

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**БЕЗЦЕННА ТЕТЯНА СЕРГІЇВНА**

УДК: 615.322:615.453:615.31

**РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СТОМАТОЛОГІЧНОГО  
ФІТОЗАСОБУ**

15.00.01 – технологія ліків,  
організація фармацевтичної справи та судова фармація

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2016

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 керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**ПІМНОВ ОЛЕКСАНДР ФОМИЧ**,  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків  
професор 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», м. Харків  
в. о. завідувача лабораторії технології готових  
лікарських засобів;

доктор фармацевтичних наук, професор  
**КОРИТНЮК РАЇСА СЕРГІЇВНА**,  
Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика, м. Київ  
професор кафедри фармацевтичної технології і  
біофармації.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Запальні хвороби пародонта та слизової оболонки ротової порожнини зустрічаються у 85-95 % населення, зокрема у 60-80 % дітей, що свідчить про загальносоціальний аспект патології.

Актуальною на сьогодні є розробка ефективних та безпечних лікарських засобів (ЛЗ) для терапевтичної стоматології, зокрема на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС). Серед переваг рослинних ліків є: широкий спектр фармакологічної активності за рахунок поєднання у їх складі різних груп біологічно активних речовин (БАР), незначний ризик виникнення алергічних реакцій, м'яка дія.

Стоматологічні фітопрепарати на вітчизняному фармацевтичному ринку здебільшого монокомпонентні, тоді як комплексні представлені незначною кількістю. Проте фармакотерапія запальних стоматологічних захворювань базується на використанні ЛЗ, здатних впливати на основні ланки патогенезу, що можна досягти при застосуванні багатоконпонентних лікарських форм, зокрема зборів. Поєднання декількох видів ЛРС у складі яких створює передумови для розширення і посилення бажаного терапевтичного ефекту.

Перспективним лишається вітчизняне виробництво оригінальних ЛЗ у формі зборів, оскільки за умов наявності достатньої сировинної бази, нескладного технологічного процесу, легко відтворюваного на фармацевтичних підприємствах України, пацієнт має змогу одержати препарат за прийнятною вартістю. З метою забезпечення відповідної якості ЛЗ зі збереженням фізико-хімічних властивостей та терапевтичного ефекту при тривалому зберіганні необхідно здійснити низку досліджень. Насамперед, при фармацевтичній розробці збору – це встановлення перспективної ЛРС, її поєднань, оскільки варіація складових впливає на фармакологічну активність, а також визначення технології виготовлення фітозасобу та одержання водної витяжки з нього. Якість і терапевтичний ефект ЛЗ залежить від ряду фармацевтичних факторів: стандартності, розміру часток і концентрації рослинної сировини; температури; часу нагрівання, перемішування та інших питань, які необхідно науково обґрунтувати і практично підтвердити.

Враховуючи вищезазначене, дослідження зі створення комплексного ЛЗ у формі збору для лікування запальних станів ротової порожнини у терапевтичній стоматології є своєчасним завданням фармації.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка і удосконалення складу та технології екстемпоральних лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0114U000947), «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації 0114U000945) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

**Мета і завдання дослідження.** Метою наших досліджень є теоретичне й експериментальне обґрунтування і розробка складу, технології та методик контролю якості нового ЛЗ у формі збору для лікування запальних захворювань пародонта (ЗЗП) та слизової оболонки порожнини рота (СОПР).

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз та узагальнити дані літературних джерел щодо етіології, патогенезу та сучасних підходів до фармакотерапії стоматологічних захворювань;
- дослідити асортимент зареєстрованих на фармацевтичному ринку України ЛЗ, що застосовуються у терапії запальних захворювань у стоматології, для визначення місця нових комплексних препаратів рослинного походження;
- проаналізувати прописи зборів народної та офіційної медицини, оцінити перспективні види ЛРС для використання як складових збору;
- теоретично та експериментально обґрунтувати вміст компонентів рослинного засобу у формі збору;
- дослідити фармакотехнологічні властивості ЛРС-компонентів та розробленого фітозасобу;
- обґрунтувати раціональну технологію виготовлення збору;
- визначити основні показники якості розробленого збору, умови зберігання і термін придатності;
- розробити проект методів контролю якості (МКЯ) на рослинний засіб;
- дослідити спектр фармакологічної активності та гостру токсичність нового фітозасобу;
- розробити технологічну інструкцію та проект технологічного регламенту на новий рослинний препарат.

**Об'єкт дослідження:** ЛРС (звіробою трава, липи квітки, материнки трава, м'яти листя, нагідок квітки, ромашки квітки, чебрецю трава, шавлії листя) та настої з неї, настойка софори японської (НСЯ), модельні склади зборів та настої з них, збір «Дента-Фіт» та водні витяжки з нього; прописи зборів народної медицини.

**Предмет дослідження:** розробка теоретично та експериментально обґрунтованого складу і технології комплексного фітозасобу у формі збору для використання у терапії ЗЗП і СОПР; вивчення його фармакотехнологічних та біологічних властивостей; розробка проекту МКЯ та обґрунтування критеріїв стабільності препарату; розробка технологічної інструкції та апробація її в умовах аптек, розробка проекту технологічного регламенту.

**Методи дослідження.** Виконання поставлених у роботі завдань ґрунтувалося на застосуванні таких методів досліджень: загальнонаукові (аналіз, моделювання, узагальнення), органолептичні, фармакотехнологічні (вибір раціонального розміру часток ЛРС у зборі та режимів отримання водних витяжок зі збору), мікробіологічні (дослідження антимікробної та антифунгальної активності настоїв ЛРС та модельних складів методом дифузії в агар у модифікації «колодязів» для визначення складових та їх вмісту у фітозасобі, мікробіологічна чистота), біологічні (вивчення спектра фармакологічної активності та гострої токсичності розробленого фітозасобу), фізико-хімічні (тонкошарова хроматографія та спектрофотометрія при визначенні показників якості збору), математичні (планування експерименту, статистична обробка отриманих результатів).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше теоретично та за результатами мікробіологічних, фармакотехнологічних досліджень обґрунтовано

склад і технологію нового комплексного ЛЗ з антимікробною, протизапальною, гемостатичною, пародонтопротекторною активністю для терапії запальних захворювань у стоматології.

На прикладі створення збору для стоматології окреслено підходи до пошуку рослинних складових при розробці комплексних фітозасобів.

Вивчено вплив НСЯ на рівень мікробіологічної активності фітозасобу.

Запропоновано та опрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин, що внесено до проекту МКЯ. Визначено оптимальні умови та стабільність рослинного препарату в процесі зберігання.

Встановлено антибактеріальну, антифунгальну, протизапальну, пародонтопротекторну, помірну гемостатичну активність та безпечність препарату.

За одержаними результатами досліджень отримано 2 патенти України на корисну модель (№ 66281 «Рослинний лікарський збір «Дента-Фіт» з протизапальною та антимікробною дією» від 26.12.2011р., бюл. № 24 та № 96859 «Застосування рослинного збору «Дента-Фіт» для лікування запальних захворювань пародонта» від 25.02.2015 р., бюл. № 4).

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено та запропоновано для практичної медицини новий ЛЗ у вигляді збору для застосування у комплексній терапії ЗЗП і СОПР.

За результатами проведених досліджень видано 3 інформаційні листи «Використання лікарської рослинної сировини при розробці складів зборів із протимікробними властивостями (№ 49-2013), що запроваджено у роботу КП ОЗ ЦРА № 63 м. Куп'янська і аптеки № 1 ТДВ «Рівнефармація» м. Рівного (акти впровадження від 21.02.2013 р. та 13.03.2013 р. відповідно); «Технологія виготовлення збору в умовах аптек» (№ 316-2014), що запроваджено у роботу КП ОЗ ЦРА № 63 м. Куп'янська (акт впровадження від 16.04.2015 р.); «Ідентифікація біологічно активних речовин у зборі «Дента-Фіт» в умовах аптек» (№ 68-2015).

Розроблено технологічну інструкцію на виготовлення лікарського рослинного збору «Дента-Фіт» в умовах аптек, яку запроваджено у роботу МЛА № 206 КП «ЛІКИ УКРАЇНИ» м. Чернігова та аптеки № 1 ТДВ «Рівнефармація» м. Рівного (акти запровадження від 31.05.2012 р. та 27.02.2013 р. відповідно); проект МКЯ на рослинний збір «Дента-Фіт» та проект технологічного промислового регламенту, які були апробовані в умовах виробництва ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків.

Фрагменти роботи запроваджено у навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 20.09.2011 р.), кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 16.05.2012 р.), курсу технології ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 07.06.2012 р.), кафедри технології лікарських засобів Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 17.09.2012 р.), кафедри фармакогнозії, технології ліків та медичної ботаніки Донецького національного медичного університету імені М. Горького (акт впровадження від 10.10.2012 р.), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 23.01.2013 р.).

**Особистий внесок здобувача.** У проведених комплексних дослідженнях за участю співавторів публікацій здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук; узагальнено та проаналізовано дані щодо стану вітчизняного ринку ЛЗ для стоматології та визначено обмеженість асортименту багатокомпонентних засобів рослинного походження; окреслено підходи до вибору ЛРС-складових комплексних фітозасобів; теоретично та експериментально обґрунтовано склад лікарського збору; на основі фармакотехнологічних досліджень розроблено технологію виготовлення фітопрепарату та водних витяжок з нього; проведено фізико-хімічні дослідження з визначення якості нового збору, вивчено його стабільність у процесі зберігання; взято участь у проведенні біологічних досліджень; узагальнено, систематизовано, статистично оброблено отримані результати експериментальних досліджень.

Персональний внесок в опублікованих спільно зі співавторами (О. Ф. Піміновим, Л. І. Шульгою, І. О. Журавель, Т. П. Осолодченко, С. М. Ролік, В. А. Якущенко, О. В. Файзулліним, О. В. Лукієнко, С. В. Гриценком, С. М. Губарь, Л. А. Ковпак) наукових працях наведено за текстом дисертації та в авторефераті у списку фахових публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи було викладено та обговорено на: 75-ой итоговой студенческой научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию со дня рождения академика 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); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (Луганськ, 2012); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій 125-річчю Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» «Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями» (Харків, 2012); I Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Світова медицина : сучасні тенденції та фактори розвитку» (Львів, 2015); Всеросійській науковій конференції студентів і молодих спеціалістів «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2015); дистанційній науково-практичній конференції студентів і молодих учених «Инновации в медицине и фармации – 2015» (Мінськ, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 81-річчю Курського державного медичного університету і 50-річчю фармацевтичного факультету «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курськ, 2016); I науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблемы, достижения, перспективы развития» (Харків, 2016); X Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальные проблемы современной науки в 21 веке» (Махачкала, 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 27 праць: 12 статей, зокрема 8 у вітчизняних фахових наукових виданнях, 2 у закордонних виданнях, які входять до наукометричних баз, та 2 в інших виданнях, 10 тез доповідей, 3 інформаційні листи, отримано 2 патенти на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 174 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку із 203 використаних літературних джерел, з яких 68 іноземних, та додатків. Робота проілюстрована 33 таблицями та 26 рисунками. Обсяг основного тексту – 138 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** визначено актуальність теми, сформульовано мету і завдання дослідження, означено об'єкти, предмет та методи дослідження, наукову новизну, практичну цінність одержаних результатів роботи та відображено особистий внесок здобувача.

У **першому розділі** узагальнено дані літературних джерел щодо етіології, патогенезу та сучасних підходів до фармакотерапії стоматологічних захворювань; проаналізовано групу зареєстрованих стоматологічних ЛЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку; досліджено джерела народної та офіційної медицини щодо прописів зборів для лікування запальних стоматологічних хвороб, оцінено перспективи використання ЛРС як складових фітозасобу.

Серед зареєстрованих на фармацевтичному ринку України виділено 88 препаратів для стоматології (АТС-група А01 А), більшість з яких (64,77 %) вітчизняного виробництва. Імпорتنі ліки представлені 12 країнами. У досліджуваній групі більшість препаратів природного походження, які виробляються переважно вітчизняними фармацевтичними підприємствами. За кількістю компонентів: понад 60 % вивчених ЛЗ належать до монопрепаратів, майже половина з яких репрезентована у вигляді фасованої ЛРС вітчизняних виробників, значно менше комплексних ліків. Встановлено, що багатокомпонентних фітозасобів взагалі дуже мало – 10,23 %.

Специфіка етіології, патофізіологічного механізму та симптоматичних проявів ЗЗП і СОПР вимагає тривалого застосування ефективних та безпечних ліків, до яких належать багатокомпонентні рослинні суміші – збори.

З метою визначення перспективних ЛРС-об'єктів було проаналізовано інформаційні джерела (довідники, енциклопедії, інтернет-ресурси) та узагальнено дані щодо використання зборів (як лікарської форми) при запальних стоматологічних хворобах. У результаті виділили 110 зборів ЛРС, у прописах яких зустрічається 122 види лікарських рослин, що належать до 48 родин. Встановили найбільш поширені родини складових досліджуваних зборів: Айстрові (Asteraceae) – налічує 20 видів рослин (16,39 %), Розові (Rosaceae) – 14 (11,48 %), Ясноткові (Lamiaceae) – 11 (9,02 %), Селерові (Apiaceae) – 8 (6,56 %). Меншою кількістю рослин однаковою мірою (по 4,92 %) представлені три родини: Вересові (Ericaceae), Бобові (Fabaceae), Гречкові (Polygonaceae).

Аналізуючи збори за видом сировини, відмітили, що у прописах найчастіше використано траву (30,15 %), майже вдвічі менше – листя (17,65 %). Підземні частини рослин зустрічаються значно рідше, ніж наземні: корені – 12,50 %, кореневища – 2,94 %, кореневища та корені – 1,47 %.

У **другому розділі** представлено загальну методологію досліджень, наведено характеристики використаних об'єктів, описано методи та методики, які використовували під час проведення досліджень.

У **третьому розділі** висвітлено результати теоретичних та експериментальних досліджень з розробки складу та раціональної технології комплексного рослинного засобу для стоматології у вигляді збору.

На етапі розробки складу нового фітозасобу особливу увагу приділяли обґрунтуванню ЛРС-інгредієнтів. Дослідивши прописи зборів, визначили, що їх компонентами були 122 види рослин, які ранжували за частотою застосування у зборах. За результатами проведеного аналізу відібрали 11 найбільш поширених рослин та визначили їх повторюваність, яку відображено на рис. 1.

Частка застосування, %

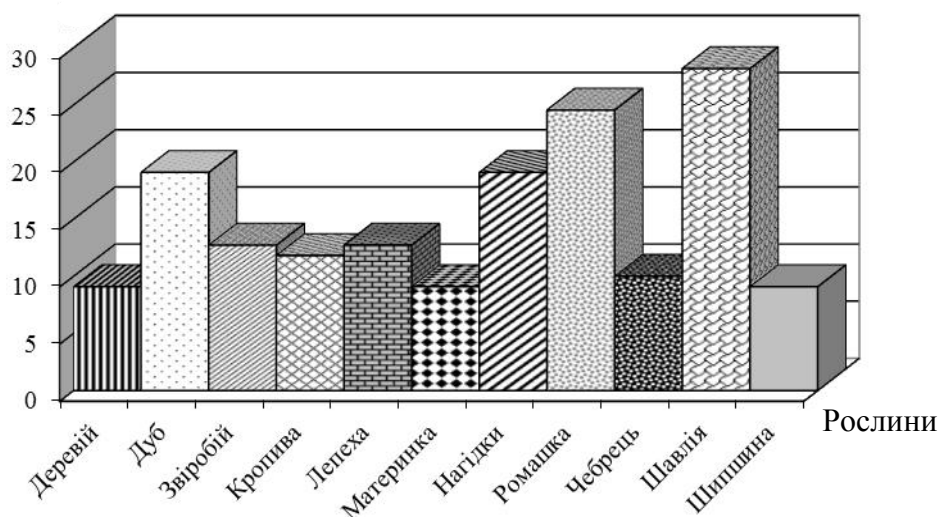


Рис. 1. Діаграма частоти використання рослин, що найчастіше застосовуються у складі зборів для лікування ЗЗП і СОПР

Перераховані на рис. 1 рослини за частотою повторюваності у зборах умовно розподілили на 3 групи. Першу групу склали об'єкти з повторюваністю понад 15 % (дуб звичайний, нагідки лікарські, ромашка лікарська, шавлія лікарська); другу – в межах 10-15 % (звіробій звичайний, лепеха звичайна, чебрець звичайний, кропива дводомна); третю – менше 10 % (материнка звичайна, деревій звичайний, шипшина звичайна). Маючи на меті обґрунтування переліку ЛРС у складі збору, доцільно було визначити, чи існують лікарські рослини, з якими відібрані рослинні компоненти поєднуються найбільш часто. Тому для окремих представників кожної групи були визначені та проаналізовані сталі поєднання з іншими рослинами у складі прописів, що схематично зображено на рис. 2. Згідно з проведеним аналізом, встановили, що для об'єктів групи 1 найбільш поширені поєднання лікарських рослин у межах групи, дещо рідше вони зустрічаються у комбінації з рослинами 2 та



3 груп. За наведеними схемами встановили також, що лікарські рослини 2 групи часто зустрічаються у композиціях із об'єктами 1 групи.

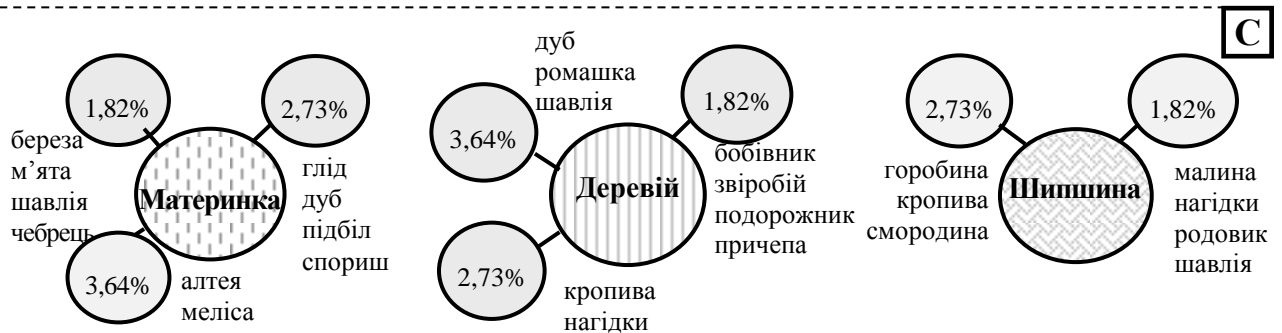
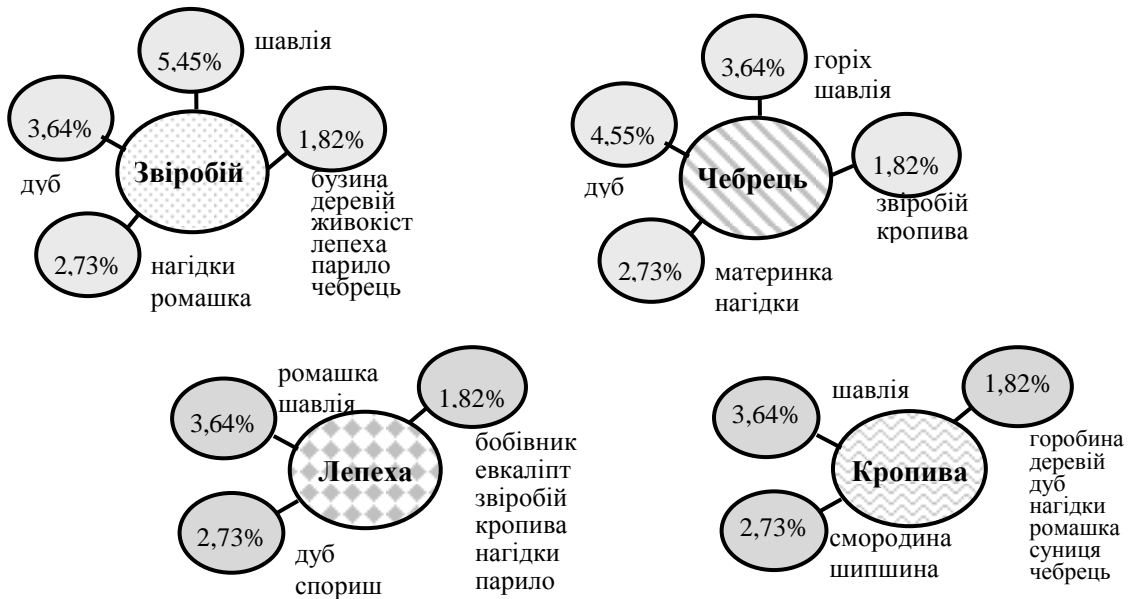
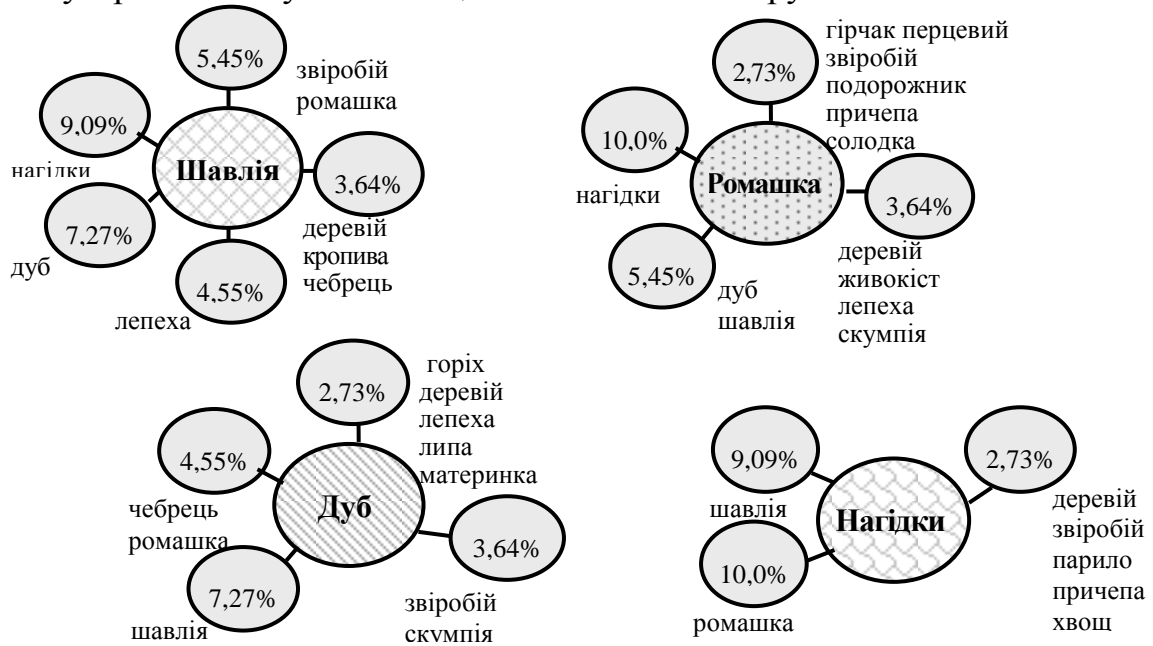


Рис. 2. Схеми частоти поєднання рослин 1 групи (А), 2 групи (В) та 3 групи (С) з іншими лікарськими рослинами у прописах зборів

За результатами аналізу кожної комбінації окремо відмітили лікарські рослини, які завдяки вмісту БАР можуть бути перспективними для включення до складу комплексних препаратів для лікування стоматологічних захворювань. Отже, для подальшого дослідження було відібрано таку ЛРС: звіробою трава, липи квітки, м'яти листя, нагідок квітки, ромашки квітки, шавлії листя, материнки трава, чебрецю трава.

Підходи до фармакотерапії ЗЗП і СОПР засновані на комплексному впливі лікарських засобів, що має виявлятися на усіх ланках розвитку запалення, провідним етіологічним фактором якого є порушення мікробного біоценозу і розвиток патогенної флори.

Дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності проводили для водних витяжок окремої ЛРС у лабораторії біохімії і біотехнології ДУ «ІМІ імені І. І. Мечникова НАМН України» під керівництвом канд. біол. наук Осолодченко Т. П. за методом дифузії в агар у модифікації «колодязів». Згідно з рекомендаціями ВООЗ для оцінки зазначеної активності препаратів використовували тест-штами *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885-653.

За результатами проведеного мікробіологічного скринінгу встановили, що рекомендовані тест-штами мікроорганізмів чутливі до дії настоїв досліджуваної ЛРС. Діаметри зон затримки їх росту коливалися в межах 10,83–18,00 мм. Вищий рівень протимікробної дії по відношенню до *S. aureus* (серед розглянутих об'єктів) виявлено у настоїв липи квіток ( $14,50 \pm 0,43$ ), м'яти листя ( $14,83 \pm 0,31$ ), звіробою трави ( $14,17 \pm 0,48$ ), дещо меншу – у настоїв шавлії листя ( $13,17 \pm 0,40$ ). Порівнюючи діаметри зон затримки росту тест-штаму *E. coli*, спостерігали найбільшу чутливість до настоїв м'яти листя ( $13,00 \pm 0,37$ ) та нагідок квіток ( $12,33 \pm 0,33$ ).

Антибактеріальна активність по відношенню до мікроорганізмів *P. aeruginosa* та *P. vulgaris* виявлена у незначній кількості настоїв сировини, а до *B. subtilis* – у зразків з нагідок квіток, м'яти листя, материнки трави.

Протигрибкову дію визначено у переважній більшості досліджуваних водних витяжок з ЛРС. Проте найбільш виражену антифунгальну активність спостерігали у настоїв чебрецю трави ( $15,17 \pm 0,31$ ), шавлії листя ( $13,00 \pm 0,37$ ), м'яти листя ( $12,50 \pm 0,34$ ).

Оскільки одними з поширених серед патогенних мікроорганізмів при ЗЗП і СОПР є *S. aureus* та *C. albicans*, то при виборі ЛРС для збору акцент зроблено, насамперед, на показники активності по відношенню до зазначених тест-штамів. За результатами дослідження відібрано 5 видів ЛРС для збору: шавлії листя, нагідок квітки, звіробою траву, липи квітки, м'яти листя, на основі яких склали 10 фітокомпозицій з різним вмістом ЛРС (табл. 1).

У складі першого збору всі компоненти містилися в однаковій кількості. Цей зразок збору обрали за основу. Склад інших зразків створювали шляхом виключення компонентів або зміни їх співвідношення.

Для обґрунтування кількісного вмісту компонентів, як і в попередньому вивченні, керувалися результатами мікробіологічних досліджень, результати яких наведено у табл. 2.

Склад модельних зразків зборів

ЛРС модельні зразки	Вміст компонентів у зразках (частини)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Звіробоею трава	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2
Липи квітки	1	–	1	1	1	2	1	2	2	2
М'яти листя	1	1	–	1	1	1	1	1	1	1
Нагідок квітки	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Шавлії листя	1	1	1	2	1	1	2	1	2	2

Таблиця 2

Результати антимікробної та антифунгальної активності настоїв модельних зборів

№ збору	Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм (n=6)				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
1	12,50±0,22	11,50±0,34	11,33±0,21	15,33±0,49	12,67±0,21
2	10,67±0,33*	–	–	11,50±0,34*	–
3	11,50±0,34	11,17±0,17	–	12,67±0,42*	10,83±0,40*
4	13,67±0,62	12,50±0,22	11,67±0,33	15,33±0,56	–
5	11,33±0,21*	11,50±0,34	–	11,83±0,31*	10,83±0,40*
6	12,83±0,40	12,33±0,21	–	14,50±0,50	–
7	12,50±0,22	12,17±0,31	10,67±0,33	15,00±0,26	–
8	13,83±0,17*	12,17±0,31	–	15,33±0,67	12,17±0,48
9	11,67±0,21*	11,33±0,21	–	11,83±0,40*	–
10	13,67±0,21*	12,17±0,17	–	15,50±0,76	–

Примітка: «–» – відсутність зон затримки росту тест-штаму; «\*» – відхилення вірогідне відносно збору №1,  $p \leq 0,05$ .

Встановили, що виключення зі складу сировини м'яти або липи призводило до зниження антимікробної та антифунгальної активності.

При збільшенні вмісту листя шавлії удвічі та однаковому вмісті інших складових збору № 4 відмічали тенденцію до посилення антибактеріальної дії, але не спостерігали антифунгальної активності.

Уведення двох частин звіробоею трави, тоді як інші компоненти містилися по одній частині (збір № 5), не приводило до збільшення активності зразків. Подвоєння кількості липи квіток порівняно з іншими складовими у зборі № 6 практично не впливало на спектр антимікробної дії.

При одночасному збільшенні вдвічі шавлії листя та звіробоею трави порівняно з іншою сировиною (збір № 7) значення антибактеріальної активності суттєво не змінювались. При уведенні подвійної кількості звіробоею трави і липи квіток (збір № 8) спостерігали збільшення антибактеріальної дії відносно *S. aureus* за наявності протигрибкової активності, яка залишалася практично на рівні відповідного впливу

настою першого збору. Збільшення кількості липи квіток і шавлії листя вдвічі (збір № 9) порівняно зі збором № 1 призводило до зменшення антимікробного впливу. При одночасному збільшенні кількості рослинної сировини (липи квіток, шавлії листя та звіробою трави) у 2 рази (збір № 10 порівняно зі збором № 1) відмічали зростання антимікробного впливу по відношенню до тест-штамів *S. aureus*, *E. coli* поряд з відсутністю антифунгальної дії. Отже, для подальшого вивчення відібрали зразки № 1, 4, 6, 8, 10.

З метою посилення протимікробної дії до складу відібраних модельних зборів раціонально уведення додаткового компонента – плодів софори японської, що у медичній практиці самостійно використовується як ЛЗ у вигляді ЛРС та настойки.

Нами було досліджено вплив НСЯ на мікробіологічні показники 5 відібраних складів зборів, які обприскували настойкою у кількості 10 % від загальної маси компонентів. За результатами скринінгу для 10 зразків настоїв зі зборів порівнювали значення діаметра зон затримки росту тест-штамів мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *C. albicans* (рис. 3).

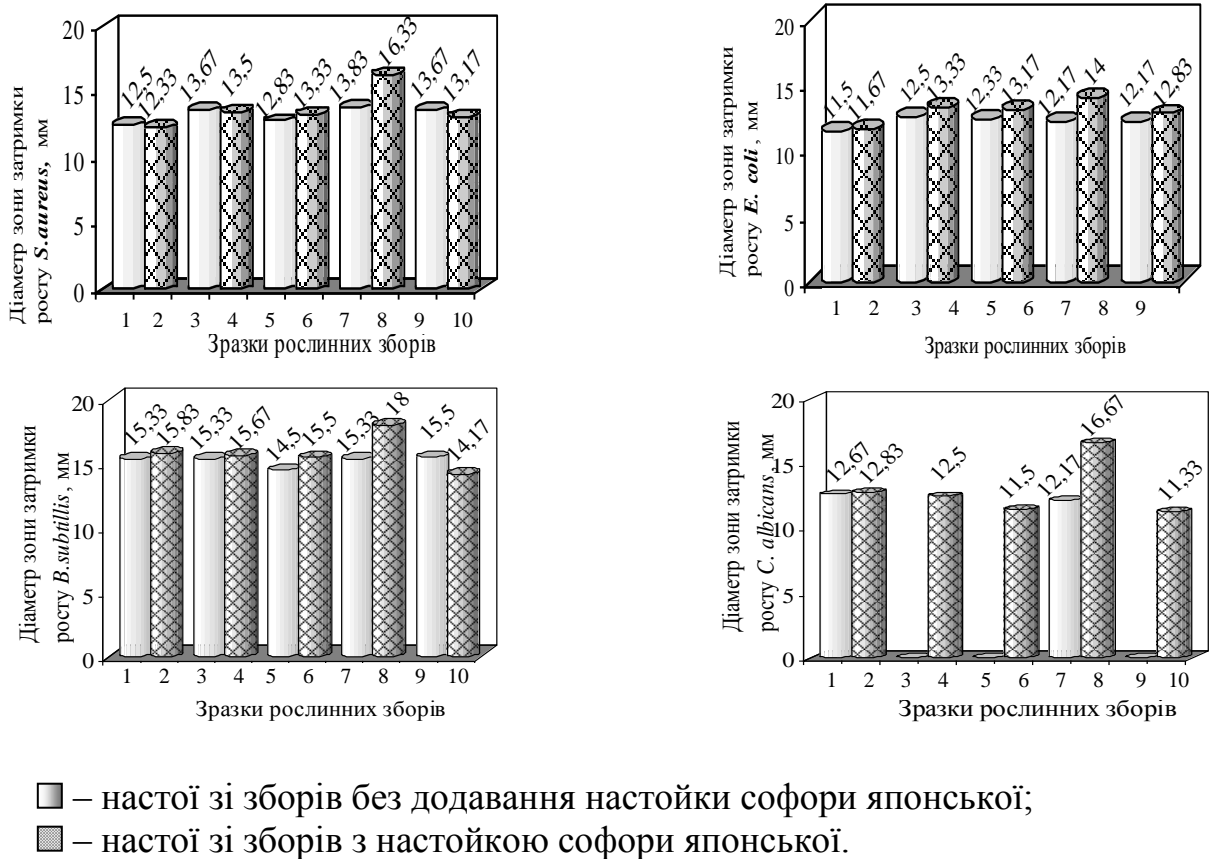


Рис. 3. Діаграми залежності антибактеріальної та антифунгальної дії настоїв фітокомпозицій від ЛРС-інгредієнтів збору та уведення НСЯ по відношенню до *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *C. albicans*

За отриманими гістограмами, визначили, що уведення НСЯ до складів модельних зборів сприяє збільшенню діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів, що обґрунтовує її уведення як компонента до складу збору. Встановили найбільш

виражену антимікробну та антифунгальну дію настою, який одержали зі зразка збору складу № 8.

Оскільки софора японська застосовується у медичній практиці й у формі ЛРС для одержання настоїв, то доцільно провести дослідження її впливу на антимікробну активність складу зразка № 8. Вивчення проведено для зразків настоїв збору № 8: збору ЛРС, збору із додаванням НСЯ та збору із додаванням плодів софори, по відношенню до тест-штамів *S. aureus* і *C. albicans*. За одержаними даними більші значення діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів встановили для зразків, до складу яких уводили НСЯ, що підтверджує доцільність додавання її до фітозасобу.

Наступним етапом роботи було проведення мікробіологічних досліджень для визначення кількісного вмісту НСЯ у зборі. Вивчали антибактеріальну та антифунгальну активність зразків композиції ЛРС (обраного складу № 8), обприсканої НСЯ у кількості 6-14 % від загальної маси компонентів, по відношенню до *S. aureus* та *C. albicans* (рис. 4).

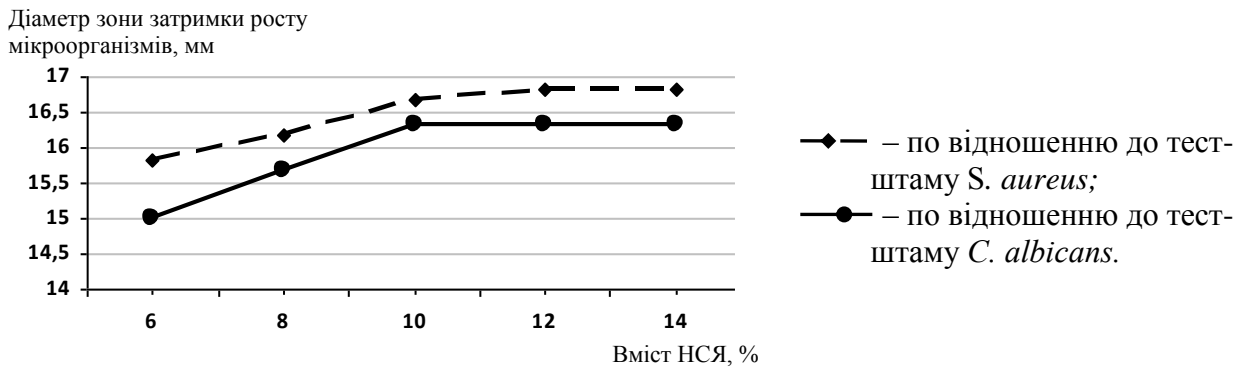


Рис. 4. Графік залежності рівня антибактеріальної та антифунгальної дії настоїв збору від вмісту НСЯ по відношенню до тест-культур

За результатами проведеного скринінгу визначили, що збільшення діаметра зон затримки росту вибраних тест-штамів мікроорганізмів відбувалося при збільшенні вмісту НСЯ у зборі від 6 до 10 %. Уведення НСЯ у кількості 12 % і більше (14 %) практично не впливало на антибактеріальну та антифунгальну активність зразків. Отже, встановлено, що вміст 10 % НСЯ у фітозасобі є достатнім і подальше його збільшення нераціонально.

Отже, обґрунтовано склад фітопрепарату під умовною назвою «Дента-Фіт», а саме (на 100,0 г):

Звіробой трава	28,50 г
Липи квітки	28,50 г
М'яти листя	14,25 г
Нагідок квітки	14,25 г
Шавлії листя	14,25 г
Настойка софори японської	до 100,00 г

Для кожного виду ЛРС у складі фітозасобу проводили визначення технологічних параметрів, що необхідно враховувати при розробці технології

виготовлення препарату та при виборі апаратурного оснащення малої механізації технологічного процесу його одержання в умовах аптек (табл. 3).

Таблиця 3

### Технологічні параметри ЛРС-компонентів збору «Дента-Фіт»

Параметри	Досліджувана ЛРС				
	звіробою трава	липи квітки	м'яти листя	нагідок квітки	шавлії листя
Вміст вологи, %	5,590±0,068	6,350±0,196	7,267±0,271	5,780±0,229	6,352±0,186
Питома маса, г/см <sup>3</sup>	1,473±0,015	1,560±0,035	1,625±0,410	1,380±0,021	1,521±0,021
Об'ємна маса, г/см <sup>3</sup>	0,724±0,020	0,551±0,021	0,570±0,022	0,629±0,014	0,476±0,012
Насипна маса, г/см <sup>3</sup>	0,231±0,002	0,177±0,013	0,162±0,009	0,114±0,007	0,134±0,005
Пористість	0,508	0,647	0,649	0,547	0,687
Порізність	0,681	0,679	0,716	0,819	0,718
Вільний об'єм шару	0,843	0,870	0,900	0,917	0,912

За одержаними даними, встановили, що втрата в масі при висушуванні для усіх досліджених об'єктів відповідає існуючим вимогам. Відсутність значної різниці показників питомої маси свідчила про можливість запобігання процесам розшарування ЛРС у фітокомпозиції під час їх виготовлення.

Також окремо визначили основні технологічні властивості нового збору «Дента-Фіт».

Так, втрата в масі при висушуванні для нового фітозасобу становила 7,59±0,36 %, питома маса – 1,597±0,030 г/см<sup>3</sup>, об'ємна маса – 0,653±0,026 г/см<sup>3</sup>, насипна маса – 0,171±0,010 г/см<sup>3</sup>, пористість – 0,591, порізність – 0,738, вільний об'єм шару – 0,893.

Важлива роль під час розробки технології лікарського збору відводиться обґрунтуванню раціональних умов одержання водних витяжок, які й використовуються у терапії захворювань. Процес отримання водної витяжки зі збору орієнтований на максимальний вихід БАР. Оскільки перехід БАР з клітин ЛРС відбувається за рахунок екстрагування, доцільним було вивчення впливу різних фармацевтичних факторів на вихід екстрактивних речовин або сухий залишок настоїв збору.

У межах дослідження розробили план експерименту з урахуванням трьох фармацевтичних факторів: ступеня подрібнення ЛРС (1-2, 2-3 та 3-4 мм), часу настоювання на водяній бані (від 2 до 28 хв, крок – 6,5 хв) та часу настоювання при кімнатній температурі (від 15 до 60 хв, крок – 15 хв).

За планом дослідження отримали 60 відмінних зразків настоїв, для яких визначали вміст сухого залишку, повторюючи дослідження тричі для кожного об'єкта. Залежність сухого залишку настоїв збору від часових режимів їх отримання окремо визначали для кожної фракції зразків, що графічно зображено на рис. 5.

Для зразків настоїв збору при ступені подрібнення ЛРС 1-2 мм спостерігали схожу залежність даних сухого залишку від часу настоювання при кімнатній температурі, окрім кривої залежності при нагріванні протягом 2 хв (рис. 5-А). При

цьому максимальні значення вимірюваного параметра виявляли при різному часі нагрівання у режимі охолодження 45 хв, що найбільш виражено для кривих с і d.

На рис. 5-В виявляли однотипність залежності значень сухого залишку від часу настоювання при кімнатній температурі для всіх побудованих кривих. Також відзначали збільшення досліджуваного показника при збільшенні інтервалу часу настоювання до 45 хв. Найбільші значення сухого залишку фіксували на кривих с і d.

При аналізі кривих на графіку, що описує залежність сухого залишку настою збору від режимів настоювання при діаметрі частинок 3-4 мм (рис. 5-С), відзначалися нижчі значення показників.

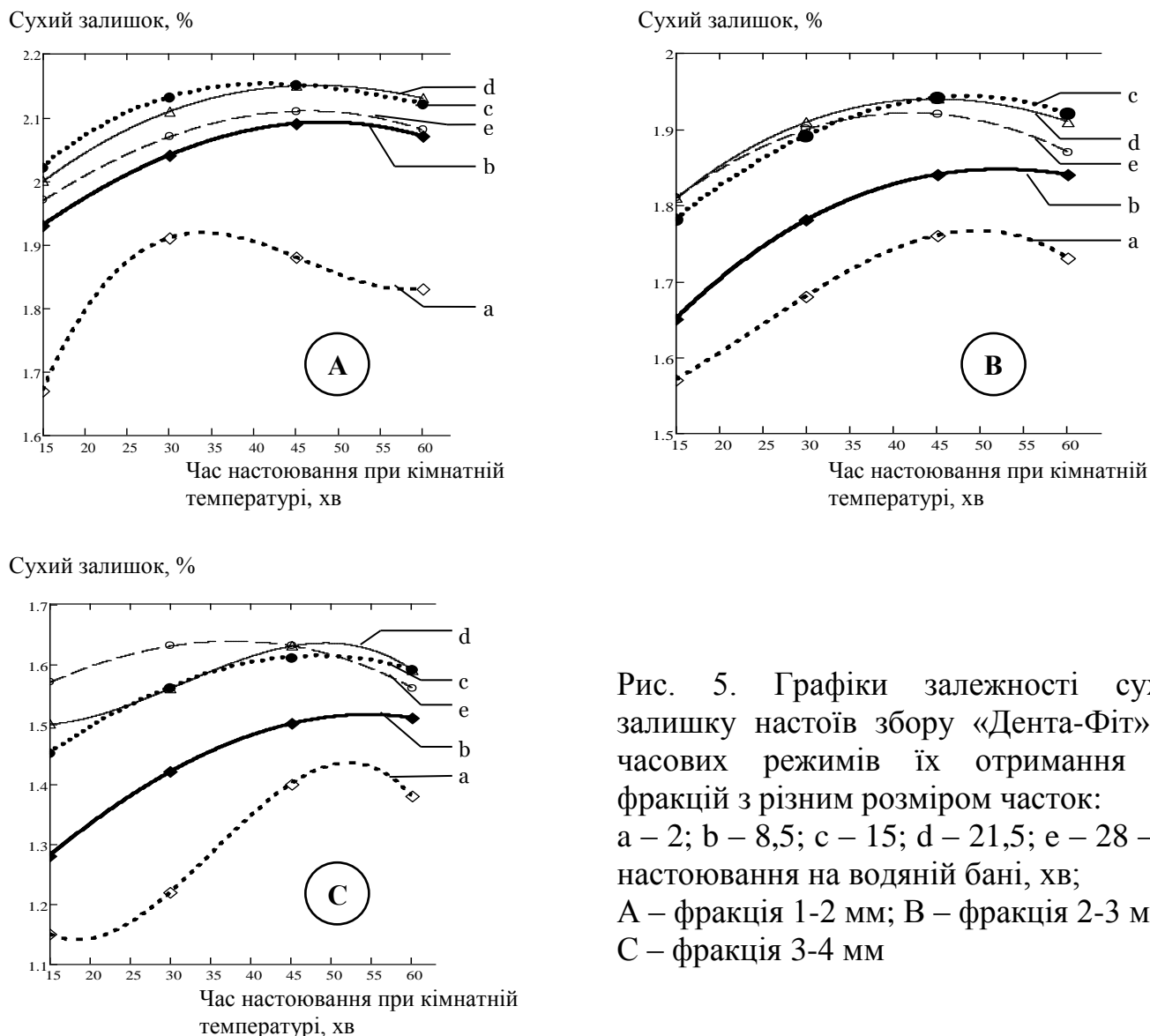


Рис. 5. Графіки залежності сухого залишку настоїв збору «Дента-Фіт» від часових режимів їх отримання для фракцій з різним розміром часток: а – 2; б – 8,5; с – 15; d – 21,5; e – 28 – час настоювання на водяній бані, хв; А – фракція 1-2 мм; В – фракція 2-3 мм; С – фракція 3-4 мм

За результатами вивчення впливу різних фармацевтичних факторів на отримання водної витяжки зі збору встановлені максимальні значення сухого залишку при ступенях подрібнення частинок ЛРС 1-2 мм, а також 2-3 мм, що дозволяє зробити акцент на об'єднанні двох інтервалів в основну фракцію з розміром частинок 1-3 мм. При визначенні режиму отримання настою фітокомпозиції експериментально підтверджена раціональність стандартного часу

приготування, що задовольняє чинні фармакопейні вимоги (15 хв настоювання на водяній бані і 45 хв охолодження).

Також було вивчено вплив фармацевтичних факторів на якість водної витяжки при розробці технології настою з лікарського збору «Дента-Фіт» при заливанні його окропом. Досліджуваний збір «Дента-Фіт» із розміром часток 1-3 мм заливали окропом у співвідношенні 1:10 з урахуванням коефіцієнта водопоглинання. Настоювали при кімнатній температурі від 5 до 30 хв із кроком 5 хв.

Через встановлені проміжки часу настої проціджували і згідно з методикою визначали сухий залишок в одержаних водних витяжках, повторюючи експеримент тричі для кожного зразка із статистичною обробкою отриманих значень. Результати цього дослідження наведено на рис. 6.

Сухий залишок, %

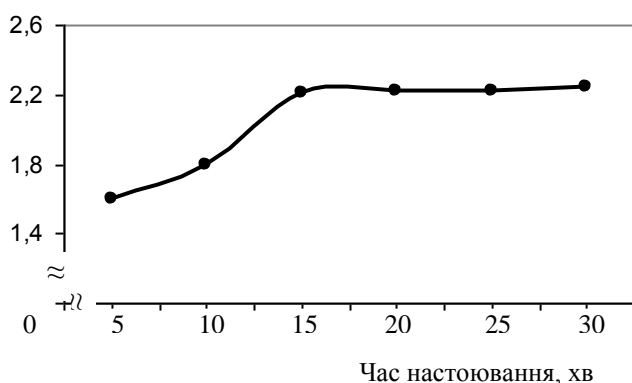


Рис. 6. Графік залежності сухого залишку водних витяжок збору «Дента-Фіт», отриманих при настоюванні окропом

Відмічали, що у часовому проміжку до 15 хв настоювання зразків збору вміст сухого залишку у водних витяжках зростає з достовірним відхиленням ( $P < 0,05$ ). А для зразків, отриманих у результаті більш тривалого настоювання, не виявлено значущих відмінностей показника. Встановлена доцільність одержання водної витяжки зі збору «Дента-Фіт» шляхом настоювання після додавання окропу протягом 15 хв.

Нами розроблено технологію виготовлення збору «Дента-Фіт» в умовах аптек, яка складається з послідовних стадій.

На етапі підготовки сировину після проведення вхідного контролю на відсутність сторонніх домішок складових збору, а саме звіробою трави, липи квіток, м'яти листя, нагідок квіток, шавлії листя, подрібнюють окремо за допомогою траворізки до розміру часток 2 мм та просіюють крізь сита з діаметрами отворів 3 та 1 мм, отримуючи фракцію часток ЛРС розміром 1-3 мм.

Подрібнені та просіяні компоненти відважують на вагах Мора у такій кількості (на 1000,0 г збору): звіробою трава – 285,0 г, липи квітки – 285,0 г, м'яти листя – 142,5 г, нагідок квітки – 142,5 г, шавлії листя – 142,5 г, і змішують у збірнику, додаючи спочатку ЛРС, прописану в меншій кількості. Суміш ЛРС-складових збору, яка знаходиться у збірнику, рівномірно обприскують за допомогою пульверизатора НСЯ (100,0 г, що відповідає 99,3 мл НСЯ). Отриманий збір висушують при кімнатній температурі протягом 50–60 хв або в сушильній шафі при температурі 30–40 °С протягом 30–40 хв і фасують у картонні пачки із внутрішнім пакетом по 100,0 г.



У четвертому розділі представлено результати якісного і кількісного аналізу діючих речовин рослинних компонентів збору, що закладено в основу розробки проекту МКЯ на ЛЗ. Дослідження проводили у Державній науково-дослідній лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ під керівництвом зав. лабораторії, канд. фарм. наук С. М. Губарь

Якість збору «Дента-Фіт» контролювали за різними показниками. Вивчали органолептичні та макроскопічні особливості фітопрепарату. За допомогою хімічних реакцій ототожнювали класи діючих речовин складових фітозасобу: встановили наявність полісахаридів, флавоноїдних речовин. Із урахуванням існуючих вимог Державної фармакопеї України щодо ідентифікації БАР ЛРС-складових для визначення діючих речовин збору використали метод тонкошарової хроматографії (ТШХ). Флавоноїдні речовини і гідроксикоричні кислоти (у складі нагідок квіток, звіробою трави, липи квіток) виявляли на ТШХ-пластинах за характерними флуоресціюючими зонами, які відмічали на рівні відповідних зон розчину стандартних зразків рутину, гіперозиду, кислоти хлорогенової та кислоти кофейної. Ефірні олії (містять м'яти перцевої листя та шавлії листя) ідентифікували за зонами, що проявилися на рівні зон розчину стандартних зразків ментолу та цинеолу.

Кількісний вміст флавоноїдів у зборі визначали методом УФ-спектрофотометрії у перерахунку на гіперозид при довжині хвилі 425 нм, використовуючи питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500. Результати проведеного спектрофотометричного визначення наведено на рис. 7.

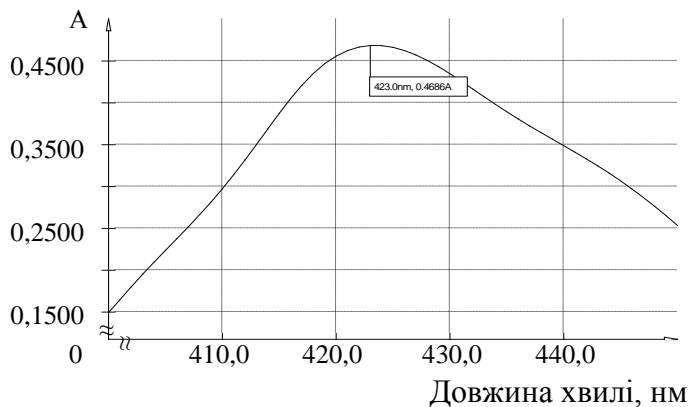


Рис. 7. Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину «Дента-Фіт»

За результатами проведеного дослідження встановили, що у діапазоні від 400 до 450 нм ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину збору «Дента-Фіт» має максимум, який відповідає максимуму поглинання гіперозиду. Отже, ця методика може бути застосована для кількісного аналізу розробленого збору. Кількісний вміст суми флавоноїдів у перерахунку на сухий препарат становив не менше 1,2%.

Кількісний аналіз ефірних олій у фітопрепараті проводили методом перегонки. За результатами дослідження фіксували вміст ефірних олій у зборі «Дента-Фіт» не менше 2 мл/кг.

У зборі також встановлено вміст насичених і ненасичених жирних кислот (ототожнено 12) та виявлено 19 мікро- і макроелементів.

Стабільність розробленого препарату визначали за даними проведеного вивчення для 3 серій збору, упакованих у картонні пачки з внутрішнім пакетом по 100,0 г, при різних термінах зберігання. Встановили, що за показниками якості збір є стабільним протягом 2 років при зберіганні у зазначеному пакуванні у сухому, захищеному від світла місці при температурі до 25 °С.

**П'ятий розділ** присвячений вивченню та обговоренню доклінічних досліджень, проведених на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом проф. Г. В. Зайченко, у лабораторії біохімії ДУ «Інститут стоматології АМН України» (м. Одеса) під керівництвом проф. А. П. Левицького

Протизапальний вплив збору «Дента-Фіт» вивчали у порівнянні з ЛЗ «Ортофен» та «Елекасол» на моделі гострого асептичного запалення, спричиненого ін'єкцією карагеніну. Гемостатичну дію розробленого фітопрепарату визначали за часом згортання крові дослідних тварин (метод Альтгаузена), використовуючи як референс-препарат настій дуба кори. Дослідження специфічної – пародонтопротекторної активності збору, яка залежить від значень активності низки біохімічних показників, проводили у порівнянні зі збором «Елекасол» шляхом моделювання пародонтиту у щурів. Гостру токсичність нового фітозасобу досліджували шляхом одноразового внутрішньошлункового уведення максимальної дози.

Комплексними фармакологічними дослідженнями встановили протизапальну, помірну кровоспинну дію, пародонтопротекторну активність розробленого збору «Дента-Фіт», що за вираженістю переважали відповідний вид активності рослинних референс-препаратів. Також визначили, що новий ЛЗ можна віднести до практично нетоксичних речовин (V клас токсичності,  $5000 < LD_{50} < 15000$  мг/кг).

## **ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

Теоретично і на підставі комплексу мікробіологічних, фармакотехнологічних досліджень науково обґрунтовано раціональний склад і розроблено технологію нового рослинного засобу у формі збору під умовною назвою «Дента-Фіт» для застосування у комплексному лікуванні ЗЗП та СОПР.

1. Проаналізовано дані наукових джерел стосовно етіології, патогенезу та сучасних підходів до фармакотерапії запальних стоматологічних захворювань. Вивчено асортимент зареєстрованих на фармацевтичному ринку України ЛЗ, що використовуються у стоматології, і встановлено обмеженість комплексних вітчизняних фітопрепаратів; обґрунтовано доцільність створення нового лікарського збору.

2. Окреслено підходи до пошуку перспективних ЛРС-об'єктів нових багатокомпонентних препаратів стоматологічної спрямованості, а саме систематизовано дані про компоненти прописів зборів народної медицини з визначенням найбільше вживаних лікарських рослин, їх частин, сталих поєднань для теоретичного обґрунтування можливих рослинних інгредієнтів.

3. Теоретично та експериментально обґрунтовано ЛРС-складові лікарського збору «Дента-Фіт», встановлено їх співвідношення, визначено збільшення антибактеріальної та антифунгальної активності збору при уведенні до

його складу НСЯ, що дозволило обґрунтувати рецептуру фітозасобу: м'яти листя – 14,25 г; нагідок квітки – 14,25 г; шавлії листя – 14,25 г; звіробою трава – 28,50 г; липи квітки – 28,50 г; НСЯ – до 100,00 г.

4. Проведено вивчення технологічних параметрів: визначено втрату в масі при висушуванні, питому, об'ємну та насипну маси, коефіцієнт набухання, розраховано пористість, порізність, вільний об'єм шару) відібраних видів ЛРС та збору «Дента-Фіт» на її основі.

5. На основі проведених фармакотехнологічних досліджень вивчено вплив ступеня подрібнення рослинної сировини та режимів настоювання на вміст сухого залишку у водних витяжках, отриманих зі збору. Обґрунтовано раціональну технологію приготування настоїв: настоювання на киплячій водянній бані протягом 15 хв та охолодження при кімнатній температурі протягом 45 хв. Також встановлено, що при заливанні збору «Дента-Фіт» окропом час приготування водної витяжки складає 15 хв.

6. Проведено вивчення з вибору методик якісного і кількісного визначення діючих речовин у складі збору для контролю якості лікарського засобу в процесі виготовлення та зберігання. Експериментально підтверджено стабільність та мікробіологічну чистоту препарату протягом 2 років при зберіганні у картонній пачці з внутрішнім пакетом у сухому, захищеному від світла місці при температурі до 25 °С. Досліджено вміст жирних кислот, макро- і мікроелементів у зборі.

7. Розроблено проекти МКЯ на новий збір та технологічного промислового регламенту, а також технологічну інструкцію на виготовлення збору «Дента-Фіт» в умовах аптек.

8. На основі мікробіологічних та фармакологічних досліджень встановлено, що розроблений збір виявляє антибактеріальну, антифунгальну, протизапальну, помірну гемостатичну та пародонтопротекторну активність, а також належить до практично нетоксичних речовин за результатами вивчень гострої токсичності.

9. Комплекс проведених досліджень дозволяє рекомендувати збір «Дента-Фіт» для застосування у комплексній терапії запальних стоматологічних захворювань.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Статті у фахових виданнях

1. Пімінов О. Ф. Дослідження протизапальної активності рослинного збору «Дента-Фіт» / О. Ф. Пімінов, Л. І. Шульга, Т. С. Безценна // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 47–49. (**Особистий внесок:** участь у плануванні та проведенні експерименту, обробці результатів та підготовці статті до друку).
2. 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:** участь у плануванні експерименту, аналізі та обробці одержаних даних за збором № 2).
3. 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, приготуванні експериментальних зразків водних витяжок, обробці результатів (таблиця 3) та написанні статті).
4. 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 імені П.Л. Шупика. – 2012. – Вип. 21, книга № 4. – С. 490–495. (**Особистий внесок:** участь у плануванні та проведенні експерименту, в узагальненні одержаних даних за компонентами збору № 2, написанні статті).
  5. 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 // Запорозький медичний журнал. – 2012. – № 5 (74). – С. 110–113. (**Особистий внесок:** пошук інформації та участь в аналізі даних дослідження, написанні статті).
  6. 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:** виготовлення експериментальних зразків збору № 2, участь в аналізі результатів та написанні статті).
  7. Пімінов О. Ф. Розробка складу стоматологічного збору «Дента-Фіт» / О. Ф. Пімінов, Т. С. Безценна, Л. І. Шульга // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 4 (29). – С. 101–104. (**Особистий внесок:** участь у плануванні дослідження, виготовлення дослідних зразків, участь в обробці даних та написанні статті).
  8. Piminov O. F. Current approaches to the multi-vector search of perspective plant objects for new medicines / O. F. Piminov, L. I. Shulga, T. S. Beztsenna // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 61–66. (**Особистий внесок:** участь у постановці завдань дослідження, пошуку та аналізі літературних даних, підготовка статті до друку).

#### Статті у закордонних виданнях

9. Пиминов А. Ф. Изучение влияния фармацевтических факторов на получение водного извлечения из лекарственного растительного сбора / А. Ф. Пиминов, Т. С. Безценная, Л. И. Шульга // Вестник фармации. – 2014. – № 1 (63). – С. 27–32. (**Особистий внесок:** участь у плануванні експерименту, виготовлення дослідних зразків та їх вивчення, участь в обговоренні отриманих даних, оформлення статті).
10. Пиминов А. Ф. Изучение специфической активности растительного сбора «Дента-Фит» / А. Ф. Пиминов, Т. С. Безценная, Л. И. Шульга // Интермедикал. – 2014. – № 3. – С. 121–126. (**Особистий внесок:** участь у плануванні експерименту, виготовлення зразків, підготовка статті).

#### Статті в інших виданнях

11. Безценная Т. С. К вопросу стандартизации комплексного фитосредства «Дента-Фит» / Т. С. Безценная, Л. И. Шульга, А. Ф. Пиминов // Инновации в

медицине и фармации – 2015 : материалы дистанционной науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, г. Минск, сент.-окт. 2015 г. – Минск : БГМУ, 2015. – С. 787–790. (**Особистий внесок:** постановка завдання дослідження, обробка літературних даних, виготовлення експериментальних зразків, аналіз одержаних результатів, оформлення статті до друку).

12. Безценная Т. С. Экспериментальное обоснование применимости нового растительного сбора в стоматологической практике / Т. С. Безценная, Л. И. Шульга, А. Ф. Пиминов // Университетская наука: взгляд в будущее : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета, г. Курск, 4-5 февр. 2016 г. – Курск : ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, 2016. – Том III. – С. 16–19. (**Особистий внесок:** планування експерименту, виготовлення дослідних зразків, аналіз одержаних даних, написання статті).

### Патенти

13. Патент 66281 на корисну модель МПК А61К 36/00, А61Р 7/10 (2006.01) / Рослинний лікарський збір «Дента-Фіт» з протизапальною та антимікробною дією / Пімінов О. Ф., Шульга Л. І., Безценна Т. С., Осолодченко Т. П., Файзуллін О. В. – № 201107929 ; заявл. 23.06.2011 ; опубл. 26.12.2011 ; Бюл. № 24. (**Особистий внесок:** участь у патентному пошуку та оформленні патентної заявки).
14. Патент 96859 на корисну модель МПК А61Р 1/02, А61К 36/00 Застосування рослинного збору «Дента-Фіт» для лікування запальних захворювань пародонта / Пімінов О. Ф., Шульга Л. І., Безценна Т. С. – № 201408462 ; заявл. 25.07.2014 ; опубл. 25.02.2015 ; Бюл. № 4. (**Особистий внесок:** здійснення патентного пошуку, участь в оформленні патентної заявки).

### Інформаційні листи

15. Використання лікарської рослинної сировини при розробці складів зборів із протимікробними властивостями / Л. І. Шульга, О. Ф. Пімінов, Н. І. Філімонова, Т. С. Безценна. – Інформаційний лист № 49–2013. – К., 2013. – 4 с.
16. Технологія виготовлення збору в умовах аптек / О. Ф. Пімінов, Л. І. Шульга, С. В. Гриценко, Т. С. Безценна. – Інформаційний лист № 316–2014. – К., 2014. – 4 с.
17. Ідентифікація біологічно активних речовин у зборі в умовах аптек / О. Ф. Пімінов, Л. І. Шульга, С. М. Губарь, Л. А. Ковпак Т. С. Безценна. – Інформаційний лист № 68–2015. – К., 2015. – 4 с.

### Тези доповідей

18. Безценная Т. С. Перспективы использования лекарственного растительного сырья при создании многокомпонентных фитопрепаратов / Т. С. Безценная, Л. И. Шульга // Материалы 75-ой итоговой студ. научн.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 80-летию со дня рожд. академика

- Б. С. Гракова, г. Красноярск, 19-22 апр. 2011 г. – Красноярск : КрасМГУ, 2011. – С. 64–65.
19. Пиминов А. Ф. Исследования по разработке технологии стоматологических сборов / А. Ф. Пиминов, Т. С. Безценная, Л. И. Шульга // 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. 327–329.
  20. 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 (додаток) : Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Луганськ, 25-26 жовт. 2012 р. – Луганськ : ЛДМУ, 2012. – С. 367–368.
  21. Microbiological researches as a component of the development of new dental medicines / A. F. Piminov, L. I. Shulga, S. N. Rolik, V. A. Yakuschenko, T. S. Beztsenna // Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями : тези доп. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, присвяченої 125-річчю Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», м. Харків, 17-18 жовт. 2012 р. – Х., 2012. – С. 14.
  22. Софора японська – перспективне джерело для створення нових препаратів / Л. І. Шульга, С. М. Ролік, Т. С. Безценна, О. Ф. Пімінов // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали I Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 20-21 берез. 2014 р. – Х. : НФаУ, 2014. – С. 176–177.
  23. The basis of the formulation of a water extract from the herbal collection «Denta-Phyt» / T. S. Beztsenna, O. F. Piminov, L. I. Shulga, S. O. Povetkin // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16-17 жовт. 2014 р. – Х. : НФаУ, 2014. – С. 3–4.
  24. Безценна Т. С. Ідентифікація флавоноїдних речовин та ефірних олій у зборі «Дента-Фіт» методом тонкошарової хроматографії / Т. С. Безценна, Л. І. Шульга, О. Ф. Пімінов // Світова медицина : сучасні тенденції та фактори розвитку : збірник тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 30-31 січ. 2015 р. – Львів : ГО «Львівська медична спільнота», 2015. – С. 81–83.
  25. Безценная Т. С. Методологические подходы к разработке технологии нового препарата в виде сбора и их реализация / Т. С. Безценная, Л. И. Шульга // Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста : материалы Всерос. науч. конф. студ. и молодых специалистов, г. Рязань, 16 сент. 2015 г. – Рязань : РИО РязГМУ, 2015. – С. 166.
  26. Методологічні аспекти проведення досліджень з визначення посилюючого антибактеріальний ефект фітозасобу компоненту / О. Ф. Пімінов, Л. І. Шульга, Т. С. Безценна, І. О. Журавель // Фармацевтична наука та практика: проблеми,

- досягнення, перспективи розвитку : матеріали І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 24-25 берез. 2016 р. – Х. : НФаУ, 2015. – С. 77.
27. Технологические аспекты получения водного извлечения из стоматологического сбора / Т. С. Безценная, Л. И. Шульга, А. Ф. Пиминов, О. В. Лукиенко // Актуальные проблемы современной науки в 21 веке : материалы X Междунар. науч.-практ. конф., г. Махачкала, 30 апр. 2016 г. – Махачкала : ООО «Апробация», 2016. – С. 235–236.

## АНОТАЦІЯ

**Безценна Т. С. Розробка складу і технології стоматологічного фітозасобу.**  
– На правах рукопису.

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

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу, технології та дослідженню нового комплексного рослинного лікарського засобу з метою застосування у терапевтичній стоматології для лікування запальних захворювань – збору «Дента-Фіт».

На підставі проведених мікробіологічних та фармакотехнологічних досліджень розроблено раціональний склад та раціональну технологію збору. Досліджено фізико-хімічні і технологічні показники нового фітопрепарату, запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин.

Визначено стабільність комплексного рослинного засобу в процесі зберігання протягом двох років при кімнатній температурі у сухому, захищеному від світла місці у картонних пачках із внутрішнім поліетиленовим пакетом.

За результатами фармакологічних та мікробіологічних досліджень встановлено протизапальну, антимікробну, антифунгальну, гемостатичну, специфічну пародонтопротекторну активність та доведено безпечність нового збору «Дента-Фіт» для лікування запальних захворювань у стоматології.

Розроблено технологічну інструкцію виготовлення збору в аптечних умовах, проект методів контролю якості. Технологію збору «Дента-Фіт» апробовано в промислових умовах.

**Ключові слова:** лікарська рослинна сировина, збір, технологія, запальні захворювання ротової порожнини.

## АННОТАЦИЯ

**Безценная Т. С. Разработка состава и технологии стоматологического фитосредства.** – На правах рукописи.

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

Диссертационная работа посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию состава, технологии и изучению нового растительного многокомпонентного лекарственного средства для применения в терапевтической стоматологии – сбора «Дента-Фит».

Изучены и проанализированы прописи сборов, которые применяются в народной медицине для лечения воспалительных заболеваний ротовой полости. Выделены часто встречающиеся в сборах, а также перспективные для введения в состав комплексных фитопрепаратов лекарственные растения. На основании микробиологического скрининга водных извлечений лекарственного растительного сырья выбраны компоненты сбора. Для включения в состав лекарственного средства определены 5 объектов: зверобоя трава, липы цветки, мяты листья, календулы цветки, шалфея листья. С помощью микробиологических исследований методом диффузии в агар осуществлено также экспериментальное обоснование соотношения ингредиентов в фитопрепарате; подтверждено увеличение антибактериальной и антифунгальной активности растительной смеси при введении в ее состав настойки софоры японской; установлено рациональное содержание настойки в сборе, которое составило 10 % от общей массы растительных компонентов. Определен обоснованный состав нового растительного средства в форме сбора из расчета на 100,0 г: зверобоя трава – 28,50 г, липы цветки – 28,50 г, мяты листья – 14,25 г, календулы цветки – 14,25 г, шалфея листья – 14,25 г, настойка софоры японской – до 100,00 г.

Технология сбора разработана на основании результатов фармако-технологического анализа влияния режимов получения настоев из сбора и степени измельчения составляющих на содержание сухого остатка. Из изученных фракций растительного препарата выбраны две – 1-2 и 2-3 мм, которые были объединены в одну с размером частиц 1-3 мм. Установлен рациональный режим получения водного извлечения из сбора: настаивание в закрытой посуде в течение 15 мин на кипящей водяной бане и 45 мин при комнатной температуре.

Определено рациональное время настаивания сбора «Дента-Фит» кипятком на протяжении 15 мин.

Разработана технология изготовления сбора в условиях аптеки и промышленного производства, что изложено в технологической инструкции, информационном письме, проекте технологического промышленного регламента.

Определены показатели оценки качества и предложены методики анализа сбора, на основании которых разработан проект методик контроля качества. С помощью качественных реакций установлены следующие функциональные группы ингредиентов препарата: флавоноиды, полисахариды, фенольные соединения, флавонолы. Отдельные компоненты композиции идентифицированы с помощью метода тонкослойной хроматографии. Предложены методики для количественного определения действующих веществ: метод УФ-спектрофотометрии для определения суммы флавоноидов в перерасчете на гиперозид и метод перегонки для определения количества эфирных масел.



Установлена стабильность показателей качества препарата в процессе хранения в картонных пачках с внутренним пакетом из полиэтилена в сухом помещении на протяжении двух лет.

Изучен жирно-кислотный состав сбора и установлено содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Проведен анализ элементного состава фитосредства и выявлено наличие 19 микро- и макроэлементов.

При оценке спектра фармакологического действия сбора «Дента-Фит» выявлена антимикробная, антифунгальная, противовоспалительная, специфическая пародонтопротекторная, умеренная кровоостанавливающая активность. Изучение острой токсичности при внутрижелудочном введении настоя сбора показало отсутствие токсического воздействия у лабораторных животных, что свидетельствует об относительной безопасности фитопрепарата.

Осуществлено внедрение результатов проведенных исследований в учебный процесс высших учебных заведений в различных регионах Украины.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, сбор, технология, воспалительные заболевания ротовой полости.

## SUMMARY

**Bezsenna T. S. Development of composition and technology of stomatological phytomedicine.** – Manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of candidate of pharmaceutical sciences on a specialty 15.00.01 – technology of Drugs, Organization of Pharmaceutical Business and Forensic Pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2015.

Dissertation work is devoted to theoretical and experimental approaches of composition, technology and research of new herbal multicomponent remedy for use in therapeutic dentistry for the treatment of inflammatory diseases – the collection «Denta-Phyt».

On the basis of microbiological and pharmaco-technological researches the rational composition and rational technology of collection were developed. The physic-chemical and technological properties of a new phytoremedy was studied and techniques of identification and quantitative determination was proposed.

Stability of the complex herbal remedy during storage for two years at the room temperature in a dry, dark place in cardboard packs with inner polyethylen bag was determined.

According to the pharmacological and microbiological investigations the anti-inflammatory, antimicrobial, antifungal, hemostatic and specific parodontoprotecting activity of developed collection «Denta-Phyt» for the treatment of inflammatory diseases was established.

A technological instruction for the manufacturing in conditions of pharmacies, and project of quality control methods were developed. Technology of the collection «Denta-Phyt» was approved under production-line conditions.

**Key words:** medicinal plant raw materials, collection, technology, inflammatory periodontal diseases.

**Перелік умовних скорочень**

БАР – біологічно активна речовина  
ДФУ – Державна фармакопея України  
ЗЗП – запальні захворювання пародонта  
ЛЗ – лікарський засіб  
ЛРС – лікарська рослинна сировина  
МКЯ – методи контролю якості  
НСЯ – настойка софори японської  
СОПР – слизова оболонка порожнини рота  
ТШХ – тонкошарова хроматографія

Підписано до друку 27.10.2016. Формат 60x84/16.  
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.  
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Зам. № 1027/1-16

---

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП В.В. Петров  
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.  
Запис № 2480000000106167 від 08.01.2009 р.  
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел.: (057) 78-17-137.  
e-mail: bookfabrik@rambler.ru