімеру з розчинником, так і від умов, в яких знаходиться розчин (температура, механічне вплив). За сучасними міркуваннями розчини полімерів є істинними і взаємодія плівкоутворювача з розчином розглядається як змішування двох рідких фаз [16, 17]. Чим краще розчиняється полімер в розчиннику, тобто чим ближче їх сила міжмолекулярної взаємодії, тим легше відбувається їх змішування і тим дрібніше кристалічні утворення у сформованій плівці, що призводить до поліпшення її механічних властивостей.

У розчинниках (зокрема, вода) полімер розчиняється не відразу, а набухає в ньому і утворює золь. Розчинення полімеру складається з двох стадій: 1) набрякання полімеру; 2) власне розчинення. Набрякання полімеру ві-

дбувається в результаті проникнення малих частинок розчинника в полімер. Воно викликане великою різницею в коефіцієнтах дифузії полімеру і розчинника і пов'язане зі зміною його структури, і супроводжується збільшенням обсягу. При набряканні перші порції доданої рідини витрачаються на утворення сольватної оболонки навколо активних груп молекул полімеру, що відповідає освіті мономолекулярного шару і викликає помітне виділення тепла. При набряканні утворюється гель, обсяг якого невпинно зростає. При цьому сумарний обсяг рідини і сухої речовини більше обсягу гелю. Отже, при набряканні відбувається стиснення, що особливо різко виражено в початковій стадії процесу [15]. Розчинник сприяє рівномірному розподілу і збільшує міцність зчеплення (адгезію) матеріалу [15, 23]. Під час процесу обтікання полімеру і поглинання розчинника це пояснюється осмотичним всмоктуванням її всередину гелю. Тому що згідно міцелярної теорії гель являє собою міцелярну сітку, утворену нерозчинною фракцією. У петлях і міцеліях цієї сітки укладена розчинна фракція. Власне розчинення, що полягає у взаємодії полімеру і розчинника, призводить до утворення розчину гелю. Ця стадія може бути прискорене перемішуванням.

Для розчинення полімеру вигідно використовувати суміш розчинників, з яких один має кращу спорідненість до полімеру, а інший - кращими кінетичними властивостями (невеликі компактні молекули, легко проникають в полімер).

Розчинники, які входять до складу плівок, повинні відповідати таким вимогам:

- 1) достатня розчинна здатність щодо полімеру;
- 2) необмежене змішування з полімером для забезпечення однорідного розчину;
- 3) в'язкість розчину повинна мало змінюватися зі зміною концентрації полімеру (щоб уникнути значної усадки плівки при випаровуванні розчинника);

- 4) з метою полегшення ряду технологічних операцій (фільтрування, деаерація) необхідна зміна в'язкості зі зміною температури;
- 5) ступінь летючості, що забезпечує оптимальну кінетику випаровування;
- 6) хімічна стійкість і інертність щодо інших компонентів розчину;
- 7) нетоксичність;
- 8) вибухо- і пожежна безпека;
- 8) економічність (доступність, низька вартість розчинника) [15, 16].

Полімерні розчини крім розчинника містять і допоміжні речовини, наприклад пластифікатори [18, 15], які формують певну структуру плівок і впливають на їх фізико-механічні характеристики.

Пластифікатори це органічні сполуки, які застосовуються для модифікації властивостей полімерів додання їм еластичності, морозостійкості [13]. А ефективність дії визначається кількістю введеного в розчин полімеру пластифікатора, його хімічною природою, за формою, розміром молекул, а також типом полімеру [18]. Основними вимогами, пропонованими до пластифікаторів, є: 1) ефективність дії; 2) сумісність з полімером; 3) низький ступінь летючості; 3) хімічна стійкість і інертність по відношенню до інших компонентів суміші; 4) відсутність кольору і запаху; 5) нетоксичність; 6) пластифікатор повинен довгостроково зберігати свою дію, як при нормальній, так і при зниженій температурі; 7) безпека в фізіологічному відношенні.

При отриманні полімерних плівок пластифікації піддаються ті полімери, твердість ланцюгів яких обумовлена головним чином наявністю полярних груп і, отже, значними силами міжмолекулярної взаємодії. До них відносяться полівінілхлорид, гідрохлорид каучуку, целюлоза і її ефіри [18, 16]. Введення до складу полімерних композицій пластифікаторів дозволяє отримувати матеріали із заданою еластичністю, що зберігається в широкому інтервалі температур. Пластифікатори полегшують переробку полімеру, сприяючи, тим самим, підвищенню його стабільності, знижують температуру

склоутворення, додають матеріалами велике відносне подовження при розриві і підвищенні ударної в'язкості при зсуві. Правильний вибір системи полімеру призводить до значного поліпшення експлуатаційних характеристик виробів [25, 13].

Існує кілька способів введення пластифікатора в полімер: 1) розчинення полімеру в розчині пластифікатора; 2) додавання пластифікатора до розчину полімерів; 3) введення пластифікатора в емульсію полімеру. У технології розчинів доцільне додавання пластифікатора в розчин полімеру, тому що через малу кількість використовуваних допоміжних речовин розчинення полімеру в пластифікаторі і слідом за цим у допоміжних речовинах технологічно нездійсненне завдання. Отже, при отриманні препарату технологічно виправдане введення пластифікатора в розчин полімеру [24, 26]. Вибір типу і кількості пластифікатора залежить від природи полімеру, умов його переробки і експлуатації [12, 15]. Аналіз літературних даних [12, 15] показав, що єдиного механізму модифікації полімерів шляхом введення в систему пластифікуючих добавок, з метою підвищення їх еластичності, не існує. Тому полімери відіграють важливу роль в технології отримання плівок і визначають спосіб отримання плівки як матеріалу.

До складу багатьох вітчизняних і зарубіжних розчинів і спреїв входять такі розчинники як ПГ, ПЕО-400, етиловий і ізопропіловий спирти, гліцерин [18]. У таких системах реологічні і біофармацевтичні показники ЛФ в значній мірі залежать від складу дисперсійного середовища [13, 15]. Використання змішаних наведених розчинників дає можливість впливати на якість, ефективність і безпеку лікарських засобів [12,18]. Введення цих речовин впливає на реологічні характеристики, зменшує їх висихання і зумовлює появу в них гіперосмолярних властивостей.

З метою збільшення осмотичної активності і зменшення кількості аплікацій можливе використання різних полімерів.

У рідкі лікарські речовини знаходяться в основному в оточенні в'язкої основи, вивільнення з якої утруднено. Зі збільшенням дисперсності речовини підвищується їх поверхневий контакт. Остання сприяє підвищенню поверхні контакту з епідермісом і слизовими оболонками організму, завдяки чому збільшується біологічна доступність. Остання забезпечується за допомогою таких технологічних операцій як збільшення тривалості розтирання, розтирання в присутності рідкої фази (кількість і природа), що перешкоджає процесу агрегації. Кількість рідини для диспергування і її в'язкість також сприятимуть процесу подрібнення. При цьому рідина повинна забезпечувати достатню ступінь змочування сипучих речовин.

Інші допоміжні речовини, що входять до складу розчинів і спреїв (ПГ, гліцерин, ПЕО-400), виконують функцію емульгатора і покращують адгезію. Тобто, в складі допоміжні речовини сприяють здійсненню певних технологічних процесів, забезпечуючи необхідні функціональні властивості. Від допоміжних речовин залежить біологічна доступність в цілому.

Таким чином, вивчення технологічних і біофармацевтичних аспектів розчинів, спреїв для сучасної фармацевтичної науки залишається актуальним, оскільки саме вони займають особливе місце в номенклатурі сучасних лікарських форм.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Стоматит є поширеним захворюванням порожнини рота, яке може впливати на якість життя та здоров'я пацієнтів різного віку. Це запальне захворювання слизової оболонки характеризується виразками, язвами та іншими несприятливими симптомами. Лікування проводиться шляхом застосування місцевих засобів для зняття болю та запалення до протигрибкових або протівірусних препаратів.

2. Комплексне використання різних методів із застосуванням комбінованих препаратів сприятиме покращенню стану та прискоренню процесу загоєння. Важливо лікувати стоматит під наглядом фахівця, забезпечуючи своєчасну та ефективну допомогу для подолання неприємної проблеми зі здоров'ям порожнини рота.

РОЗДІЛ 2

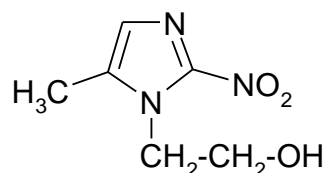
ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти досліджень

2.1.1 Характеристика основних речовин

Прополіс (бджолиний клей) – смолеподібна речовина, продукт життєдіяльності бджіл. Його колір від темно-зеленого до жовто-коричневого, смак гіркуватий, запах своєрідний. З підвищенням температури від 15 до 36-38 °С змінює свою консистенцію від твердого та крихкого до м'якого та липкого. Розчинний у спирті (від 40 до 70%), не розчинний у воді. До складу прополісу входять смоли (55%), ефірні олії (10%), воскові речовини (30%), пилок (5%), дубильні речовини, а також мікроелементи, вуглеводи.

Метронідазол (USP XXIII-NF XVIII)

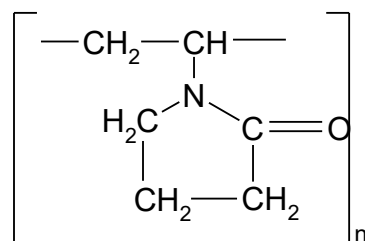


За фізико-хімічними властивостями метронідазол білий або злегка зеленувато-жовтий кристалічний порошок без запаху. Помірно розчинний у воді, мало в спирті, розчинний у крижаній оцтової кислоти. Відноситься до похідних імідазолу і застосовується в якості ЛЗ для лікування різних захворювань: протозойна інфекція, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, променева терапія онкологічних захворювань, шкірні захворювання і т.д.

Гексетидин — синтетичний антисептик та протигрибковий препарат для місцевого застосування. Протигрибкова дія гексетидину обумовлена порушенням синтезу клітинної стінки грибків. До препарату чутливі грампозитивні бактерії, а також *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida spp.* Гексетидин застосовується виключно місцево, для обробки порожнини рота.

2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

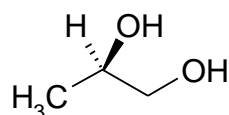
Полівінілпіролідон (ПВП) (ФС 42-1194-98).



Являє собою прозорий аморфний і гігроскопічний полімер. Термопластичний.

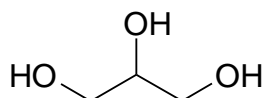
Розчинний у воді і ряді інших розчинників (аліфатичні спирти, етиленгліколь, гліцерин і ін.). Розчини ПВП знижують проникність капілярів, проявляють захисну дію при променевому ураженні, пов'язуючи продукти білкового розкладання, утворені при опроміненні.

Пропіленгліколь (ДФУ 1 вид., С. 247).



(RS) -пропан-1,2-діол. В'язка, прозора, безбарвна гігроскопічна рідина. Змішується з водою і спиртом. Температура кипіння (184 - 189) ° С. Щільність 1,035 - 1,040. Застосовується у виробництві м'яких лікарських форм як компонент основ.

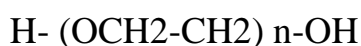
Гліцерин (ДФУ 1 вид., С. 353).



Пропан-1,2,3-тріол. Сиропоподібна рідина, липка на дотик, прозора, безбарвна або майже безбарвна, дуже гігроскопічна. Змішується з водою і

спиртом в будь-яких співвідношеннях. Слабо розчинна в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі і жирних оліях. Показник заломлення 1,470-1,475. Температура кипіння близько 290 ° С. Гігроскопічний, поглинає вологу з повітря (до 40% за масою). Широко застосовується у фармацевтичній практиці як зволожуючий і пом'якшувальний агент, а також для підвищення адгезії, корекції реологічних параметрів в'язких систем і їх властивостей. Сприяє підвищенню проникності шкіри.

Поліетиленоксид-400 (ПЕО-400). Суміш полімерів (отриманих полімеризацією оксиду етилену або поліконденсацією етиленгліколю), групованих у фракції по молекулярній масі.



Прозора, в'язка, безбарвна або майже безбарвна рідина, дуже гігроскопічна. Змішується з водою, легко розчиняється в спирті, ацетоні і хлористому метилени, практично нерозчинна в жирних оліях і мінеральних маслах. Щільність 1,120 рН 5% водного розчину 5,0 - 7,5. Вміст води не більше 2%. Широко використовується у фармацевтичній практиці як компонент основ для м'яких лікарських форм.

2.2 Методи дослідження

В'язкість модельних сумішей визначали віскозиметром Оствальда (ВПЖ-1) по ДФУ, с. 23-24.

Поверхневий натяг визначали методом Ребіндера. У склянку наливали досліджувану рідину і в зіткненні з її поверхнею приводили скляну трубку з капілярним кінцем. За допомогою аспіратора в склянці створювали розрядження, при якому через поверхню рідини продавлюється бульбашка повітря. При цьому вимірювали максимальну різницю рівнів рідини в трубках манометра. Вимірювання проводили з водою і досліджуваним розчином.

Поверхневий натяг (Дж / м²) розраховували за формулою:

$$\sigma = \frac{r \cdot P}{2} \quad \text{або} \quad \sigma = K - P$$

де: r - радіус отвору капіляра;

K - постійна для даного капіляра, яка визначається в окремому досліді з рідиною, що має відому величину поверхневого натягу (зазвичай водою).

Дослідження якості розпилення спрею

Для вивчення якості розпилення спрею використовували прилад для контролю розпилення «Aerosol- sprühgerät» фірми «Comes», яка дозволяє отримати такі характеристики препарату як факел, кут розпилення, дозувальну кількість, ступінь спорожнення балона.

Опис

Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджувані лікарські форми контролювали на предмет наявності згірлого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація частин, коалесценція, коагуляція, розшарування).

Визначення рН

Рівень рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ 1 вид., 2.2.3).

Мікробіологічні дослідження

Пригнічення росту тест-мікробів здійснювалося за рахунок дифузії досліджуваних речовин в щільне живильне середовище і методом серійних розведень.

Мікробіологічні дослідження запропонованого засобу проводили в лабораторії біохімії та біотехнології ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова НАМН України» під керівництвом канд. біол. н., ст. н. с. Т. П. Осолодченко.

Таким чином, було відібрано штами, які стосуються грампозитивних і грамнегативних, анаеробних і аеробних, спороутворюючих і бактерій. Ці мі-

кроорганізми на сьогодні є основними збудниками гнійно-запальних процесів.

Статистичну обробку результатів проводили за методикою, наведеною в ДФУ 1 вид.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено об'єкти і методи дослідження. Представлено основні властивості субстанції прополісу, а також допоміжних речовин, які широко застосовуються у фармацевтичній технології при виробництві лікарських форм.

2. Наведено методи фізико-хімічних, фармакотехнологічних, аналітичних досліджень, що були використані в роботі.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СПРЕЮ

3.1 Вибір та обґрунтування концентрації біологічно активних речовин спрею

Для успішної боротьби з інфікованими запальними процесами слизової оболонки порожнини рота на сучасному етапі, необхідно проявляти дію, як на етіологічні, так і на патогенетичні сторони процесу. Лікарські засоби повинні проявляти достатню антимікробну, протизапальну активність, знижувати больову чутливість травмованих тканин. Таким широким комплексом впливу можуть володіти тільки комбіновані препарати, що містять відповідні діючі речовини.

Однак на сьогодні спостерігається розвиток мікст-інфекцій та резистентність до монопрепаратів, що містять одну діючу речовину. Тому стає актуальним питання створення та впровадження комбінованих препаратів для досягнення розширеного спектру антимікробної активності. Для розширення спектру дії до складу препарату було введено прополіс, до складу якого входять вітаміни, мінерали, дубильні речовини, флавоноїди та природні смоли, оскільки він чинить антимікробну, протигрибкову, антисептичну, протизапальну дію.

Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні гнійно-запальних процесів слизових оболонок, в тому числі і комбінованих препаратами, потрібно відзначити, що дані препарати більше активні щодо вузького спектра мікроорганізмів, номенклатура їх обмежена, тому створення ефективних лікарських засобів залишається актуальним.

Прополіс

Бджолиний клей — це смолиста клейка речовина темно-зеленого кольору і гіркого смаку, яку збирають медоносні бджоли з бруньок різних рос-

лин. Є одним із основних продуктів бджільництва. З прополісу виготовляють спиртові настої, спиртові емульсії, прополісне молоко, прополісне вершкове масло, ефірний екстракт тощо. Прополіс має сильну антимікробну, і стимулюючу дію. Використовують його також для інгаляції.

Прополіс – комплекс з більш ніж 200 видів хімічних сполучень, що утворюється природним шляхом за допомогою рослинної сировини та її модифікації ферментами бджіл. Складний комплекс діючих речовин (рис. 3.1) виконує довгий перелік ефектів:

- Антимікробна дія
- Антисептична дія
- Дезинфікуюча дія
- Протизапальна дія
- Відновлююча дія
- Імуностимулююча дія
- Кератолітична дія.

Проте головний фармацевтичний ефект, що приваблює увагу наукових діячів – протигрибкова, фунгіцидна дія.

Оскільки ефективність прополісу при лікуванні захворювань грибкової природи має гарні показники та набагато нижчу собівартість ніж у ліків, що зараз заповнюють фармацевтичний ринок . Тому маємо вигідно пропорцію ефективність/собівартість.

Якщо звернути увагу на склад більш детально, то буде чітко зрозуміло чому саме прополіс має таку кількість різноманітних ефектів.

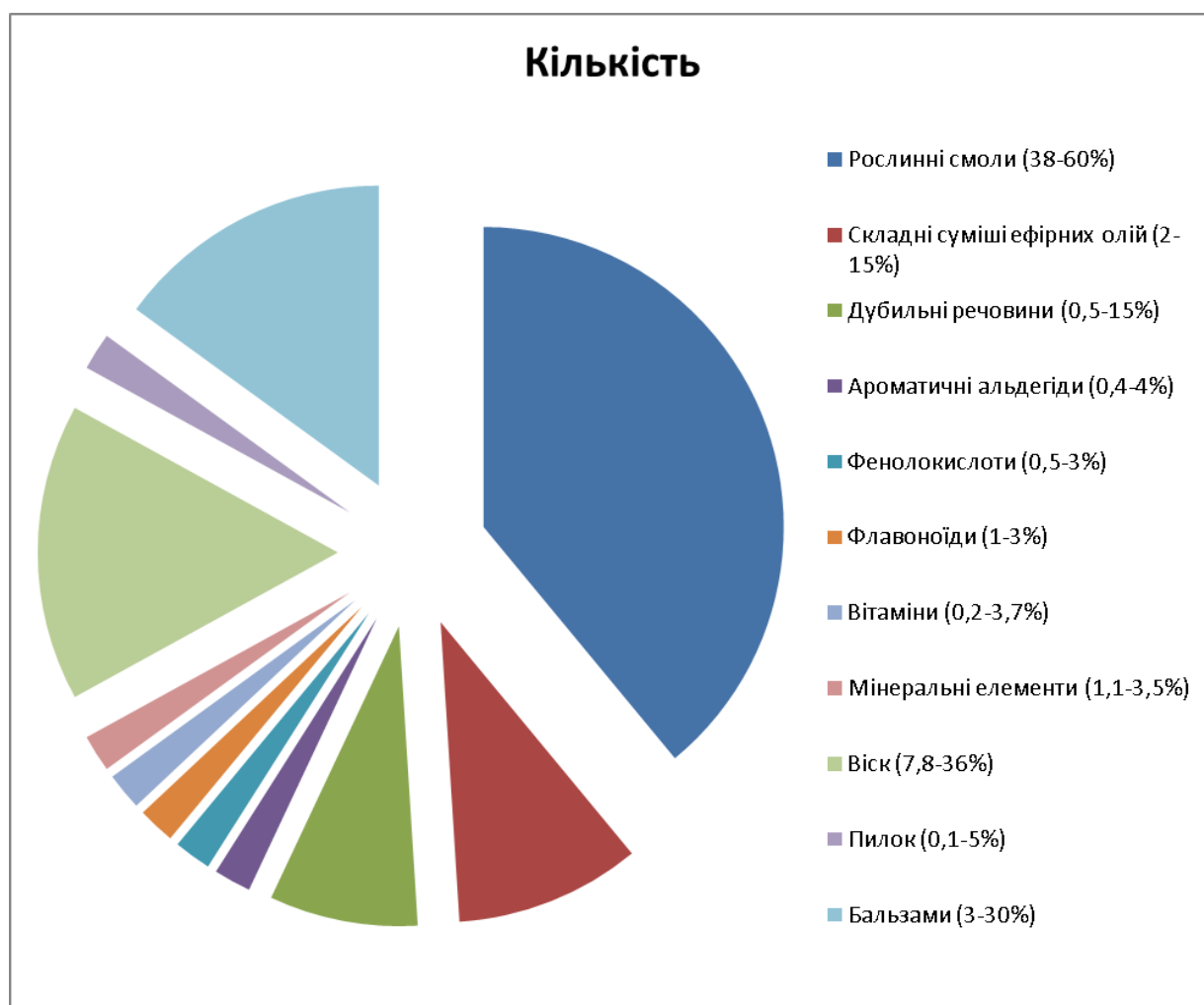


Рис. 3.1 Склад та кількість речовин в прополісі

Більш детально розглянемо утворення, збір та фармацевтичну переробку прополісу.

- 1) Зародження прополісу починається з рослинного світу – квітів та бруньок.
- 2) Бджоли збирають пилок, смоли та віск з квітів.
- 3) Ферментативна модифікація зібраної сировини.

В залежності від концентрації зібраних речовин та їх співвідношення до кількості секрету бджолиних залоз, можна утворити дві групи:

- Високої якості (з вмістом 70% смоли і ензимів)
- Нижчої якості (з вмістом пилку та воску)

- 4) Готовий прополіс бджоли залишаюць на стінках внутрішньої сторони вулика. Таким чином утворюючи захисний бар'єр від шкідників та збудників захворювань.
- 5) Прополіс збираюць спеціальними інструментами протягом усього сезону.
- 6) Зберігають в поліетиленових пакетах або (бажано!) в скляній тарі в холодильнику.
- 7) Подрібнення прополісу
- 8) Відстоювання стружки прополісу в холодній воді (аби очистити речовину від домішок)
- 9) До очищеної стружки прополісу додається необхідна кількість етилового спирту в залежності від концентрації кінцевого продукту. (Для 10-ти-відсоткової настоянки використовується співвідношення 1:10 прополісу до спирту).
- 10) В темному склі настоянка має витримуватись близько десяти днів з регулярним помішуванням.

Роботами вчених визначена наявність у прополісі різних груп біологічно активних речовин:

- фенольна гідрофільна;
- фенольна гідрофобна;
- смоло-бальзамічна;
- полісахаридна.

У народі прополіс користується великою популярністю як засіб для лікування мозолів, ран, але наукове вивчення його лікувальних властивостей почалося тільки з другої половини ХХ сторіччя і стало актуальним у аспекті пошуку нових лікарських засобів.

Таким чином, широкий спектр фармалогічної активності прополісу (встановлені антимікробна, протизапальна, протівірусна, капілярзміцнюю-

ча, репаративна, анестезуюча, протипроменева дія) дозволяє розглядати цінний продукт бджільництва як перспективний у аспекті створення на основі його біологічно активних речовин та різноманітних лікарських форм.

При виготовленні розчину з прополісу-сирця спостерігали дрібнодисперсну суспензію жовтого кольору, на дні смолистий осад. А при виготовленні розчину ФГПП спостерігали коричневий розчин зі смолистими осадом. Для подальшої роботи з цими розчинами необхідно застосовувати додаткові стадії очищення, а саме фільтрацію. Це призведе до застосування додаткових технологічних стадій та буде впливати на тривалість виготовлення та якість продукту.

Прополіс використовували як настоянку з прополісу, а саме «Настойка прополісу ТОВ «Тернофарм»).

Наступний етап досліджень полягав у пошуку необхідної кількості та концентрації відповідно настоянки прополісу, яка б мала високий рівень ефективності та найнижчі показники побічних реакцій. З цією метою були проведені мікробіологічні дослідження.

Мікробіологічні дослідження зразків проводили в лабораторії біохімії та біотехнології ГУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова НАМН України »під керівництвом канд. біол. н., ст. н. с. Т.П. Осолодченко.

Для дослідження були обрані три штами мікроорганізмів, які останнім часом є найбільш частими збудниками гнійно-запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота - *C. crusei*, *C. tropicalis* і *C. albicans*.

За даними представленої таблиці можна зробити висновок, що найбільш ефективною та безпечною виявляється кількість: метронідазол 1г та настоянка прополісу 60,0. Оскільки має високий рівень ефективності в порівнянні з настоянкою прополісу 20,0 та 50,0 г.

Таблиця 3.1

Дослідження антимікробної активності зразків

Зразки	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм		
	метронідазол 1г, настоянка прополі- лісу 20,0 г	метронідазол 1г, настоянка прополі- су 40,0 г	метронідазол 1г, настоянка прополі- су 60,0 г
<i>C. crusei</i>	19,0±0,5	23,3±0,6	25,4±0,8
<i>C. tropicalis</i>	18,2±0,6	21,2±0,7	24,5±0,4
<i>C. albicans</i> ATCC 653/885	16,5±0,9	18,7±0,3	21,7±0,3
<i>C. albicans</i> (клінічний)*	13,4±0,4	17,4±0,7	20,6±0,6

Примітка: *C. albicans* * - мікроорганізми, виділені з патологічного вогнища запалення порожнини рота

Для підсилення антимікробної активності до складу спрею додали гексетидин, який також використовується як антимікробний консервант. Для визначення його кількості була вивчена антимікробна активність гексетидину в розчині метронідазолу, що зазначено в таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Антимікробна активність гексетидину в розчині метронідазолу

Дослідні зразки	Концентрація гексетидину, %	Діаметр затримки росту грибів <i>C. albicans</i>
1% спиртовий розчин метронідазолу	-	20,62±0,07
	0,09	28,4±0,06
	0,1	34,2±0,04
	0,15	35,8±0,02
	0,18	36,0±0,01
	0,2	36,2±0,04

На підставі проведених досліджень обрана концентрація гексетидину 0,2 г.

Таким чином, проведені дослідження дозволили обґрунтувати ефективні концентрації настойки прополісу та гексетидину. Комбінована суміш лікарських речовин показала наявність в препараті високої протимікробної активності проти всіх збудників гнійно-септичної інфекції порожнини рота.

3.2 Вибір допоміжних речовин

При вирішенні поставленого завдання необхідно було враховувати наступні технологічні вимоги до розроблюваного препарату:

- спрей повинен являти собою розчин або тонко дисперсну суспензію, що не перешкоджатиме виходу через розпилювач контейнера;
- в'язкість препарату повинна бути оптимальною, що забезпечує достатній контакт з ротовою слизовою оболонкою;
- препарат повинен утворювати плівку на поверхні запаленої поверхні ясен або слизової оболонки;

- при розпилюванні в ротовій порожнині не повинен викликати негативних смакових відчуттів;
- бути простим у виготовленні, тобто володіти технологічністю.

Для підвищення в'язкості розчину і поліпшення технологічних властивостей розроблюваного препарату, досить часто до складу вводять неводні гідрофільні розчинники (НГР). З метою обґрунтування кількості НГР до складу розчину вводили суміші пропіленгліколю і гліцерину в різних співвідношеннях і досліджували на абсорбцію рідини.

Серед речовин, перспективних для включення в осмотичні активні препарати, заслуговують на увагу неводні розчинники - поліетиленоксиди, пропіленгліколь, гліцерин, широко використовували в технології рідких і м'яких лікарських форм як допоміжні речовини.

Для визначення впливу наведених розчинників на осмотичні властивості модельних систем досліджували зразки з вмістом ПЕО-400, пропіленгліколь і гліцерину в концентраціях до 40%. Осмотичну активність вивчали при температурі 37 ± 1 °C в досліджах *in vitro* методом діалізу через напівпроникну мембрану.

Відомо, що осмотична активність ПЕО-400, пропіленгліколю і гліцерину реалізується по-різному, що обумовлено різницею їх молекулярних мас.

Отримані результати, наведені на рис. 3.1, свідчать, що неводні розчинники відрізняються між собою як за силою, так і за тривалістю осмотичного дії. Найменше активний в цьому відношенні гліцерин, він поглинає протягом 5 годин близько 160% рідини, в той час як пропіленгліколь за цей же час близько 200% і ПЕО-400 - більше 250%.

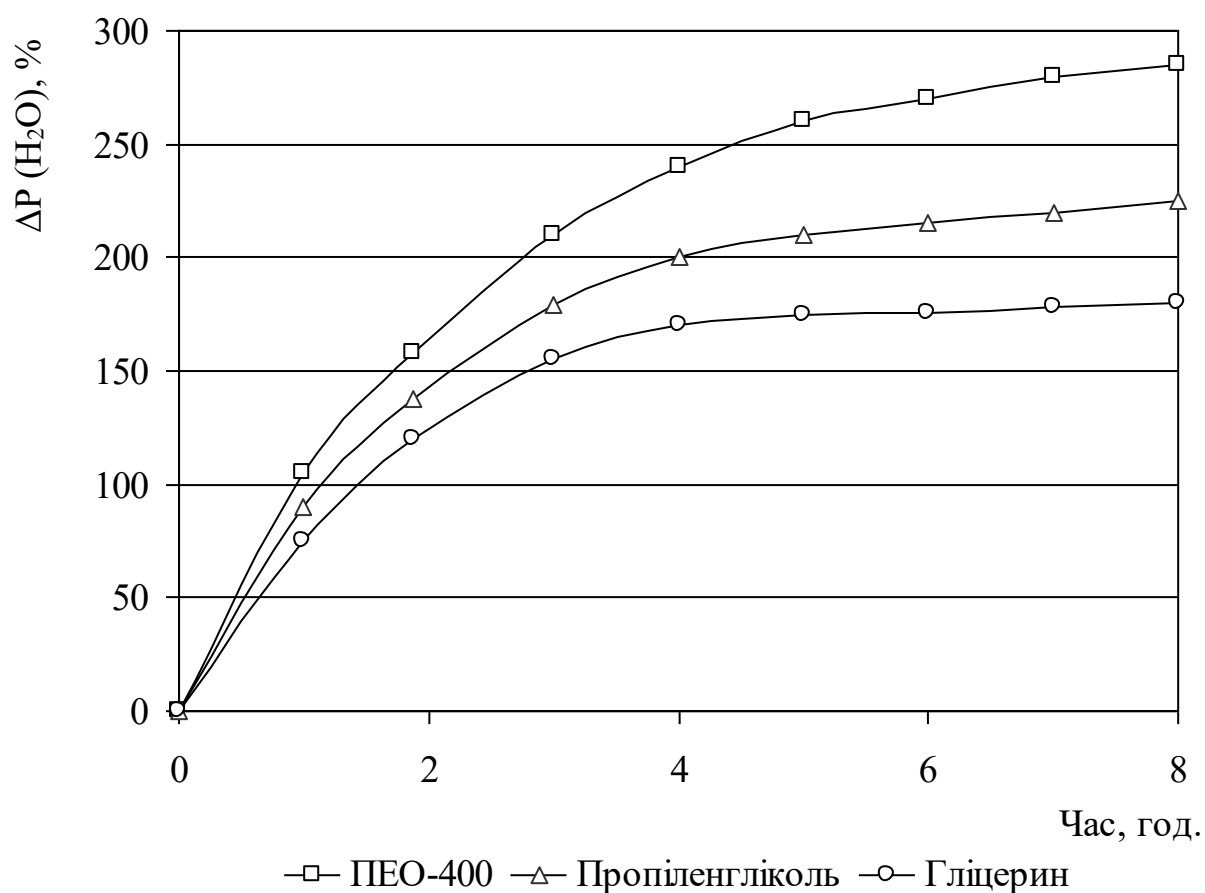


Рис. 3.1 Осмотичні властивості розчинників

Оцінюючи осмотичну активність наведених розчинників, слід зазначити, що через напівпроникну мембрану проходить дифузія не тільки води, але і допоміжних речовин в зворотньому напрямку, так як розмір пор мембрани більше величини молекули деяких складових речовин розчину. Гліцерин і пропіленгліколь не тільки абсорбують воду, але в результаті низьких молекулярних мас пасивно дифундують через напівпроникну мембрану в камеру діалізаторів з водою, в той час як ПЕО-400 крізь мембрану не проникає.

Класичними зволожувальними агентами в фармації вважаються гліколеві спирти (пропіленгліколь і гліцерин).

Подальші дослідження споживчих характеристик модельних основ з різним сумарним вмістом гліцерину та пропіленгліколю в пропорції 4/8 показали, що зразок із вмістом 12% проявляє прийнятні показники: розчин добре розпилюється. Розчини з меншим вмістом розчинників мають меншу адгезію, а з великим - викликають відчуття «жирності».

Таким чином, в результаті досліджень до складу спрею доцільно ввести гліцерин у кількості 4 г.

Нами було вивчено вплив загусника і розчинників на якість статичного відбитка факела.

У застосуванні ПВП в концентрації 1,0% при розпилюванні з відстані 0,30 м від екрана, відбиток факела має задовільну якість (рис. 3.2), або робоча площа більш зовнішньої зони розкиду часток.

При використанні 0,5 і 1,5% концентрацій ПВП корисна і площа розкиду часток майже рівні, але відбиток факела розпилювання негативної якості.

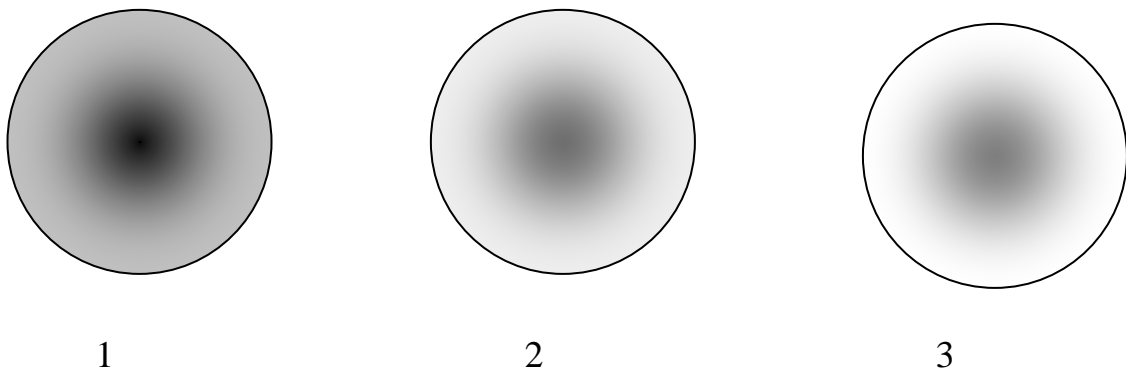


Рис. 3.2 Статичні відбитки факелів розпилення спрею залежно від концентрації ПВП, 1 - 1,5%; 2 - 1,0%; 3 - 0,5%.

Найбільш раціональною концентрацією ПВП слід вважати 1,0% в препараті. Зона розкиду часток найменша.

3.3 Розробка складу та технології спрею

Таким чином, розроблено склад спрею антимікробної дії для застосування при стоматиті (%):

Метронідазол	1,0
Гексетидин	0,2
Гліцерин	4,0
ПВП	1,0
Прополісу настойка	60,0
Пропіленгліколь	33,8
Всього	100,0

Приготування спрею

Оскільки всі запропоновані речовини спирто-розчинні, було прийнято рішення взяти за основу спиртову настойку прополісу.

- 11) В ємність для приготування розчину заливали 60 г 10-% настоянки прополісу. Спиртовій розчин перемішували за допомогою магнітної мішалки та по черзі відважували на вагах та додавали до розчину по черзі: метронідазол 1,0 г. Перемішували 5 хв до повного розчинення. Спостерігали прозору речовину коричнево-бурштинового кольору.
 - Гексетидин 0,2 г. Перемішували 5 хв до повного розчинення. Спостерігали прозору речовину коричнево-бурштинового кольору.
 - ПВП 1,0 г. Перемішували 5 хв до повного розчинення. Спостерігали прозору речовину коричнево-бурштинового кольору.
 - Гліцерин 4,0 г. Перемішували 5 хв до повного розчинення. Спостерігали прозору речовину коричнево-бурштинового кольору.
 - Пропіленгліколь до 100,0.

Після додавання діючих та допоміжних речовин розчин перемішували за допомогою магнітної мішалки протягом 5 хв. Одержаний розчин представляв прозору, коричнево-бурштинового кольору рідину з легким запахом прополісу.

Вибір фільтруючого матеріалу та режиму фільтрації розчину

Для проведення процесу фільтрації був визначений матеріал фільтру, який забезпечує необхідну швидкість фільтрації та належну очистку його від сторонніх включень.

Для встановлення придатності фільтруючих матеріалів, які зазвичай використовують у виробництві подібних рідких лікарських засобів, для фільтрації досліджуваного розчину нами вивчалися такі тканинні фільтри: бязь, капронова сітка, і фільтрувальний папір марки «FILTRAK».

При виборі фільтру враховувалися як характеристики матеріалу фільтра, так і властивості розчину (спиртова суміш з леткими речовинами).

Визначення придатності фільтруючого матеріалу проводили наступним чином.

Тканинні фільтруючі матеріали і фільтрувальний папір «FILTRAK» поміщали окремо кожний в воронку Бюхнера діаметром 100 мм. Розчин пропускали крізь фільтруючі матеріали під вакуумом зі швидкістю потоку 5 мл/хв. Збирали фракції фільтрованого розчину через 20, 30, 40 хв.

По закінченні часу фільтрації відібрані проби розчину аналізували за наступними показниками: опис, відносна густина, рН, кількісний вміст діючих речовин, а також відсутність грубих механічних включень.

Фільтруючий матеріал вважався придатним, якщо показники 3 паралельних випробувань збігалися з показниками контрольного зразка розчину.

Вибір первинного пакування

В якості первинного пакування протигрибкового спрею для зовнішнього застосування досліджувалися флакони місткістю 50 мл типу ФВ-50-18-01-ОС за ТУ У 26.1-00480810-004:2011 зі скла марки ОС для лікарських засобів.

Для підтвердження експлуатаційної придатності пакування проводили такі випробування:

- перевірка пакування на герметичність
- перевірка механічного клапана
- визначення відсотка виходу вмісту пакування

згідно методикам, наведеним нижче.

Методика 1. Перевірка пакування на герметичність.

На флакон з розчином нагвинчують розпилювач. Знімають насадку для розпилювання, залишаючи клапан зі штоком на флаконі. Поміщають флакон у такому вигляді догори дном у стакан, дно якого вислано фільтрувальним папером, витримують протягом 5 хв; не має бути появи крапель препарату на фільтрувальному папері.

Методика 2. Перевірка механічного клапана.

На флакон з розчином нагвинчують розпилювач. Флакон струшують протягом 1 хвилини та проводять не більше 5 натискань на насадку до появи дисперсного струменя. Допускається при відсутності струменя повторити операцію ще раз. Подальша поява дисперсного струменя має відбуватися після першого натискання на насадку.

Виділення вмісту пакування має відбуватися тільки через отвір насадки в період натискання. Витік препарату з інших місць не допускається.

Результати випробувань первинного пакування спрею в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

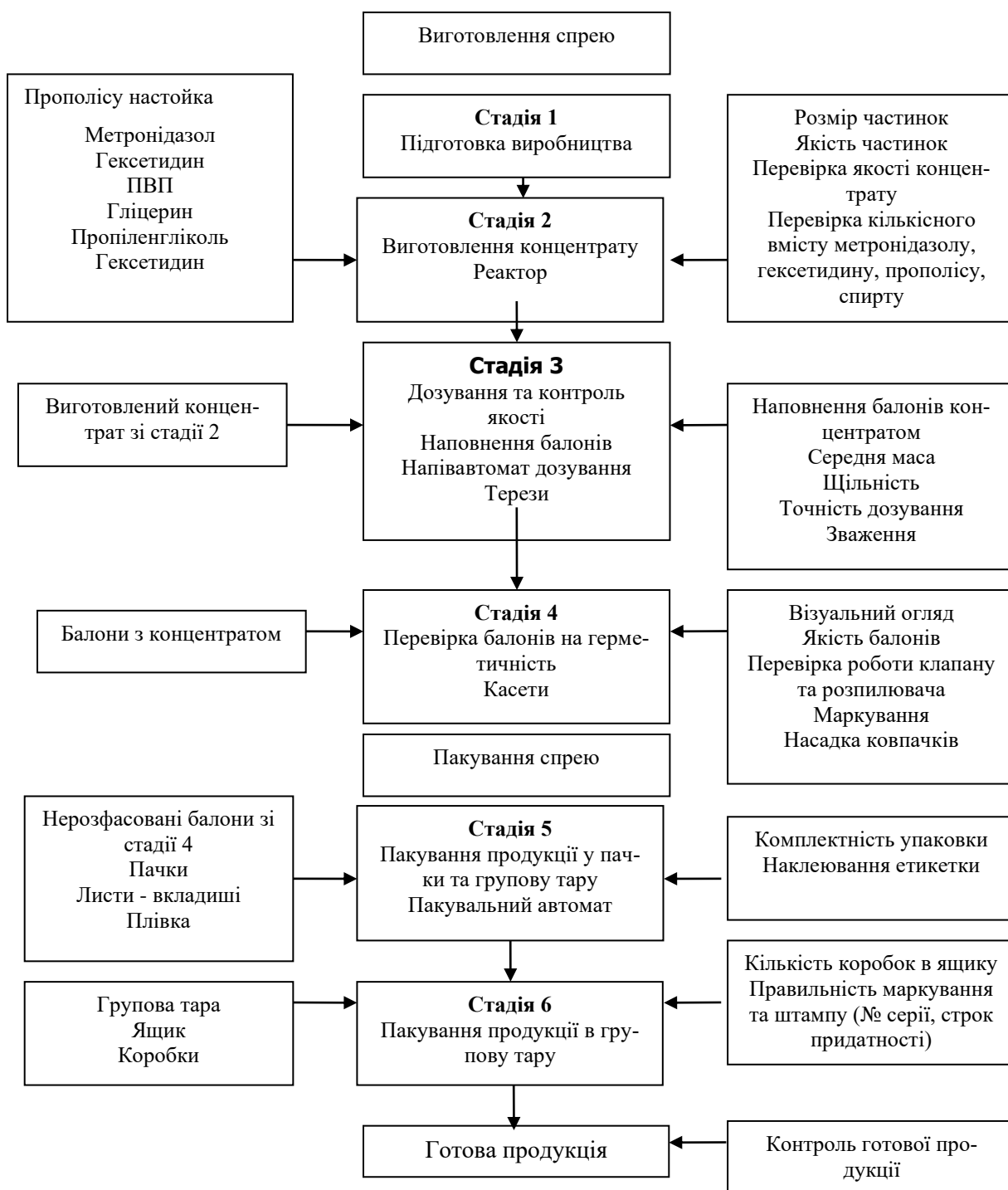
Випробування первинного пакування

<i>Випробування</i>	<i>Допустимі межі</i>	<i>Метод контролю</i>	<i>Результат випробування</i>		
			<i>/№ зразка флакону</i>		
			<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Перевірка упаковки на герметичність	Не має бути появи крапель препарату на фільтрувальному папері	Методика № 1	Витримує вимоги	Витримує вимоги	Витримує вимоги
Перевірка механічного клапана	Не більше 5 натискань на насадку до появи дисперсного струменя. Подальша поява дисперсного струменя має відбуватися після першого натискання на насадку. Витік препарату при закритому клапані не допускається.	Методика № 2	Витримує вимоги	Витримує вимоги	Витримує вимоги

Результати випробувань підтвердили придатність дослідженого пакування за експлуатаційними якостями.

Технологічна схема виготовлення спрею наведена на рис. 3.3.

Рис. 3.3 Технологічна блок-схема



ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. За результатами мікробіологічних досліджень встановлено оптимальну концентрацію настойки прополісу 60 г та гексетидину 0,2 г щодо найбільш поширених збудників гнійно-запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.
2. Обґрунтовано введення загусників і гідрофільних розчинників до складу спрею для поліпшення фармакологічних і споживчих властивостей.
3. Розроблено склад і технологію спрею. Розроблено технологічну схему виробництва спрею.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз літературних джерел і узагальнення даних щодо запальних захворювань порожнини рота і визначені позитивні аспекти застосування спреїв для лікування даної групи захворювань.

2. За результатами мікробіологічних досліджень встановлено оптимальну концентрацію настойки прополісу та гексетидину, яка при спільному використанні показала антимікробний ефект щодо найбільш поширених збудників гнійно-запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

3. Обґрунтовано введення загусників і гідрофільних розчинників до складу спрею для поліпшення фармакологічних і споживчих властивостей. Експериментально встановлено, що полівінілпіролідон в концентрації 1,0% і суміш гліцерину та пропіленгліколю мають гарні показники.

4. Розроблено склад і технологію спрею. Складено технологічну схему виробництва спрею.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ніколішина Е.В. Особливості перебігу ауто інфекційних стоматитів при мікст-інфекції / Е.В. Ніколішина, А.В. Марченко, Н.М. Іленко. Вісник проблем біології і медицини. 2015. Вип. 3, том 1 (122). С. 374-376.
2. Іленко N.M. OsoblivostI kliniki i likuvannya kandidozu SOPR / N.M. Іленко, E.V. Nikolishina, M.E. Prihodko. Ukrayinskiy stom atologichniy almanah. 2015. № 5. S. 12-13.
3. Loban G.A. Normalna mikroflora porozhnini rota / G.A. Loban, VI. Fedorchenko. Ukrayinskiy stom atologichniy almanah. 2013. S . 31-35.
4. Marchenko A.V. Kombinovana terapiya kandidozu slizovoyi obolonki porozhnini rota. A.V. Marchenko, E.V. Nikolishina, N.M. Іленко. Svit m editsini ta biologiyi. - 2013. - № 2 (38). - S. 144-146.
5. Metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis* display increased susceptibility to oxygen / D. Rasoloson, E. Tomkov, R. Cammack [et al.] // *Parasitology*. 2001. V. 123. P. 45 – 56.
6. Freeman C. D. Metronidazole. A therapeutic review and update / C.D. Freeman, N.E. Klutman, K.C. Lamp // *Drugs*. 1997. № 54(5). С. 679–708.
7. Mechanisms of in vitro development of resistance to metronidazole in *Trichomonas vaginalis* / D. Rasoloson, S. Vanacova, E. Tomkova [et al.] // *Microbiology*. 2002. V. 148. P. 2467 – 2477.
8. Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом / І. О. Власенко, Дуллах Арам, Л. Л. Давтян // *Фармацевтичний журнал*. – 2013. – № 6. – С. 15–20. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2013_6_3.
9. Burkhart CG, Burkhart CN, Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. *Br J Dermatol* 2006; 154: 341–3.

10. Інструкція спреї «Тербіноорм». URL: <https://compendium.com.ua/dec/264288/> (дата звернення 21.10.23).
11. Давтян Л.Л. Біофармацевтичні аспекти лікарської плівки «Трикален» // Фармацевтичний журнал, 2013. № 6. С. 67 - 72.
12. Давтян Л.Л. Розробка технології стоматологічних пародонтальних плівок для лікування хворих з запалювальними хворобами пародонту // В кн.. «Теорія і практика створення лікарських препаратів» - Харків: «Основа», 2005. С. 88-92.
13. Nesterova I., Khalturina EO. (2018) Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency. RUDN Journal of Medicine. 2018;22(2):226-34. doi:10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234
14. Markelova EV, Knysh SV, Nevezhkina TA, Baibarina EV. (2018) Alphaherpesviruses: the modern look at the viral structure. Pacific Medical Journal. 2018;(4):5-9.
15. Chernykh VP, editor. Pharmaceutical encyclopedia. 2nd ed. K.: Morion; 2010.
16. State register of medicines. Electronic data. <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument/>
17. Kienko L, Hrytsenko V, Iakovlieva L, Bobrytska L. (2020) Marketing analysis of the assortment of drugs for the treatment of herpes viral diseases at the pharmaceutical market of Ukraine. EUREKA: Health Sciences. 2020;3(27):70–6.
18. Chueshov VI, Gladukh OV, Saiko IV, Lyapunova OA, Ruban OA, Krutskikh TV. (2014) Technology of drugs for industrial production: textbook. for stud. higher textbook manager NUPh. Vinnytsya,,: New Book; 2014.
19. Compendium. Medicines. <http://compendium.com.ua/>
20. Marcucci MC, Ferreres F, Garcia-Viguera C, Bankova VS, de Castro SL, Dantas AP, et al. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. J Ethnopharmacol. 2001;74:105–12.

21. Majiene D, Macioniene I, Kursvietiene L, Bernatoniene J, Davalgiene J, Lazauskas R, et al. The effect of propolis on microbial vitality and oxygen consumption. *J Med Plants Res.* 2010;4:953–8.
22. Nagai T, Inoue R, Inoue H, Suzuki N. Preparation and antioxidant properties of water extract of propolis. *Food Chem.* 2003;80:29–33.
23. Нагорний В.В. Головкін В.О. Кечин І.Л. Букальні платівкові лікарські форми // *Фармац. Журн.* 2014. № 6. С 92-95.
24. Плівки як лікарська форма. Коритнюк Р.С, Давтян. Л.Л., Коритнюк О.Я, Дзюбан Н.Ф., Бирюкова СВ., Лук'янчук Л.І. // *Лікі України.* 2000. № 1. С. 4-7.
25. Kumazawa S, Hamasak T, Nakayama T. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chem.* 2004;84:329–39.
26. Актуальність створення в Україні лікарських препаратів із продуктів бджільництва (апітерапія) / О. І. Тихонов, Л. В. Коношевич, Б. Т. Кудрик, С. Г. Бобро // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2014. Кн. 3, вип. 23. С. 434–439.
27. Нестеренко Д. О. Біологічно активні сполуки прополісу – перспективне джерело для створення комбінованого лікарського препарату протигрибкової дії / Нестеренко Д. О., Бобрицька Л. О., Шпичак О. С.* // *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції (м. Харків, 14-15 листопада 2019 р.) - Х. : Вид-во НФаУ, 2019. – С. 131-134.*
28. Carvalho AA, Finger D, Machado CS, Schmidt EM, Costa PM, Alves APNN, et al. *In vivo* antitumoral activity and composition of an oil extract of Brazilian propolis. *Food Chem.* 2011;126:1239–45.
29. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / [Перцев І. М.,

Дмитрієвський Д. І., Гудзенко О. П. та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

30. Mavri A, Abramovic H, Polak T, Bertoncej J, Jamnik P, Smole Mozina S, et al. Chemical properties and antioxidant and antimicrobial activities of Slovenian propolis. *Chem Biodivers.* 2012;9(8):1545–58.

ДОДАТКИ

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра заводської технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
заводської технології
ліків

Олена РУБАН
«22» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Ірини КУЧЕРЯВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу та технології спрею для лікування стоматитів»
керівник кваліфікаційної роботи: Лариса БОБРИЦЬКА, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: метронідазол, гексетидин, настойка прополісу, допоміжні речовини
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 3, рисунків –3.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
I розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2023 р.	вересень 2023 р.
II розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2023 р.	жовтень 2023 р.
III розділ	Лариса БОБРИЦЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2023 р.	листопад 2023 р.

7. Дата видачі завдання: «22» вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Характеристика лікарських засобів для лікування запальних захворювань порожнини рота. Проведення аналізу асортименту лікарських засобів для лікування стоматитів, представлених на фармацевтичному ринку України. Перспектива створення комбінованих препаратів. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2023 р.	виконано
2.	Визначення та характеристика основних діючих речовин та допоміжних речовин. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2023 р.	виконано
3.	Розробка складу, технології спрею з метронідазолом, гексетидином і настоякою прополісу. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Ірина КУЧЕРЯВА

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Лариса БОБРИЦЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету
від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Кучерява Ірина Володимирівна	Розробка складу та технології спрею для лікування стоматитів	Development of the composition and technology of a spray for the treatment of stomatitis	проф. Бобрицька Л. О.	доц. Січкара А. А.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко



ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти

№ 123054 від «13» грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Кучерявої Ірини Володимирівни, 5 курсу, 1б групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології спрею для лікування стоматитів / Development of the composition and technology of a spray for the treatment of stomatitis», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

31%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Ірини КУЧЕРЯВОЇ

на тему: «Розробка складу та технології спрею для лікування стоматитів».

Актуальність теми. Останнім часом набули широкого поширення у світовій фармацевтичній практиці спреї, які використовують при терапії багатьох запальних процесів порожнини рота і верхніх дихальних шляхів.

Маркетингові дослідження сучасного фармацевтичного ринку щодо стоматологічних препаратів показали широку популярність застосування лікарських препаратів «Метродент», «Метрогіл Дента» і «Метродент плюс» виробництва Індії за ліцензією США. До складу даних лікарських засобів в якості діючої речовини входить метронідазолу бензоат в кількості 1% в перерахунку на метронідазол. Основним недоліком даних лікарських засобів є односпрямованість фармакологічної дії пов'язана з використанням монопрепарату в їх складі, тобто метронідазолу. Наступний недолік пов'язаний з лікарською формою - гель, який незручний в застосуванні, повільно вивільняє діючі речовини і схильний до розшарування під впливом лікарських речовин.

При лікуванні захворювань слизової оболонки порожнини рота застосовуються препарати, що мають виражену антимікробну і протизапальну дію. Але при тривалому їх використанні спостерігається побічна дія різного походження. Тому актуальним є пошук нових комбінованих препаратів.

Науково доведено, що комбінація антимікробних засобів з біологічно активними речовинами, зокрема прополісом, є більш ефективною в

порівнянні з їх індивідуальним застосуванням і сприяє збільшенню їх ант-мікробної дії.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо перспективи створення препаратів для лікування захворювань порожнини рота. Теоретично та експериментально обґрунтована фармацевтична розробка у вигляді комбінованого спрею для лікування захворювань порожнини рота. Теоретично та експериментально обґрунтований склад та технологія спрею для лікування стоматитів.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота Ірини КУЧЕРЯВОЇ відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Лариса БОБРИЦЬКА

«07» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація**

Ірини КУЧЕРЯВОЇ

на тему: «Розробка складу та технології спрею для лікування стоматитів».

Актуальність теми. Захворювання порожнини рота на сьогодні становить значну медико-соціальну проблему: захворювання вражає населення усіх країн та поширюється на усі соціальні верстви та вікові групи.

Стоматит є поширеним захворюванням порожнини рота, яке може впливати на якість життя та здоров'я пацієнтів різного віку. Це запальне захворювання слизової оболонки характеризується виразками, язвами та іншими несприятливими симптомами. Лікування проводиться шляхом застосування місцевих засобів для зняття болю та запалення до протигрибкових або протівірусних препаратів.

Забезпечення економічної доступності основних груп лікарських засобів з доведеною ефективністю та якістю, що відповідають стандартам лікування є одним з найбільш важливих завдань фармації. В певній мірі це стосується комбінованих лікарських засобів, зокрема на основі метронідазолу, гексетидину та настойки прополісу.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення комбінованого лікарського засобу, зокрема на основі метронідазолу, гексетидину та настойки прополісу.

Пропозиції автора з теми дослідження. Технологія виробництва запропонованого препарату передбачає застосування метронідазолу, гексетидину та настойки прополісу для лікування захворювань порожнини рота, які будуть забезпечувати необхідну фармакологічну дію. Комплексне

використання різних методів із застосуванням комбінованих препаратів сприятиме покращенню стану та прискоренню процесу загоєння.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Ірини КУЧЕРЯВОЇ за результатами досліджень і об'ємом виконання може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

доц. Антоніна СІЧКАР

«15» грудня 2023 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 5

«20» грудня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., проф. Сліпченко Г.Д., проф. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О, ас. Пономаренко Т.О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1.Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм19(4,6з)-01б Ірину КУЧЕРЯВУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу та технології спрею для лікування стоматитів» (керівник: д.фарм.н., проф. Лариса БОБРИЦЬКА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., проф. Ковалевська І.В., проф. Сліпченко Г.Д.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм19(4,6з)-01б Ірини КУЧЕРЯВОЇ на тему: «Розробка складу та технології спрею для лікування стоматитів».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ

ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Ірина КУЧЕРЯВА до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Фармація
на тему: «Розробка складу та технології спрею для лікування стоматитів».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Ірина КУЧЕРЯВА в процесі роботи встановила доцільність створення препаратів для лікування захворювань порожнини рота. Автором було експериментально обґрунтовано склад лікарського препарату у вигляді спрею з метронідазолом, гексетидином та настоянкою прополісу. Здобувачка вищої освіти Ірина КУЧЕРЯВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Лариса БОБРИЦЬКА

« 07 » грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Ірина КУЧЕРЯВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри

заводської технології ліків

Олена РУБАН

«20» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«08» лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Марія ЗАРІЧКОВА /