

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ПАРОДОНТОЗУ»**

Виконала: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)-026
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Дар'я ШАЛІНА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри технологій
фармацевтичних препаратів, к.фарм.н., доцент Оксана
ЛЯПУНОВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри косметології і
аромології, к.фарм.н., доцент Галина КУХТЕНКО

АНОТАЦІЯ

Досліджено фармацевтичний ринок України на предмет наявності лікарських засобів для симптоматичного лікування запальних захворювань пародонту. Виявлено, що дана група препаратів ненасичена та представлена в основному закордонними препаратами. В результаті проведених фізико-хімічних, реологічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень розроблено гель на карбопольній основі комбінованої дії для лікування запальних захворювань пародонту. Розроблена технологія виготовлення гелю із хлоргексидину біглюконат (забезпечує антимікробну дію), густий екстракт ромашки лікарської (забезпечує репаративну та протизапальну дію, слабку антимікробну дію), декспантенол (забезпечує репаративну, протизапальну, імуномодуючу та складена технологічна схема виробництва гелю під умовною назвою «Стоматодекс».

Ключові слова: запальні захворювання пародонту, хлоргексидину біглюконат, густий екстракт ромашки лікарської, декспантенол

ANNOTATION

The pharmaceutical market of Ukraine was studied for the availability of drugs for the symptomatic treatment of inflammatory periodontal diseases. It was found that this group of drugs is unsaturated and is mainly represented by foreign drugs. As a result of physico-chemical, rheological, technological and biopharmaceutical studies, a gel based on carbopol of combined action was developed for the treatment of inflammatory periodontal diseases. The technology for manufacturing gel from chlorhexidine bigluconate (provides antimicrobial effect), thick extract of medicinal chamomile (provides reparative and anti-inflammatory effect, weak antimicrobial effect), dexpanthenol (provides reparative, anti-inflammatory, immunomodulating effect) has been developed.

Key words: inflammatory periodontal diseases, chlorhexidine bigluconate, thick extract of medicinal chamomile, dexpanthenol

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД	7
1.1 Фармакотерапія захворювань пародонту	
1.2 Аналіз фармацевтичного ринку України щодо стоматологічних лікарських засобів.	14
1.3 Загальна характеристика та перспективи використання гелеутворювачів при розробці засобів м'якої форми випуску	20
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	24
РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	25
2.1 Теоретичне обґрунтування складу гелю	
2.2 Характеристика об'єктів дослідження	27
2.3 Методи дослідження	30
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	34
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	35
3.1 Розробка складу гелю для застосування у стоматології	
3.2 Короткий опис технології виробництва гелю	49
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	52
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	53
Список літератури	54
Додатки	62

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АНД – аналітична нормативна документація

ВМР – високомолекулярні речовини

ВКЯ – відділ контролю якості

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЛБ – гідрофільно - ліпофільний баланс

ДФУ – Державна фармакопея України

ЗЗП – запальні захворювання пародонту

ЄФ – Європейська фармакопея

ЛЗ – лікарський засіб

М.м. – молекулярна маса

МКЯ – Методика контролю якості

МЛФ – м'яка лікарська форма

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НТД – нормативно-технічна документація

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ПАР – поверхнево-активна речовина

ПГ – пропіленгліколь

ПЕГ – поліетиленгліколь

СОПР – слизова оболонка порожнини рота

ТУ – технічні умови

ФС – фармакопейна стаття

ВСТУП

Актуальність. Ефективність надання стоматологічної допомоги населенню України залежить від наявності високоефективних лікарських засобів (ЛЗ). За даними ВООЗ у світі більше 800 млн. людей страждають середніми та важкими формами пародонтиту, що призводить до ризику розвитку різноманітних системних захворювань.

Пошук активних і допоміжних речовин та способів технології виробництва з урахуванням анатоμο-фізіологічних особливостей порожнини рота – головні напрямки розробки та розширення номенклатури вітчизняних стоматологічних ЛФ. Регулюючи фармацевтичні змінні фактори можливо цілеспрямовано впливати на властивості лікарської форми для місцевого застосування – змінювати кінетичні характеристики діючих речовин, полегшувати їх розподіл на поверхні слизової оболонки ротової порожнини, забезпечуючи пролонговану терапевтичну дію, тощо [19, 31, 32].

Сьогодні вітчизняна фармацевтична індустрія забезпечує близько 0,1 % стоматологічних ЛЗ, тоді як попит та їх потреба залишаються дуже високими. Поряд з цим, проблема комплексної терапії запальних захворювань пародонту (ЗЗП) набуває не лише медичного, але й соціально-психологічного значення.

Метою роботи є розробка науково обґрунтованого складу лікарського засобу для лікування стоматологічних захворювань.

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури відносно сучасної фармакотерапії стоматологічних захворювань з урахуванням етіології та патогенезу, провести аналіз стану фармацевтичного ринку України щодо наявності стоматологічних лікарських засобів місцевого застосування та їх попиту;
- теоретично та експериментально обґрунтувати методичний підхід до розробки лікарського засобу;
- провести комплексні структурно-механічні, фізико-хімічні,

дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимального складу;

Об'єкти дослідження: субстанції густого екстракту ромашки лікарської, декспантенолу, хлоргексидину біглюконату, гелеві основи, розроблений гель під умовною назвою «Стоматодекс».

Предметом дослідження стала розробка складу та технології виготовлення лікарського засобу у вигляді гелю із густим екстрактом ромашки лікарської, декспантенолу та хлоргексидину біглюконату для лікування стоматологічних захворювань та його всебічне дослідження.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених задач були використані органолептичні (опис, однорідність та ін.), фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, дослідження розчинності густого екстракту), структурно-механічні (дослідження реологічних параметрів), біофармацевтичні (визначення осмотичної активності) та математичні (статистична обробка результатів) методи досліджень, що дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні і кількісні показники розробленого лікарського засобу на підставі експериментально одержаних результатів.

Наукова новизна та практичне значення одержаних результатів. Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і раціональну технологію виготовлення нового лікарського засобу із вмістом масляного густого екстракту ромашки лікарської, декспантенолу та хлоргексидину біглюконату у формі гелю.

Вперше вивчено технологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні, властивості розробленого гелю. Досліджено вплив допоміжних речовин на органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні властивості препарату.

На підставі проведених досліджень створено та запропоновано для подальших мікробіологічних, фармакологічних та токсикологічних досліджень новий лікарський препарат – гель «Стоматодекс» для лікування стоматологічних захворювань.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Фармакотерапія захворювань пародонту

В структурі стоматологічних хвороб запальні захворювання пародонта займають одне з провідних місць і пов'язаних з ними соціально-економічними втратами відносяться до числа найбільш актуальних проблем сучасної стоматології. Це пов'язано з масовістю розповсюдження захворювань серед населення більшості країн світу. За даними ВООЗ, функціональні розлади зубощелепової системи, спричинені втратою зубів внаслідок захворювань пародонту, розвиваються у 5 разів частіше, ніж при ускладненнях карієсу. Епідеміологічні дослідження нашої країни свідчать про високу поширеність запальних захворювань пародонту у різних вікових групах від 70 до 100%. Розробка і впровадження високоефективних і безпечних засобів лікарської профілактики і фармакотерапії захворювань пародонта в останні роки по праву вважається одним із першочергових напрямків вітчизняних та іноземних дослідників. Основним завданням терапії захворювань пародонту є ліквідація запального процесу, який починається в яснах і в ділянці зубоясенного з'єднання, поширюючись вглиб, залучаючи всі тканини пародонту. Терапія хворих із захворюваннями пародонту повинна проводитися комплексно, цілеспрямовано і, в той же час, якомога індивідуалізовано. Вона включає в себе місцеве і загальне лікування з використанням ефективних консервативних, ортопедичних, хірургічних і фізіотерапевтичних методів в умовах диспансерного спостереження. Значне місце в лікуванні відводиться медикаментозній терапії, яка може бути патогенетичною, етіотропною, симптоматичною, або поєднувати в собі всі ці рівні лікувального впливу. Сучасна фармація пропонує широкий арсенал ліків, які впливають на різні патофізіологічні ланки запальної реакції і знижують інтенсивність запалення або припиняють його [1, 3, 10, 11, 12, 19].

Для лікування захворювань пародонта застосовують наступні групи

лікарських засобів: антибактеріальні препарати; антисептичні засоби; протизапальні засоби; ферментні препарати; десенсибілізуючі засоби; вітаміни; засоби, що нормалізують мікроциркуляцію і тканинний обмін; засоби, що прискорюють регенерацію; сорбенти; імуномодулятори; антиоксиданти.

Основними способами застосування лікарських речовин при пародонтиті є: зрошення (полоскання, аерозольні зрошення, інгаляції, ротові ванночки, промивання під тиском зі шприца,); аплікації на ясна; лікувальні пов'язки; інстиляції (введення) в парадонтальні кишені; ін'єкції в ясенний сосочок, по перехідній складці, внутрішньом'язево; підшкірно, фізіотерапевтичні методи введення (фонофорез, електрофорез, магнітофорез) [25, 26, 31, 40].

Етіотропна терапія полягає в усуненні мікробної бляшки і контролі її утворення. Це досягається корекцією гігієни порожнини рота. Мікроорганізми бляшки інактивують дезінфекційними засобами, що впливають на анаеробну флору (р-н хлоргексидину, корсоділ, Гексетидин та ін), у вигляді ротових ванночок протягом 1-3 хвилин після чищення зубів. Використовують також гель з хлоргексидином («Елюгель», «Метродент», «Метрогілдента») перед чищенням зубів. Із антисептиків у пародонтології віддають перевагу детергентам, застосовуючи: 0,01 – 0,035% р-н або 0,5% мазь мірамістину – антисептик із вираженими антимікробними властивостями щодо анаеробної і аеробної інфекцій, дріжджоподібних грибів, деяких вірусів; 0,5 – 1% р-н етонію, що має бактеріостатичну, бактерицидну, місцевоанестезуючу дію, стимулює загоєння ран; димексид (0,25 – 2% р-н), використовують: 0,25% р-н для полоскання; 2% р-н для введення в парадонтальні кишені на турунді, а також для розведення інших лікарських речовин; 1% р-н для промивання парадонтальних кишень; 0,25% водний р-н декаметоксину – для аплікацій, полоскань; 0,01 – 0,05% р-н хлоргексидину біглюконату (корсодил, півасепт, елюгель), що має фунгіцидну активність стосовно грибів роду *Candida* і дерматофітів. Враховуючи роль активації перекисного окислення ліпідів у

патогенезі генералізованого пародонтиту, застосовують антиоксиданти: аскорбінову кислоту, глютамінову кислоту, токоферолу ацетат, унітіол, ферментний антиоксидантний комплекс та ін. Аскорбінову кислоту слід поєднувати з вітаміном Р (аскорутин), який нормалізує проникність стінки капілярів, інгібує гіалуронідазу, оптимізує окислювально-відновні процеси. З метою патогенетичного впливу на запалення застосовують нестероїдні протизапальні препарати – інгібітори синтезу простагландинів (гель диклофенаку, мазі ібупрофенова, індометацинова тощо) у вигляді аплікацій на ясна, інстиляцій у пародонтальні кишені [19, 23, 24, 39, 44, 48, 50, 52, 54]. Позитивний результат отримують при застосуванні 3% аспіринової мазі, 1% емульгель вольтарена, 3% ортофенової мазі, 1% крему піроксикаму у складі пародонтальних пов'язок, гелю з флубіпрофеном, пасти з диклофенаком натрію, полоскання рота 0,1% р-ном кеторолаку і 1,5% р-ном дексипрофена, зубної пасти, що містить 1% та 3% кетопрофену. Місцево застосовують: німесулід – гель 1%; гель “Холісал” – комплексний препарат, який містить холінсаліцилат (має знеболювальну і протизапальну дію) і цеталконію хлорид (має протимікробну дію) – наноситься масувальними рухами (1 см) на ясна 2 рази на день (при виразковому гінгівіті – 3 рази); ніфлумову кислоту (допалгін, ніфлугель) – гель 0,025 г/г. За наявності суворих показань при хворобах пародонта використовують антибіотики і сульфаніламід. Їх застосовують у таких випадках: загострений перебіг пародонтиту, що проявляється гноєтечею із пародонтальних кишень, абсцедуванням, норицями. При пародонтиті, стійкому до активного місцевого лікування, при пародонтиті, що швидко прогресує, ювенільному пародонті та ін. При хронічних станах із кволим перебігом (лише за наявності гною в пародонтальних кишнях) [3, 23, 55, 56, 57].

Для точного призначення антибіотикотерапії необхідно визначити чутливість мікрофлори хворого до певних антибіотиків. У пародонтології рекомендується застосовувати такі антибіотики:

- Із групи тетрациклінів:

- 1) рондоміцин (метацикліну гідрохлорид) – призначають всередину по 0,15-0,3 г 2-3 рази на добу впродовж 7-12 днів;
 - 2) доксициклін (доксибене, вібраміцин, юнідокс) – всередину по 10 мг на добу впродовж 14 днів, для місцевого лікування – „Atridox” (фірма Atrix Laboratories, США) – гель, що містить доксациклін. Цей препарат дуже ефективний при ювенільному пародонтиті;
 - 3) окситетрациклін по 0,1 г 4 рази на добу, впродовж 5-7 днів, і на його основі – аерозоль “Оксициклозоль” (містить також преднізолон);
- Із групи хлорамфеніколу – левоміцетин (альфіцетин, хлорамфенікол, біофенікол) – всередину і місцево у вигляді таких препаратів: левоміцетинова мазь, аерозоль “Левовінезоль” (левоміцетин, лінетол, вінілін, цитраль), “Іруксол” (клостриділ пептидаза А і левоміцетин – очищує рани, загоює); “Легразон” (граміцидин С, левоміцетин, ялицевий бальзам); “Олазоль” (олія обліпихи, левоміцетин, кислота борна); “Левосин” (сульфадиметоксин, левоміцетин, метилурацил).
 - Із групи макролідів (мають тропізм до кісткової тканини): еритроміцин, макропен, сумамед, рулід, джозаміцин (вільпрафен), кларитроміцин (клацид). Доцільно застосовувати новий комбінований антибіотик ерициклін – суміш окситетрацикліну (група тетрацикліну) і еритроміцину (група макролідів), який призначають всередину по 0,25 г 3-4 рази на добу, 7-10 днів.
 - Із групи лінкозамідів:
 - 1) лінкоміцин (нелорен, лінкоцин). Призначають на 5-10 днів: per os – по 0,25-0,5 г 3-4 рази на добу;
 - 2) кліндаміцин (кліміцин, далацин Ц) – накопичується в ясенній рідині, вводять внутрішньом’язево по 2 мл (0,3 г) 4 рази на добу.
 - Із різних груп:
 - 1) граміцидин;
 - 2) геліоміцин;
 - 3) фузидин-натрій (фузидин) – призначають всередину по 0,5 г 3 рази на день впродовж 7-14 днів і місцево. Поєднання фузидину з іншими антибіотиками

потенціює антибактеріальний ефект;

- 4) аугментин (амоксиклав, амоксицилін, клавоцин) – защічний препарат, один з надійних і найсильніших сучасних антибіотиків, має добрий терапевтичний ефект при лікуванні генералізованого пародонтиту. Застосовувати його треба тривало – 7-14 днів, паралельно слід призначати протикандидозні препарати.
- 5) комбіновані препарати – містять антибіотики та протипротозойні препарати, наприклад, цифрат СТ (містить тинідазол і цитрофлосаксин) [42, 60, 62-66].

Для кінцевого видалення залишків некротичних тканин застосовують ферментні препарати різного механізму дії. У пародонтології їх вперше випробували Л.О. Хоменко та М.Ф. Данилевський (1976). Прискорюючи розщеплення і виведення некротичних мас, ферменти опосередковано діють протизапально і стимулюють епітелізацію. Крім того, вони мають протинабрякову, гемостатичну, антигістамінну, гіпосенсибілізуючу дію і посилюють дію антибіотиків. Ферменти доцільно застосовувати не лише при виразкових процесах, а й при пародонтиті, особливо у разі абсцедування. При хронічних процесах у пародонті, які в'яло перебігають, їх використання недоцільне [1, 23, 25].

Найчастіше використовують протеолітичні ферменти, які розщеплюють деструктивні білки, не ушкоджуючи живих клітин. Це:

- хімотрипсин, трипсин, хімопсин (суміш хімопсина і хімотрипсина), із підшлункової залози великої рогатої худоби. Розчини нативних ферментів готують перед застосуванням, бо вони швидко втрачають свою активність. Протеази розчиняють із розрахунку 1 мг ферменту на 1 мл розчинника (ізотонічний р-н натрію хлориду, 0,25% р-н новокаїну). Використовують ферменти самотійно або разом з антибіотиками (стрептоміцином, мономіцином, неоміцином, дозування – 1 мг ферменту на 100000 ОД антибіотика), вітамінами Е, Р, С, можуть вводитись вони і внутрішньом'язево;
- іммосімаза – протеолітичний фермент із пролонгованою дією (імобілізований на сорбенті), використовують для аплікацій;

- профезим – протеолітичний фермент, іммобілізований на аміноцелюлозі, підвищену стійкість до температурних факторів, має пролонговану дію, денатуруючих агентів, змін рН, не спричиняє місцево подразнюючої дії;
- папаїн – фермент рослинного походження, який розчиняє денатуровані ділянки колагенових та інших нерозчинних білків, не втрачає своєї активності в слабнокислому середовищі вогнища запалення; він входить до складу препаратів кариназин і лекозим;
- терилітин (продукт життєдіяльності цвільового гриба) готують у вигляді розчину, який містить 40-50 протеолітичних одиниць (ПО) на 1 мл розчинника;
- лізоамідаза – протеолітичний фермент мікробного походження, має некролітичну, бактеріолітичну, імуностимулювальну дію, не лізує стрептококи нормальної мікрофлори, найліпше діє на стійкі до антибіотиків стафілококи, а також на грампозитивні патогенні стрептококи, грамнегативні менінгококи, корінебактерії, гонококи;
- лізоцим – фермент білкової природи, має бактеріолітичну дію, пригнічує ріст грампозитивних бактерій, руйнує полісахариди мікробної оболонки, володіє протизапальною і муколітичною діями, стимулює неспецифічну резистентність організму. Місцево застосовують у вигляді полоскань, аплікацій 0,05% р-ну, у складі паст (на основі олійних розчинів вітамінів А, Е) [32, 55, 64, 65].

Новий оральний антисептик „Лісобак” містить 20 мг лізоциму хлориду і 10 мг піридоксину хлориду (вітамін В6) в одній таблетці, що зумовлює клінічну ефективність препарату, який суттєво підвищує дію лізоциму слини, інгібує біохімічну активність багатьох патогенних бактерій і підвищує проникливість їх клітинної стінки. Ларіпронт – комбінований препарат, 1 таблетка якого містить 0,25 мг деквалінію хлориду і 10 мг лізоциму хлориду, має протизапальну, протимікробну, гемостатичну і муколітичну дію та застосовується місцево у вигляді таблеток для розсмоктування.

Для місцевого і загального лікування генералізованого пародонтиту доцільне застосування мікро- і мікроелементів, як самостійних медикаментів

(препарати кальцію, “Мільтрум”, “Вітафтор”, натрію фторид), так і в комбінації з вітамінами. Доведено, що такі комбіновані препарати набагато дієвіші і ліпше засвоюються організмом. Це – вітаміномікроелементні комплекси “Аевіт”, “Дуовіт”, “Пангексавіт”, “Квадевіт”, “Глутамевіт”, “Санасол”, “Юнікап”, „Теравіт”, „Прегनावіт”, „Мульти*табс”, „Біовіталь” тощо [20].

Для корекції імунних процесів і нормалізації реактивності організму хворих на пародонтит застосовують препарати, а також імуномодулятори. Механізм дії імуномодуляторів: прискорюють процеси клінічної регенерації, стимулюють клітинні і гуморальні фактори захисту, загоєння ран, володіють протизапальною дією. Із вищеназваних груп препаратів імунокорегувальну дію мають бактерійні біопрепарати – пребіотики і пробіотики (еубіотики). До імуномодуляторів належать також препарати:

1. Синтетичний імуномодулятор – левамізол (декаріс) – широко використовувався у стоматології, але тепер впроваджені в практику активніші і менш токсичні імуномодельовальні препарати, що зменшує застосування левомізолу.
2. Мікробного походження – імудон (лізатбактерій ротової порожнини), який є полівалентним антигенним комплексом і використовується місцево: розсмоктують по 4-8 таблеток на день, курс лікування від 6 до 20 днів.
3. Поллен – містить натуральний квітковий пилок, приймають по 4-6 таблеток на добу, а також вінібіс – на основі перги (продуктів життєдіяльності бджіл), сприяє гальмуванню резорбції кістки.
4. Нуклеїнат натрію – стимулює природні фактори імунітету, призначають всередину по 0,25-0,5 г 3-4 рази на день (курс 10-30 діб) разом із препаратами кальцію і вітамінами; місцево – 2-5% р-н для аплікацій [4, 19, 32].

Таким чином, сьогодні традиційне лікування запальних захворювань пародонтиту зводиться до ліквідації запалення в пародонті шляхом усунення місцево подразнювальних факторів і використання у складі місцевої та загальної терапії антимікробних, десенсибілізуючих, протизапальних,

імуномодуючих, вітамінних препаратів; значно рідше воно доповнюється засобами, що специфічно стимулюють обмінні процеси в навкол зубних тканинах. Разом з тим відомо, що прогностичними ознаками пародонтиту є дистрофічно-деструктивні зміни в кістковій тканині альвеолярних відростків і руйнування зв'язкового апарату зубів. Зважаючи на особливості фізіології та морфології тканин пародонта, безсумнівною необхідністю є застосування пародонто-протекторів, які підвищують стійкість тканин пародонта до різних агентів, що порушують морфофункціональні механізми фіксації зуба. Враховуючи значущість концепції порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу серед інших теорій патогенезу пародонтиту, можна з упевненістю стверджувати, що антиоксиданти з антирадикальними властивостями мають величезний пародонтопротекторний потенціал [40, 46, 52-55].

1.2 Аналіз фармацевтичного ринку України щодо стоматологічних лікарських засобів.

Рациональна терапія запальних хвороб пародонта, як одних із найбільш розповсюджених стоматологічних хвороб у осіб різних вікових груп населення країн світу, залишається невирішеним питанням сучасної медицини та фармації. Постійне зростання кількості стоматологічних хворих призводить до необхідності пошуку нових ефективних лікарських засобів. Група препаратів стоматологічної спрямованості потребує різнобічного вивчення, оскільки повсякчас зазнає динамічних змін за кількісними і якісними показниками у зв'язку з реєстрацією нових лікарських засобів, оновленням діючих формулярів і поповненням переліку препаратів Державного реєстру лікарських засобів. Обмеженість наявної інформації узагальнюючого характеру щодо асортименту лікарських препаратів для стоматологічної практики та його характеристики потребує проведення маркетингових досліджень і є важливим етапом для встановлення доцільності розробки нових ліків.

На основі аналізу джерел про лікарські засоби (Державний реєстр лікарських засобів, Компендіум за 2016 рік та ін.) сформульована асортиментна група ЛЗ для застосування в стоматології, що зареєстровані в Україні. Їх кількість складає близько 100 найменувань препаратів [17, 20]. Стоматологічні ЛЗ щодо АТС класифікації належать до терапевтичної групи А01: А01А – засоби для застосування в стоматології; А01А В – протимікробні антисептичні засоби для місцевого застосування в стоматології; А01А В12 – Гексетидин; А01А В53 – Хлоргексидин, комбінації; А01А В67 – Метронідазол, комбінації; А01А D – інші засоби для місцевого застосування в стоматології; А01А D11 – інші [17, 20]. Загальна кількість стоматологічних ЛЗ, зареєстрованих в Україні, складає 98 найменувань, з них 4 засоби з підгрупи А01В12, 8 – з підгрупи А01В67, 4 – з підгрупи А01В53 і 82 – з підгрупи А01D11. Найбільша кількість препаратів – 83,68 % належить до терапевтичної підгрупи інших засобів для застосування в стоматології і значно менше підгрупі метронідазолу – 8,16%, гексетидину – 4,08% та хлоргексидину – 4,08% (рис. 1).

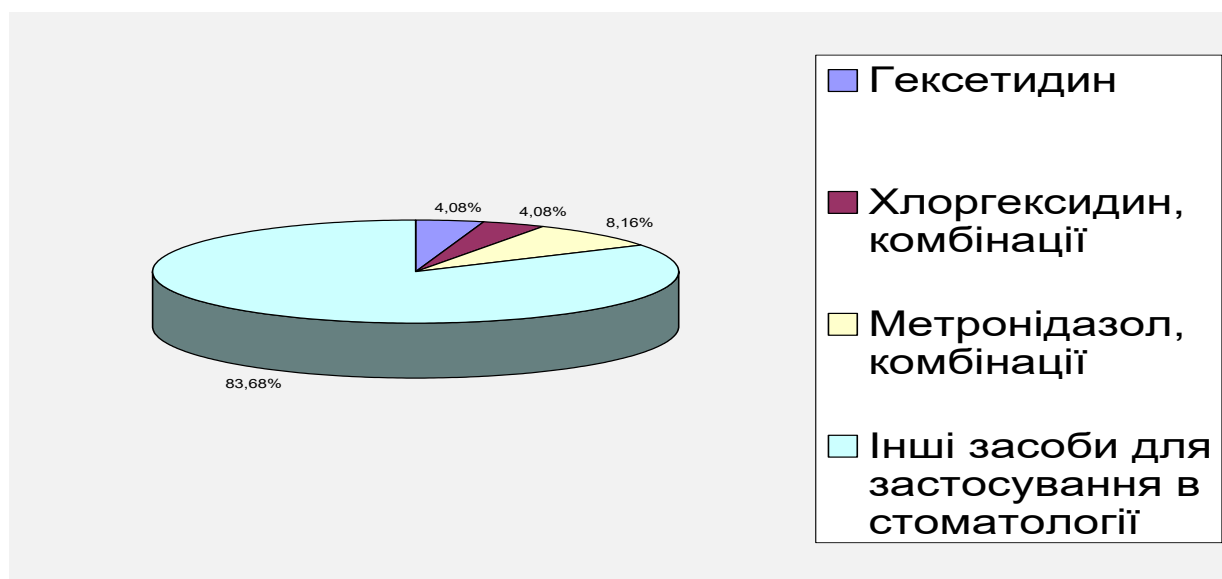


Рис. 1. Розподіл лікарських препаратів відповідно АТС-класифікації

Розподіл лікарських засобів, що застосовуються в стоматології, по ЛФ складається таким чином: збори лікарської рослинної сировини – 40 найменувань, гелі – 15 найменувань, рідкі екстракти – 10, настойки – 10 і аерозолі - 10 найменувань, таблетки – 5, розчини – 4, краплі для внутрішнього

застосування – 2 найменувань. Лікарські форми у вигляді льодяників і паст представлені по 1 найменуванню. Структурний розподіл стоматологічних ЛЗ по ЛФ представлено в табл.1 і рис.2.

Таблиця 1

Асортимент лікарських засобів для застосування в стоматології за формою випуску

Лікарська форма	Кількість абсолютна	Кількість відносна, %
Збір ЛРС	40	40,82%
Гель	15	15,3%
Екстракт рідкий	10	10,2%
Настойка	10	10,2%
Аерозоль	10	10,2%
Таблетки	5	5,12%
Розчин	4	4,08%
Краплі	2	2,04%
Паста	1	1,02%
Льодяники	1	1,02%
Всього:	98	100%

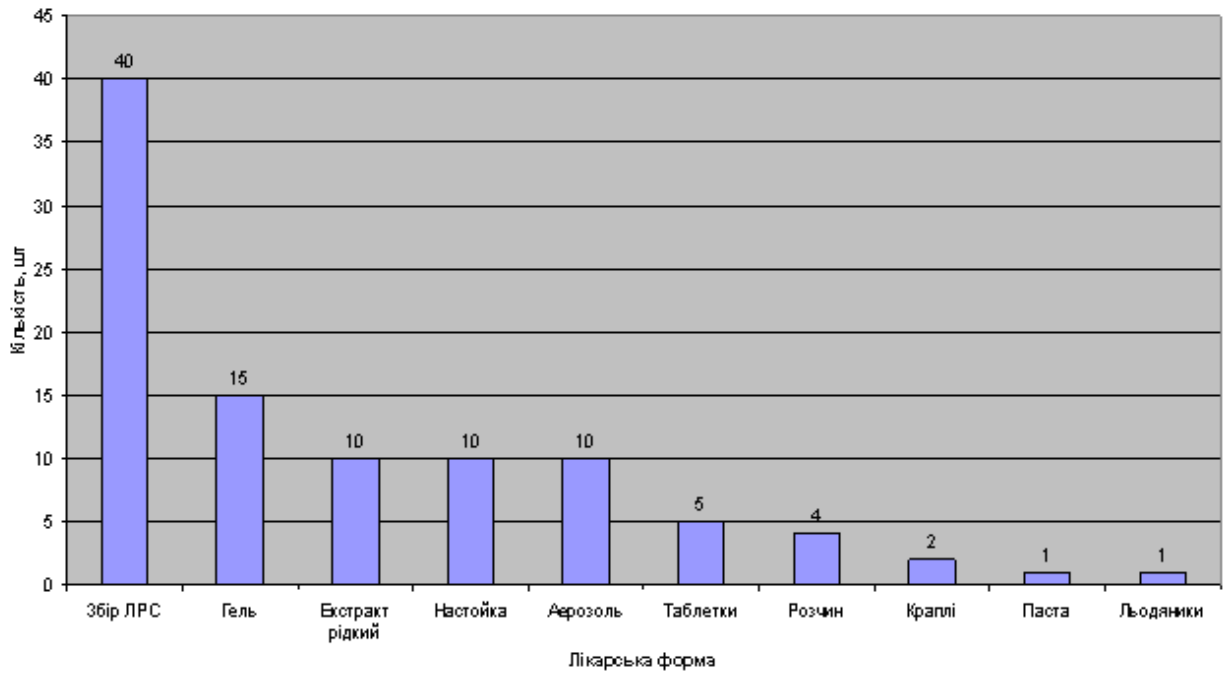


Рис. 2. Розподіл лікарських засобів для застосування в стоматології за формою випуску.

Отже, розподіл лікарських форм має наступний вигляд: тверді лікарські форми (таблетки, льодяники, збори) > рідкі лікарські форми (розчини, настойки, рідкі екстракти, краплі) > м'які лікарські форми (пасти, гелі) > аерозолі.

Стоматологічні ЛЗ на фармацевтичний ринок України постачаються з 12 країн. Лідируючу позицію за найменуванням препаратів займає Україна – 70 найменувань препаратів, а 28 найменувань ЛЗ постачаються з Європи та Азії (табл. 2, рис. 3).

Таблиця 2

Розподіл країн-виробників за часткою лікарських препаратів

Країна-виробник	Кількість препаратів	
	Абсолютна	Відносна, %
Україна	70	71,42
Індія	10	10,2
Польща	5	5,12
Німеччина	3	3,06

Франція	2	2,04
Італія	2	2,04
Боснія і Герцоговина	1	1,02
Чеська республіка	1	1,02
Канада	1	1,02
Латвія	1	1,02
Швейцарія	1	1,02
Болгарія	1	1,02
Всього	98	100%

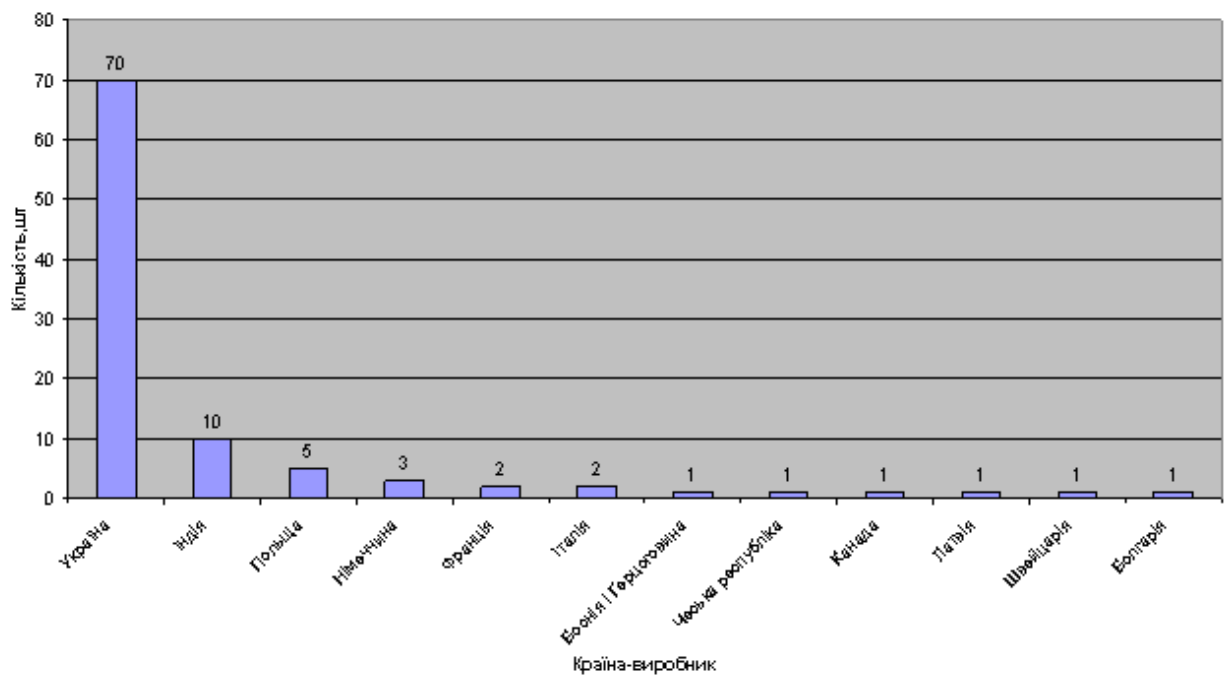


Рис. 3. Розподіл за країнами-виробниками стоматологічних лікарських засобів.

Отже, перше лідером серед країн-виробників на вітчизняному ринку ЛЗ, що застосовуються в стоматології, займає Україна, яка постачає 70 найменувань стоматологічних ЛЗ, другу позицію займає Індія (10 найменувань), третю позицію – Польща (5 препаратів), четверту – Німеччина (3 препарати), п'яту – Франція і Італія (2 препарати), найменші кількості, а саме по 1 стоматологічному засобу, постачають такі країни, як Боснія і Герцеговина, Канада, Чеська республіка, Швейцарія, Латвія і Болгарія, які

займають шосту позиції відповідно.

Розподіл ЛЗ для застосування в стоматологічній практиці за країнами-виробниками та за терапевтичними підгрупами представлений в таблиці 3.

Таблиця 3

Асортимент терапевтичних підгруп лікарських засобів для застосування в стоматології за кількістю препаратів виробників

АТС підгрупа	Кількість препаратів			
	Вітчизняного виробництва		іноземного виробництва	
	абсолютна	відносна, %	абсолютна	відносна, %
A01A B12 – Гексетидин	1	1,43%	3	10,72%
A01A B53 – Хлоргексидин, комбінації	2	2,86%	2	7,14%
A01A B67- Метронідазол, комбінації	1	1,43%	7	25%
A01A D – Інші засоби для місцевого застосування в стоматології	66	94,28%	16	57,14%
Всього:	70	100%	28	100%

Встановлено, що найбільшу кількість стоматологічних препаратів належить до групи A01A D, зокрема 16 – іноземного виробництва і 66 – вітчизняного виробництва. В інших групах виробництво вітчизняних стоматологічних препаратів відстає від закордонних. Отже ці групи можна віднести до ринкової ніші для виробництва нових ЛЗ.

Аналіз препаратів групи A01 – засоби для застосування в стоматології показав актуальність та перспективність створення стоматологічних лікарських засобів як у вигляді монопрепаратів, так і комбінованих.

1.3 Загальна характеристика та перспективи використання гелеутворювачів при розробці засобів м'якої форми випуску

Слова «гель» і «желе» латинського походження: «гелу» і «геларе» означають застигати. Ці терміни означали рідину, яка за певних умов стає щільним матеріалом, який не є спроможним до плину (течіння або течії), але є еластичним і зберігає деякі властивості рідини.

Різниця між «гелем» і «желе» на даний момент визначається сферою застосування. У харчовій індустрії частіше використовується термін «желе», а у фармацевтичній промисловості – «гель». Желе, в основному, твердіші за гель, оскільки мають більше ковалентних зв'язків, у них вища щільність фізичних зв'язків або просто відсутня рідина [5, 6, 7].

Термін «гель» як класифікаційна одиниця відомий ще з 1800 року. Швидше за все, це була спроба хіміків класифікувати напівтверді субстанції їх зовнішніх характеристик, а не молекулярного складу.

Зараз гелі є найбільш розповсюдженою формою випуску в різних галузях промислової індустрії. Особливим попитом останні 20 років ця форма користується для розробки косметичних та лікарських препаратів.

Гелі є системами, що містять не менше двох компонентів, тобто складаються з дисперсної фази, розподіленої в дисперсійному середовищі. Дисперсійним середовищем є рідина. Дисперсною фазою є гелеутворювач, полімерні ланцюги якого утворюють просторову сітку. Вода в такій системі фізично зв'язана і втрачає рухливість. Наслідком цього є зміна консистенції основи. Структура і міцність гелів, отриманих за допомогою різних гелеутворювачів, можуть значно розрізнятися [24, 33].

У Державній фармакопеї України є загальна стаття на м'які лікарські засоби для місцевого застосування, де дається наступне визначення гелів: гелі – це м'які лікарські засоби для місцевого застосування, що являють собою одно -, дво - або багатофазові дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, реологічні властивості яких обумовлені присутністю

гелеутворювачів у порівняно невеликих концентраціях. При цьому гелеутворювачі додатково можуть виконувати роль стабілізаторів дисперсних систем: суспензій або емульсій. Такі гелі можуть називатися відповідно суспензійними гелями або емульгельми. USP визначає гелі як напівтверді системи, що складаються як із суспензій дрібних неорганічних частинок, так і з досить великих органічних молекул, розподілених у рідині [13-16].

У фармації найбільш поширеними є водні і водно-спиртові гелі. Препарати, приготовані за допомогою гелеутворювачів, мають ряд переваг. Адсорбційні властивості таких основ дозволяють ефективно поглинати секреторні продукти та шкірні екскреторні, вони не мають комедогенних властивостей (оптимальними дані гелі є при опрацюванні засобів для проблемної та жирної типів шкіри). Вивільнення активних речовин з гелевих основ відбувається більш повно й рівномірно, ніж з гідрофобних або гідрофільних мазей чи кремів.

Гелі здатні утворювати гладкі надтонкі плівки при нанесенні на шкіру або слизові, чим досягається пролонгований ефект таких препаратів, їх адгезивність та спорідненість зі слизовими (найбільш ефективні гелі при створенні стоматологічних, венотонізуючих, офтальмологічних та назальних препаратів).

Гелі легко змиваються водою, не залишаючи плям, їх застосування супроводжується появою легкого охолоджуючого ефекту. Проявляючи гідрофільні властивості, ці основи добре розподіляються на слизових і шкірних поверхнях.

Світовою тенденцією є зростання інтересу до теми розробки складу гелів різної направленості дії, що й обумовлює актуальність більш глибокого вивчення номенклатури сучасних гелеутворювачів – речовин, за допомогою яких створюється гель [27, 28, 29].

Гелеутворювачі – сполуки, що надають кінцевому продукту властивостей гелю.

Головною технологічною функцією речовин даної групи є підвищення

в'язкості або формування гелевої структури різної міцності. «Ідеальний» гелеутворювач повинен мати наступні властивості:

- i. короткий час диспергуватися у дисперсійному середовищі з отриманням гелевої основи;
- b. утворювати стійку в'язку масу у широкому діапазоні значень рН та інтервалі температур;
- c. утримувати воду;
- d. мати спроможність до утворення міцної та прозорої плівки;
- e. не мати вираженого смаку та запаху;
- f. не виявляти токсичних властивостей;
- g. виявляти зволожуючу та ліфтингову дію;
- h. бути сумісними з багатьма хімічними субстанціями, зокрема водорозчинними ;
- i. мати доступну вартість.

Однак необхідно відмітити, що «ідеального» гелеутворювача не існує, його обирають відповідно до вимог, що висувуються до засобу, що розробляється. При додаванні ефективних активних субстанцій не всі відомі гелеутворювачі можуть задовільняти перерахованим вимогам [33].

Однією із основних властивостей, що визначає ефективність застосування гелеутворювачів у конкретному прописі, є їх повна розчинність, яка залежить перш за все від хімічної природи.

Досить складно класифікувати гелеутворювачі тільки за однією ознакою. Гелеутворювачі поділяються на неорганічні (бентоніт, кремнезем, лапоніт, алюмосилікат магнію) та органічні.

Найбільш розповсюдженою є класифікація за походженням. Останні залежно від походження ділять на природні, напівсинтетичні та синтетичні. Природні у свою чергу поділяють на білки тваринного походження (желатин, колаген), полісахариди рослинного (гуар, камедь ріжкового дерева, пектин) та мікробного (камеді ксантан та декстран, гелан, гіалуронова кислота) походження. Необхідно відмітити, що гіалуронова кислота може бути також

тваринного або синтетичного походження [36, 37].

Номенклатура загущувачів напівсинтетичного походження також досить широка. Це похідні целюлози, крохмалю, а також модифіковані речовини («Structura XL»). На даний час великим попитом користуються гелеутворювачі синтетичного походження, асортимент яких постійно розширюється. Це похідні акрилової кислоти («Carbopol»), вінілу (ПВП), ПЕГ та ін. Широко розповсюдженні карбомери створюють стабільні системи лише при рН від 5 до 8, а природні камеді потребують досить тривалого часу для приготування основи, причому одержані гелі, частіше за все, світло-жовтого кольору та непрозорі та є поживним середовищем для розвитку мікроорганізмів, а гелі на основі похідних целюлози схильні до синерезису при додаванні гідрофобних компонентів, наприклад, ефірних олій [38].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. На підставі даних наукової літератури здійснено аналіз етіології та патогенезу запальних захворювань пародонту.
2. Досліджено фармацевтичний ринок України на предмет наявності лікарських засобів для симптоматичного лікування ЗЗП. Виявлено, що дана група препаратів ненасичена та представлена в основному закордонними препаратами.
3. Обґрунтовано доцільність розробки гелю комплексно репаративної, протизапальної та антимікробної дії.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Теоретичне обґрунтування складу гелю

Створення ефективних і доступних лікарських препаратів є важливим завданням фармацевтичної галузі. Метою дипломної роботи є створення нового лікарського препарату у формі гелю для місцевого лікування запальних захворювань пародонту [23, 26]. Враховуючи етіопатогенез захворювання, складові гелю повинні мати протизапальну, репаративну та антимікробну активність. На основі даних літературних досліджень були обрані в якості активних фармацевтичних інгредієнтів такі речовини:

- густий екстракт ромашки лікарської;
- декспантенол;
- хлоргексидину біглюконат.

Неоціненними багатствами лікувальних властивостей володіють лікарські препарати, одержувані з рослинної сировини, оскільки в них містяться комплекси хімічних сполук, які одночасно проявляють комбінований терапевтичний вплив на те чи інше захворювання. Ромашка лікарська є рослиною, яка відома кожному. Лікувальний вплив ромашки є наслідком її складу, що включає великий комплекс хімічних елементів. В суцвіттях ромашки аптечної міститься ефірна олія 0,2-0,8%. Об'єктом наших досліджень був густий масляний екстракт, отриманий з квіток ромашки аптечної. Масляний екстракт ромашки аптечної був отриманий на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету. Екстракцію квіток ромашки проводили хлороформом. Екстракція хлороформом дозволяє максимально екстрагувати ефірні масла, основним з яких є хамазулен. Хамазулен володіє протизапальною, місцевоанестезуючою, антимікробною і репаративною дією. Тобто густий екстракт ромашки аптечної

має всі фармакологічні ефекти необхідними для лікування запальних захворювань пародонту [31, 32].

За останні десятиріччя значне розповсюдження придбали дезінфікуючі засоби з групи поверхнево-активних речовин (ПАР). З них в якості самостійних дезінфектантів використовують тільки катіонні та амфолітні ПАР. Перспективне використання таких речовин у складі композиційних препаратів. Протягом декількох років у медицині широко застосовують хлоргексидину біглюконат – катіонного бігуаніду .

Хлоргексидину біглюконат є одним з найбільш активних місцевих антисептичних засобів. Виявляє швидку та сильну бактеріоцидну дію щодо грам позитивних та грам негативних бактерій, грибів. Ефективний також відносно збудників венеричних захворювань: трепонем, гонококів, трихомонад. Не проявляє дії щодо вірусів та спор [20, 44, 46].

Препарат зберігає активність (хоча трохи зниженуїї) в присутності крові та гною. Його застосовують для обробки операційного поля і рук хірурга, стерилізації хірургічного інструменту, а також при гнійно-запальних процесах (промивання операційних ран, сечового міхура, порожнини рота і ін.) і для профілактики венеричних хвороб (сифіліс, гонорея, трихомоніаз).

Бактерицидний ефект хлоргексидину обумовлений скріпленням катіонів (результат дисоціації солі хлоргексидину у фізіологічному середовищі) з негативно зарядженими стінками бактерійних клітин. В малих концентраціях хлоргексидин викликає порушення осмотичної рівноваги бактерійних клітин і вихід з них калію і фосфору, що приводить до бактеріостатичного ефекту. При високих концентраціях хлоргексидину цитоплазматичний вміст бактерійної клітини осідає, що, викликає загибель бактерій.

Декспантенол - провітамін В₅, похідна форма і спиртовий аналог пантотенової кислоти. У процесі метаболізму в організмі декспантенол окислюється до пантотенової кислоти, що має протизапальну, регенеруючу, дерматопротекторну дію. Потрапляючи у клітини шкіри, декспантенол збільшує кількість колагену, фібробластів, частоту мітозів, прискорюючи тим

самим регенерацію шкіри та сприяючи загоєнню ран. Декспантенол проявляє імуномодельючу дію (підвищує тканинну резистентність за рахунок стимуляції функціональної активності нейтрофільних гранулятів), попереджає диференціацію і аномальну проліферацію фібробластів з утворенням колоїдних і гіпертрофічних рубців, а також пересушування шкіри. Декспантенол також впливає на пружність та еластичність шкіри [20].

Таким чином поєднання цих речовин в одній лікарській формі забезпечить комплексний репаративний, протизапальний та антисептичний терапевтичний вплив на запальний процес пародонту.

2.2. Характеристика об'єктів дослідження

Масляний густий екстракт ромашки лікарської

Густий екстракт отримували на кафедрі промислової фармації, НФаУ. В'язка маса темно-зеленого кольору. Вологість густого екстракту – 25%.

Декспантенол

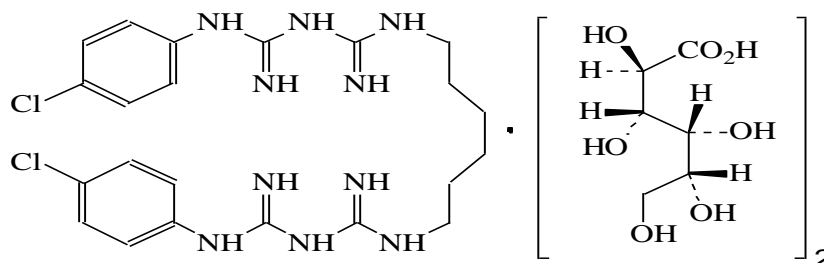
C₉H₁₉NO₄

М.м.205,26

Безбарвний або жовтуватий, глейкий порошок або глейка безбарвна рідина. Легко розчинний у воді, спирті, важко розчинний в ефірі [18].

Хлоргексидину біглюконату розчин 20%

Водний розчин, що містить не менш ніж 190 г/л та не більш ніж 210 г/л



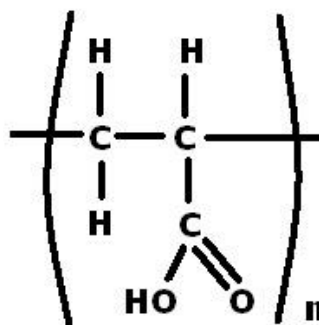
1,1'-(гексан-1,6-диіл)біс[5-(4-хлорофеніл)бігуанід] ди-D-глюконату

Брутто-формула C₂₂H₃₀Cl₂N₁₀, 2C₆H₁₂Cl₂O₇

М.м. 898

Безбарвна або блідо-жовта рідина, змішується з водою, розчинна в ацетоні та спирті.

Карбопол



За зовнішнім виглядом являє собою білий хлопко-подібний порошок, набухає у воді та в інших полярних розчинниках після диспергування утворює стабільні гелі при нейтралізації розчинами речовин основного характеру. Об'ємна густина - 208 кг/м³, густина полімеру - 1,39-1,41 кг/м³. Величина рН 1%-ї водної дисперсії складає 2,5 - 3,5. При значеннях рН>6, карбоксильні групи полімеру іонізуються, в результаті чого між негативно зарядженими частинками відбувається відштовхування, що приводить до набухання полімеру і розрівнюванню ціпочки [18].

Трометамол



Мол. м. 121,1

Білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді, помірно розчинний в етанолі, малорозчинний в етилацетаті [18].

Калій гідроксид

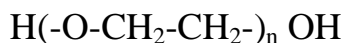
Неорганічна сполука ряду гідроксидів складу. Білі, дуже гігроскопічні кристали, але гігроскопічність менша, ніж в гідроксиду натрію. Водні розчини КОН мають сильно лужну реакцію [18].

Гліцерин

Сиропоподібна рідина, липка на дотик, солодка на смак, без запаху, прозора, безбарвна або майже безбарвна, дуже гігроскопічна, поглинає вологу з повітря (до 40% за масою). Змішується з водою, етанолом, метанолом у будь-

яких співвідношеннях, малорозчинний в ацетоні, етилацетоні (1 : 11), практично нерозчинний в етері (1 : 500), хлороформі й жирних оліях. При змішуванні гліцерину з водою виділяється тепло і відбувається контракція (зменшення об'єму) [18].

Поліетиленоксид-400 (ПЕО-400)



де $n=8-10$

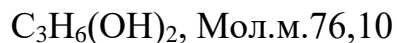
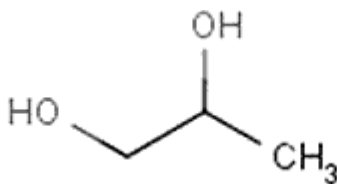
М.м. 375-450.

Поліетиленоксид-400 - продукт полімеризації окислу етилену, або етиленгліколю. Застосовується як компонент основи для мазей і супозиторіїв.

Безбарвна, прозора в'язка рідина із слабким характерним запахом. Гігроскопічний, змішується з водою, ацетоном, хлороформом, 95% спиртом в будь-яких співвідношеннях; не змішується з диетиловим ефіром [18].

Пропіленгліколь (1,2 пропандіол)

Безбарвна з солодким смаком густа рідина (густина 1,035-1,037 г/см³).



Добре змішується з водою, етиловим, бензиловим спиртами, більшістю органічних розчинників (ацетоном, хлороформом та ін.), погано розчиняється в етері (1:6), петролейному етері, бензолі, не змішується з жирними оліями. Пропіленгліколь отримав широке розповсюдження у фармацевтичних прописах, розглядається як нетоксична речовина і використовується в багатьох косметичних і харчових продуктах [18]..

Сорбіт

Це порошок без запаху, білого кольору або майже безбарвний, кристалічний або аморфний, гігроскопічний.

Сорбіт має такі властивості: рН - 4,5 - 7,0 (для 10% водного розчину); стискання залежить від розміру частинок і виду сорбіту; питома вага - 1,49 г/см³; щільність — 0,448 г/см³, щільність — 1,507 г/см³; характеристики

плинності залежать від розміру частинок і виду сорбіту [18].

Твін-80

Рідка речовина від лимонного до бурштинового кольору, зі слабким запахом, гірка на смак. Розчинна у воді та органічних розчинниках; синтетичний емульгатор; складний естер олеїнової кислоти і поліоксиетильованого сорбітану. Густина від 1,060 до 1,100 г/см³; рН від 6,0 до 8,0 (5% водний розчин, потенціометрично), ГЛБ 14,5 [18].

ПЕГ-40-стеарат

Бурштинового кольору, злегка в'язка рідина з природно м'яким жирним запахом. Він використовується в косметиці та косметичних виробів, як емульгатор, поверхнево-активна речовина, і аромат інгредієнтів. Не вважається дратівливим речовиною, схвалений для використання організаціями CIR і FDA. CIR виявив, що Поліетиленгліколь-40-стеарат є безпечним для використання в концентраціях до 100%, не викликаючи роздратування, хоча і було виявлено, що воно може збільшувати чутливість до інших інгредієнтів. Молекулярний вага 40 означає, що він мінімально поглинається шкірою [18].

Вода очищена (Aqua purificata) – ДФУ 1.1, с. 308.

Використані у роботі розчинники, реактиви та розчини відповідають вимогам ДФУ та інших стандартів.

2.3. Методи дослідження

При виконанні роботи були використані сучасні фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати зразки як вихідних речовин, так і лікарських форм [35, 40].

Визначення величини рН досліджуваних гелевих основ та гелів

Величина рН є одним з показників, що характеризує фізико-хімічні властивості гелів. Від його значення залежить стабільність гелю,

всмоктування лікарських речовин, індиферентність гелю у відношенні до живих тканин. Величину рН вимірювали згідно ДФУ 2001, 2.2.3, потенціометрично. Зразок поміщали у скляний стакан місткістю 50 мл, шар препарату повинен бути не менше ніж 1,5 см і здійснювали вимір величини рН. Вимір проводили на приладі рН-150-МИ (ООО «Измерительная техника», Росія) при температурі 20 °С.

Реологічні властивості гелевих основ та модельних зразків гелів вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» (Німеччина) з набором коаксіальних циліндрів системи Н.

Вимірювання проводили при температурі 25°С, що фіксувались лабораторним термометром з ціною поділки 0,2 °С. Термостатування здійснювали за допомогою ультратермостату ТС-16А.

Наважку зразку близько 17,0 г вміщували в ємність зовнішнього нерухомого циліндра. За допомогою термостату встановлювали необхідну температуру досліду, після цього змушували обертатися внутрішній циліндр і величину моменту відраховували за відхиленням індикатора приладу, показники якого пропорційні напрузі зсуву. При кожній швидкості деформації фіксували показники віскозиметра. Дотикову напругу зсуву обчислювали за формулою 2.1:

$$\tau = Z \cdot \alpha \quad (2.1)$$

де τ - дотикова напруга зсуву, 10^{-1} Па;

Z - константа циліндра, 10^{-1} Па;

α - показання індикаторного приладу.

Константа циліндра зазначена в паспорті приладу (використовували набір циліндрів системи Н, константа складає $Z_1 - 28,9$; $Z_2 - 286,8$). Ефективну в'язкість розраховували, використовуючи отримані величини дотикової напруги зсуву, за формулою 2.2.

$$\eta = \frac{\tau}{D_R} \quad (2.2)$$

де η – ефективна в'язкість, Па/с;

τ – дотикова напруга зсуву, 10^{-1} Па;

D_r – швидкість зсуву, s^{-1} .

Прилад дозволяє вимірювати дотикову напругу зсуву в інтервалі $1,6 - 3,0 \cdot 10^3$, швидкості зсуву від 0,2 до $1310 s^{-1}$.

Визначення осмотичної активності

Осмотичні властивості визначали шляхом визначення кінетики абсорбції води крізь напівпроникну мембрану. Використовували спеціальний діалізатор (рис. 2.1), в якості мембрани – інертний пористий целюлозний матеріал – Curophan, Type 150 pm, $11 \pm 0,5$ мкм завтовшки. У процесі діалізу крізь мембрану відбувається дифузія води у систему з більш високою концентрацією кінетично активних одиниць – молекул або іонів.

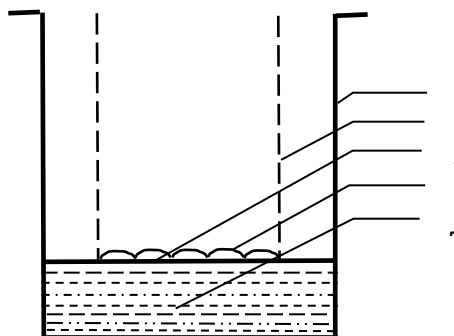


Рис. 2.1 Діалізатор. 1- камера для діалізу; 2-циліндр; 3- напівпроникна мембрана; 4-наважка гелю; 5-вода очищена.

3,0 г (точна наважка) зразку поміщають у скляний циліндр, дном якої є напівпроникна мембрана. Цей циліндр, у свою чергу, розташовують у камері для діалізу із середовищем (вода або буферний розчин) таким чином, щоб мембрана була занурена у воду на 2-5 мм. Циліндр із розчином і мембраною зважують до початку дослідження, а потім через певні проміжки часу до досягнення рівноваги, за якої припиняється поглинання води. У ході

експерименту об'єм середовища розчинення в камері підтримують на потрібному рівні. Із метою створення умов перебігу захворювання дослідження проводили при температурі $(37 \pm 0,5)^{\circ}\text{C}$, яку підтримували за допомогою термостата ТС-80М-2. Зважування проводили із точністю 0,01 г. Кількість адсорбованого розчину виражали у відсотках до вихідної маси наважки зразка.

Зважування здійснювали на лабораторних електронних вагах «Certus - 300» фірми KODA (Україна), діапазон зважування 0,1 – 300 г, дискретність зважування 0,005 г. Ваги LGCN-3075, фірми JADEVER Scale Co., Ltd (Тайвань) діапазон зважування 0,05 – 750 г, дискретність зважування 0,1 г

Диспергування карбополу у воді проводили з використанням лабораторної магнітної мішалки ЛММ-2 (ОАО «Ангарський електромеханічний завод», Росія; діапазон швидкості перемішування 0 – 1600 об/хв) протягом 1 год.

Змішування інгредієнтів при виготовленні гелю проводили за допомогою роторної мішалки з цифровим управлінням, серії «WiseStir», модель HS-30D, виробництва фірми «Daihan» (Корея), діапазон швидкості перемішування 200-3000 об/хв..

Визначення однорідності проводили за методикою ДФУ наступним чином: чотири проби препарату по 20-30 мг кожна, поміщували по дві проби на предметне скло, накривали другим предметним склом і міцно притискали до утворення плям діаметром близько 2 см.

Визначення розчинності діючих речовин у розчинниках

Згідно з ДФУ вид. 1; п.1.4.,С. 5.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. На підставі розробленого плану дипломної роботи, використовуючи реологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні, визначено план розробки лікарського засобу у вигляді гелю комплексної терапевтичної дії.
2. Визначено коло методів досліджень, необхідних для розробки оптимального складу та створення раціональної технології виготовлення гелю.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Розробка складу гелю для застосування у стоматології

Значна розповсюдженість і збільшення рівня захворюваності населення фактично всіх країн світу на запальні захворювання пародонту і слизової оболонки порожнини рота (СОПР) спонукають до поглибленого вивчення цієї проблеми, а також підтверджують виправданість розробки нових ефективних лікарських препаратів для покращення технології терапевтичних заходів [40].

У випадку розробки ліків для місцевого застосування у терапевтичній стоматології це наступні вимоги: спрямовувати дію на усунення інфекції, що є чинником формування активного запалення та подальшого розвитку змін імунного статусу локального характеру; стимулювати регенерацію і рубцювання пародонтальних кишень; послаблювати виразність або ліквідувати прояви гіпоксії; сприяти підвищенню опірності пародонта, поліпшенню трофіки; не здійснювати подразнюючого впливу на пародонт і СОПР.

Нові ЛЗ, перш за все, мають бути ефективними, тобто мати певні фармакотерапевтичні властивості відповідно до сфери призначення. Основними принципами дії стоматологічних препаратів є вплив на пародонтопатогенну мікрофлору, продукти її життєдіяльності; запобігання або уповільнення прогресування патології; сприяння усуненню запалення, набряку та кровоточивості; зменшення проникності стінок судин; розрідження гнійного ексудату; стимуляція регенеративних та обмінних процесів. З огляду на зазначене, спектр фармакологічної дії має акумулювати смуги бажаної активності – антибактеріальну, протизапальну, репаративну, гемостатичну, мембраностабілізуючу, імуномодельуючу [1, 4, 10, 19].

Вимоги висуваються і до лікарської форми засобу, що розробляється, оскільки саме вона забезпечує оптимальний з позиції фармакокінетики,

терапевтичний ефект, зручність застосування і зберігання. Важливо враховувати анатомо-фізіологічні особливості ротової порожнини, оскільки активні інгредієнти, вивільнившись зі стоматологічного препарату, будуть безпосередньо контактувати з тканинами зубів, слизовою оболонкою і пародонтом. За допомогою лікарської форми місцевого застосування, залежно від поставлених завдань, стану хворого, інших чинників, можна контролювати (швидко чи пролонговане) надходження діючих речовин до місць ураження, забезпечити їх контактування з джерелами мікробних інвазій, за потреби сприяти комфортності тривалої терапії [25, 62, 64].

На всіх етапах лікування запально-інфекційних патологічних процесів застосовують аплікації на край ясен, змазування м'якими лікарськими формами (пастами, мазями, гелями), введення в пародонтальні кишені лікувальних плівок чи призначають полоскання, іригації, місцеві зрошення ротової порожнини рідкими розчинами, настоями, відварами, еліксирами, розведеними настоянками тощо. Менш поширеним, але перспективним є використання засобів у вигляді твердих лікарських форм – зборів, медичних олівців [37].

Беручи до уваги зазначені факти, окреслене коло об'єктів наступне:

- хлоргексидину біглюконат (забезпечує антимікробну дію);
- густий екстракт ромашки лікарської (забезпечує репаративну та протизапальну дію, слабку антимікробну дію);
- декспантенол (забезпечує репаративну, протизапальну, імуномодулюючу).

На основі аналізу літературних досліджень встановлено, що раціональною та найбільш поширеною лікарською формою для застосування у стоматологічній практиці є м'яка форма, а саме гель. Це зумовлено зручністю використання та фармакологічною доцільністю.

Сьогодні багато провідних виробників лікарських засобів віддають перевагу випуску м'яких лікарських форм у вигляді гелю. Не дивлячись на те, що гелі як окрема група виділилися нещодавно, вони вже завоювали попит

споживачів і захоплюють все більш вагому частку ринку, маючи багато переваг, а саме:

- a. економічність (для отримання гелю необхідна невелика кількість гелеутворювача, технологічна схема отримання та обладнання більш простіші ніж у мазей);
- b. ефективність (висока біодоступність через шкіру і слизові оболонки; до їх складу можна вводити різні фармацевтичні інгредієнти;
- c. високі споживчі властивості (легко наносяться, розподіляються і змиваються зі шкіри; не залишають на шкірі жирного блиску; приємні суб'єктивні відчуття при аплікації в порівнянні з мазями),
- d. широке коло застосування (простота та безпека застосування в порівнянні з іншими ЛФ; можливість призначення гелів з метою місцевої і резорбтивної дії) [5, 6, 7, 30, 36].

У фармацевтичній і косметичній промисловості при розробці препаратів гелевої форми широке розповсюдження знайшли високомолекулярні речовини - співполімери акрилової кислоти. Співполімери акрилової кислоти забезпечують високу загущуючу здатність при низькій концентрації (до 1 %). Причому структурно-механічні властивості препаратів з акриловими гелеутворювачами (структурна в'язкість, тиксотропія й ін.) залишаються стабільними протягом тривалого терміну зберігання. На основі акрилових співполімерів розроблені дерматологічні, офтальмологічні, назальні та ін. лікарські препарати [18, 36].

Карбомери (карбополи, ВР: Carbomers, PhEur: Carbomera, USP: Carbomer) фірми «Lubrizol» є найбільш відомими представниками даної групи ВМС. При отриманні гелів, емульсій та суспензій використовують карбомери різних марок: 940, 980, 934Р, 971Р, 974Р, 1342, 1382, 5984, 2984, Ultrez 10, Ultrez 21, ETD 2001, ETD 2020 та ін.

У пероральних гелях використовують марки 934Р, 971Р, 974Р. У їх синтезі застосовують менш токсичні розчинники – етилацетат і суміш етилацетату з циклогексаном [18, 36].

Таким чином, в першу чергу були виготовлені гелі карбополу (974Р) із різною концентрацією 0,5%, 1,0%, 1,5%. Нейтралізацію проводили 10% розчином трометамолу до рН 5-6. Для характеристики консистентних властивостей гелів виконували реологічні дослідження, методика виконання наведена у розділі 2. Результати реологічних досліджень наведені на рис.3.1 та 3.2.

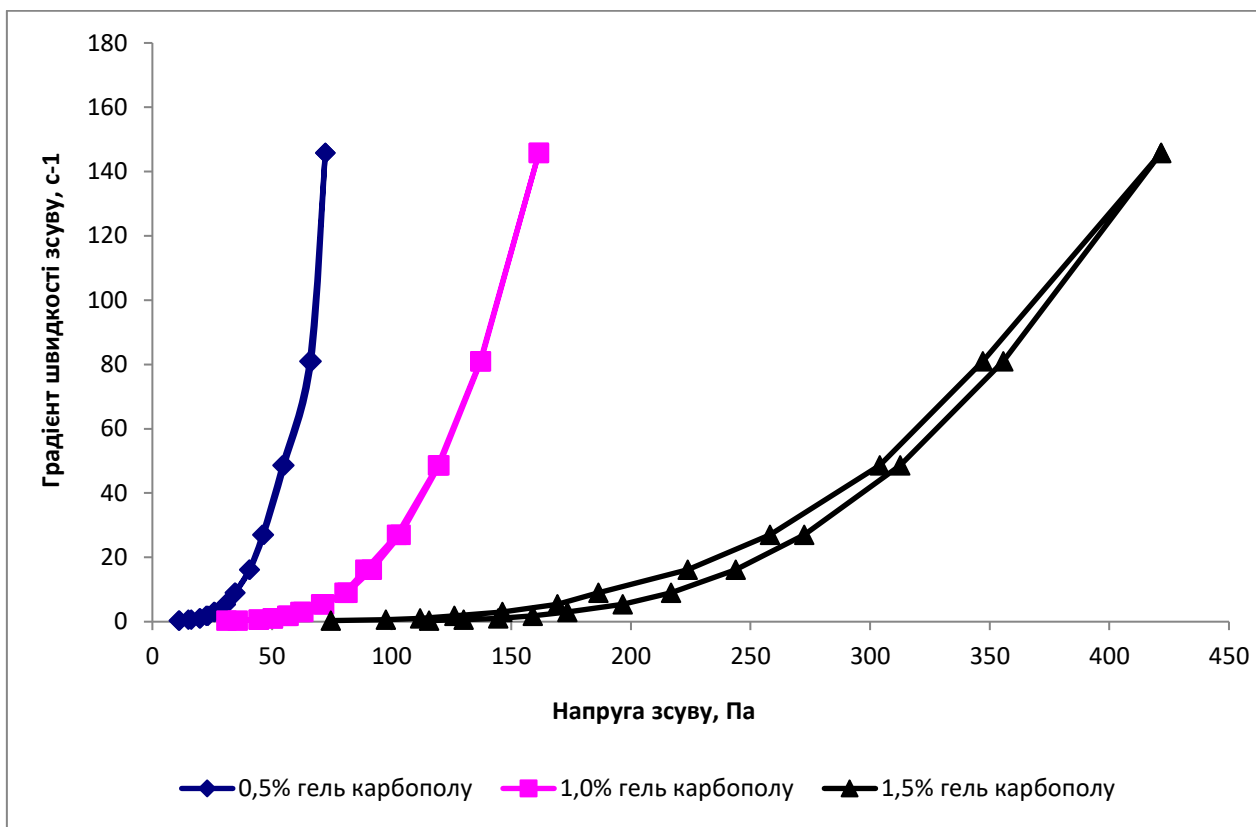


Рис.3.1. Реограми плинугелів карбополу

Усі зразки мають неньютонівський тип течії, а саме пластичний. Плин системи починається після деякого значення зусилля зсуву, що виражене у градієнті швидкості зсуву. До початку плинугсистема веде себе як тверде пружне тіло, а після досягнення граничного значення системі притаманні пластичні властивості, тобто система здатна до намазування. Збільшення концентрації карбополу на 0,5% в значній мірі збільшує структурну в'язкість гелю. Вибір концентрації карбополу обумовлюється кількістю діючих речовин які плануються вводитися, оскільки останні можуть суттєво вплинути на значення в'язкості, знижуючи або навпаки підвищуючи її значення. В

фармацевтичній практиці досить часто використовується 1% гель карбополу, як носій активних компонентів. На рис.3.2 наведено графік залежності ефективної в'язкості гелів карбополу від швидкості деформації. На проміжку високих швидкостей зсуву гелі набувають постійного значення в'язкості, тобто повністю деформовані [1, 21, 22, 29].

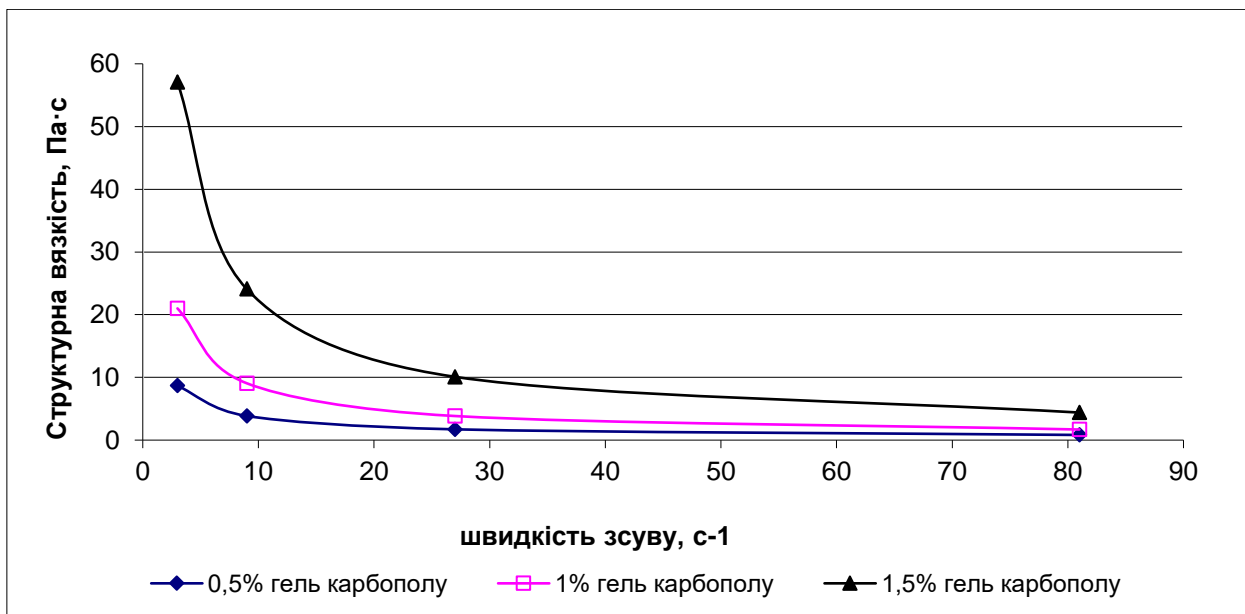


Рис. 3.2. Залежність структурної в'язкості гелів карбополу від швидкості зсуву.

Надання лікарському засобу відповідних показників біодоступності – одне з найважливіших питань розробки нового лікарського засобу. Значний вплив на біодоступність препарату має вид носія лікарської речовини та характер її розподілу в препараті. Введення діючої речовини до складу препарату може проводитися як по типу суспензії, так і у вигляді розчину, при розчиненні субстанції у відповідних розчинниках. Встановлено, що м'які лікарські засоби із вмістом розчиненої лікарської субстанції мають кращий терапевтичний ефект. В рідких випадках не використовують попереднього розчинення діючої субстанції у розчиннику у зв'язку із неможливістю його розчинення або із небажаними хімічними процесами, що призводять до втрати фармакологічної дії речовиною. При розробці лікарських засобів місцевого застосування із вмістом мало розчинних або нерозчинних у воді лікарських

речовин широко використовуються гідрофільні неводні розчинники або їх суміші із водою. До гідрофільних неводних розчинників відносяться спирт етиловий, ізопропанол, пропіленгліколь, гліцерин, макроголи 200-600, диметилсульфоксид та ін. Завдяки своїм властивостям, деякі із гідрофільних неводних розчинників, можуть виконувати пом'якшуючу, зволожуючу дію, функцію пенетраторів, солюбілізаторів чи структуроутворюючих допоміжних речовин [18].

При розробці лікарських засобів велике значення має знання розчинності лікарської субстанції у розчинниках різної природи або у конкретному розчині. Як правило, велика кількість речовин має обмежену розчинність у воді, що викликає ускладнення при створенні лікарських препаратів у вигляді мазей, кремів, пін та емульсій.

Другим етапом наших досліджень при розробці складу гелю стало дослідження розчинності масляного екстракту ромашки лікарської. Виходячи із фізико-хімічних властивостей масляного екстракту нами на етапі розробки складу було досліджено його розчинність у пропіленгліколі, поліетиленоксиді-400 та у гліцерині. Також були встановлені оптимальні співвідношення діючої речовини та розчинника. Збільшення температури покращує розчинність. З метою встановлення температури розчинення діючих речовин були виготовлені зразки розчинів. Виготовлені розчини діючих речовин термостатувались на водяній бані при різних температурах. Результати досліджень наведено у таблиці 3.1 та 3.2.

Як видно із даних, наведених у таблицях, масляний густий екстракт ромашки лікарської частково розчиняється у пропіленгліколі, поліетиленоксиді-400, та практично не розчиняється у гліцерині. Підвищення температури розчину на розчинність не впливає.

Для покращення розчинення діючих речовин часто використовують поверхнево-активні речовини, такі як полісорбати (твіни), гідрогенізовані жири та ін..

В таблиці 3.2. наведено результати розчинення густого екстракту в

змішаному розчиннику пропіленгліколь+твін-20, пропіленгліколь+поліетиленгліколь-40-стеарат, поліетиленоксид-400+твін-20, поліетиленоксид-400+ поліетиленгліколь-40-стеарат.

Таблиця 3.1

Розчинність густого екстракту ромашки

Розчинник	Температура / Дані про розчинність			
	(40±1)°C	(50±1)°C	(60±1)°C	(70±1)°C
Пропіленгліколь	Частково розчинний	Частково розчинний	Частково розчинний	Частково розчинний
Поліетиленоксид-400	Частково розчинний	Частково розчинний	Частково розчинний	Частково розчинний
Гліцерин	Не розчинний	Не розчинний	Не розчинний	Не розчинний

Таблиця 3.2

Розчинність густого екстракту ромашки

Розчинник	Температура / Дані про розчинність			
	(40±1)°C	(45±1)°C	(50±1)°C	(55±1)°C
Пропіленгліколь, твін-20	Частково розчинний	Розчинний	Розчинний	Розчинний
Пропіленгліколь, ПЕГ-40-стеарат	Частково розчинний	Розчинний	Розчинний	Розчинний
Поліетиленоксид-400, твін-20	Частково розчинний	Розчинний	Розчинний	Розчинний
Поліетиленоксид-400, ПЕГ-40-стеарат	Частково розчинний	Розчинний	Розчинний	Розчинний

Як видно, із таблиці 3.2, густий екстракт ромашки, повністю розчиняється в усіх змішаних розчинниках при температурі 45°C і вище.

Для задовільнення споживчих властивостей, таких як приємний смак, що є важливим аспектом під час використання гелю доцільно ввести до складу коригенти смаку. У технології ліків використовують наступні підсолоджувачі: аспартам, сахарин, глюкоза, фруктоза, сорбіт, цикламат, ацесульфам калію, стевія. До складу дентальних гелів входять сорбіт та сахароза. Сорбіт дозволений до використання хворим на цукровий діабет. Тому до складу гелю запропоновано введення сорбіту, як коригенту смаку.

Використовують сорбіт у фармацевтичній технології як зволожувач, пластифікатор, наповнювач для таблеток і капсул, коригент (солодка речовина); широко використовується в косметичних і харчових продуктах. Особливо корисний у таблетках для жування завдяки його приємному солодкому смаку та відчуттю свіжості. У капсулах та лікарських плівках сорбіт використовують як пластифікатор [18, 22, 29].

У рідких фармацевтичних препаратах застосовується як коригент (замість цукру), стабілізатор, вітамін; підвищує швидкість розчинення індометацину; у сиропах ефективний як речовина, що запобігає кристалізації навколо загвинчувальної кришечки на контейнері. В ін'єкційних і зовнішніх препаратах використовується як активний фармацевтичний інгредієнт (осмотична речовина). Найбільш часто сорбіт використовується у таких концентраціях: як зволожувач — 3–15%; як наповнювач і зв'язувальна речовина — 25–90%, засіб для контролю вологи в таблетках — 3–10%, в ін'єкціях — 10–25%, в оральних розчинах — 20–35% і суспензіях — 70%, зубних пастах — 20–60%, емульсіях для зовнішнього застосування — 2–18%; як пластифікатор желатину і целюлози — 5–20%, замінник гліцерину і пропіленгліколю — 25–90%; для запобігання прилипанню кришечок у сиропах і еліксирах — 15–30% [18].

Запропонований склад гелю під умовною назвою «Стоматодекс» наведено в таблиці 3.3 та 3.4.

Таблиця 3.3

Склад зразків (РЯД 1)

Назва речовин	Склад, %			
	Зразок №1_1	Зразок №1_2	Зразок №1_3	Зразок №1_4
Густий екстракт ромашки	0,5			
Декспантенол	5,0			
Хлоргексидину біглюконат	5,0			
Карбопол	1,0			
10% розчин трометамолу	до рН 5-6			
Пропіленгліколь	10			
Твін-20	0,5	1,0	1,5	2,0
Сорбіт	20			
Гліцерин	5			
Вода очищена	до 100%			

Таблиця 3.4

Склад зразків (РЯД 2)

Назва речовин	Склад, %			
	Зразок №2_1	Зразок №2_2	Зразок №2_3	Зразок №2_4
Густий екстракт ромашки	0,5			
Декспантенол	5,0			
Хлоргексидину біглюконат	5,0			
Карбопол	1,0			
10% розчин трометамолу	до рН 5-6			
Пропіленгліколь	10			
ПЕГ-40-стеарат	0,5	1,0	1,5	2,0
Сорбіт	20			
Гліцерин	5			
Вода очищена	до 100%			

Вимірювання реологічних параметрів зразків гелю проводили на ротаційному віскозиметрі “Реотест - 2” (Німеччина) із коаксіальними циліндрами за методикою Державної Фармакопеї України (2.2.10) у широкому діапазоні швидкостей зсуву. Дослідження проводили при температурі $(25 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ (максимальна температура зберігання лікарського засобу).

За результатами вимірювання будували реограми залежності напруги зсуву (τ) від градієнта швидкості зсуву (D_r) (рис. 3.3) за якими визначали межу текучості, тип течії та наявність тиксотропних властивостей [2].

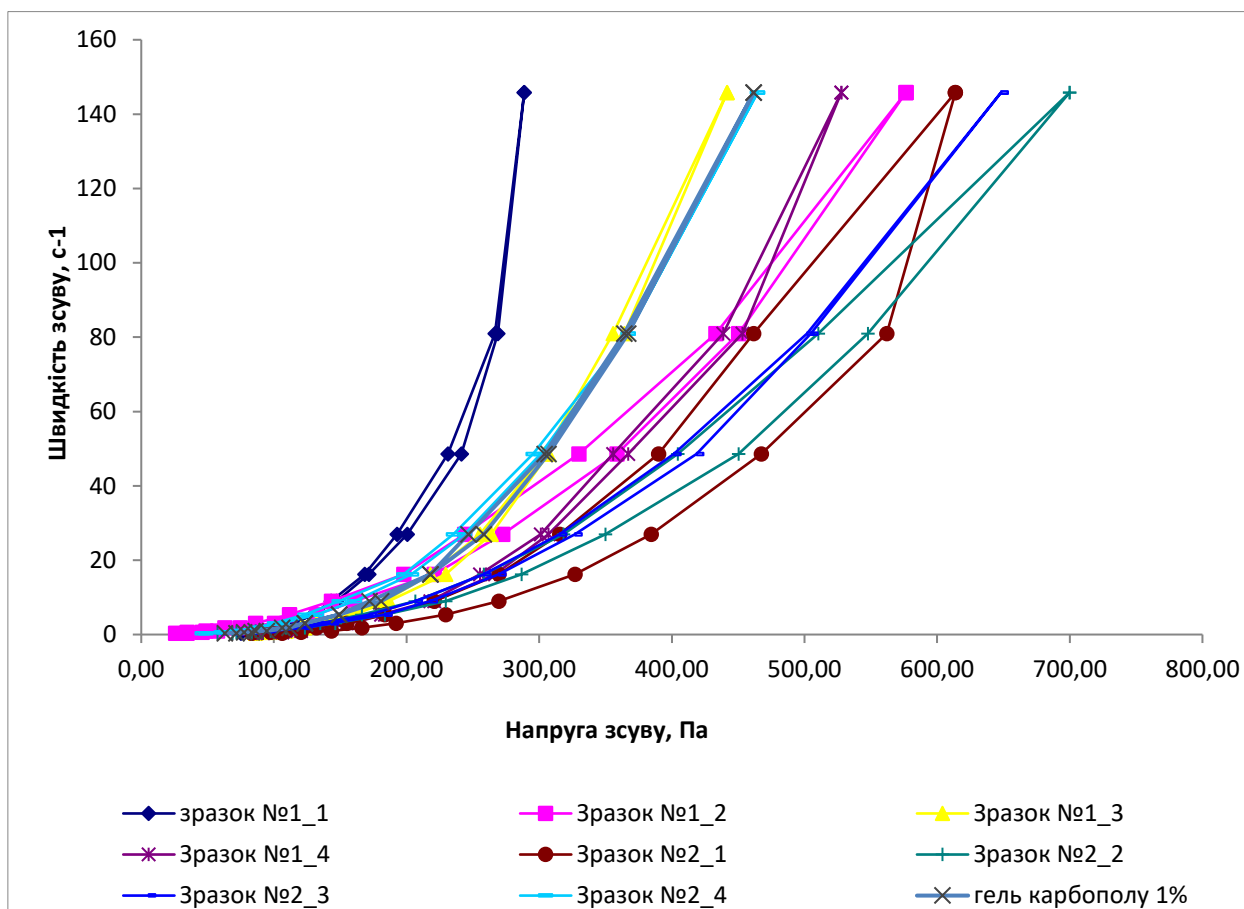


Рис.3.3 Реограми плинності зразків гелю

Як видно із рисунків, на яких відображено залежність властивостей гелю, усі зразки мають неньютонівський тип течії: при збільшенні швидкості зсуву криві напруги зсуву плавно зростають. Побудовані криві плинності досліджуваних зразків свідчать також про те, що їх плин починається не відразу, а лише після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. В межах спадаючої напруги в'язкість зразків поступово

відновлюється. Це підтверджує пластично-в'язкі та тиксотропні властивості досліджуваних емульсій. При цьому характерно, що в період зменшення напруги зсуву відновлення структури запізнюється [37].

На реограмах низхідні та висхідні криві утворюють петлі гістерезису, що підтверджує тиксотропність досліджуваних систем. Аналізуючи петлі гістерезису можна зробити висновок, що дослідні зразки мають достатню тиксотропність, про що свідчить значна площа поверхні. Наявність тиксотропних властивостей зразків свідчить про зручність і легкість їх нанесення на слизисту порожнину рота, фасування, а також їх екструзію із туб.

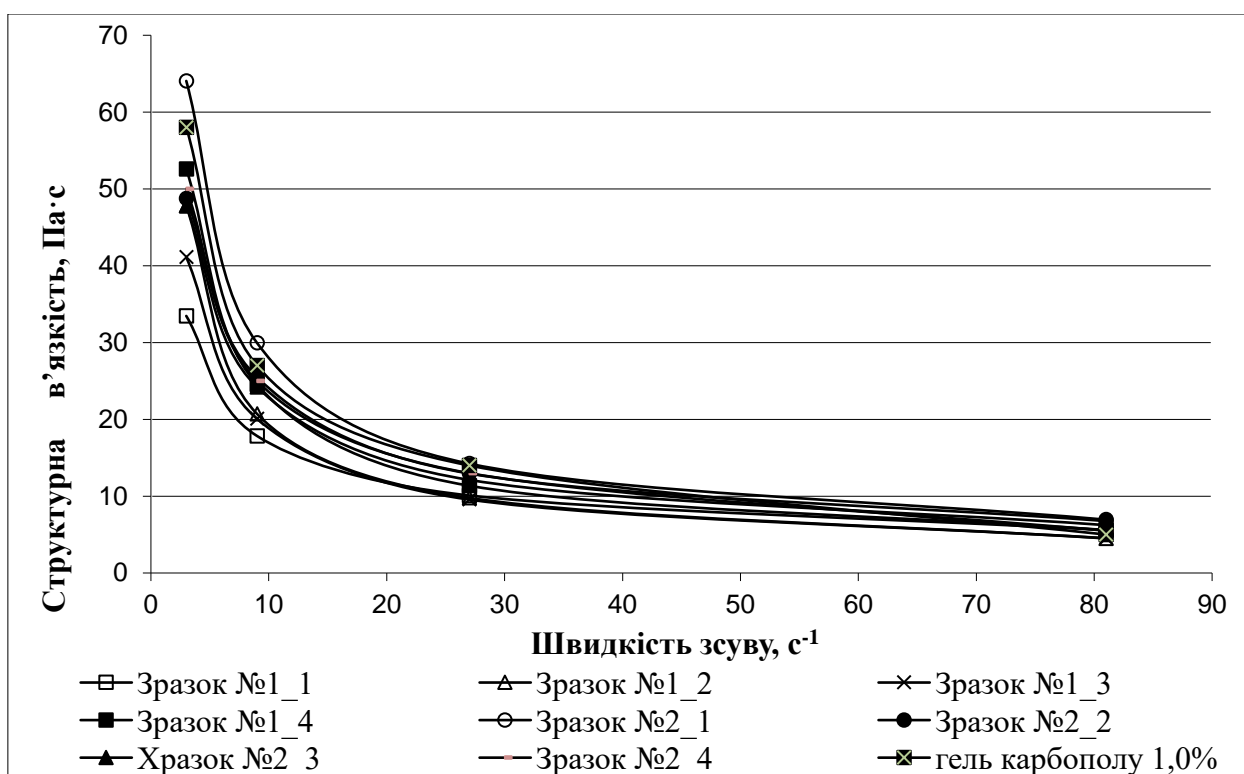


Рис. 3.4. Залежність структурної в'язкості від градієнту швидкості зсуву

Наступним нашим завданням було дослідження швидкості та повноти вивільнення діючих речовин з препарату за допомогою використання біофармацевтичного методу в дослідах *in vitro* на агарових пластинках, що базується на фізико-хімічному визначенні дифузії речовин в агаровий гель, до якого додавали відповідні реактиви, з метою прогнозування біодоступності, за допомогою застосування хімічних реакцій тотожності за фармакопейними

методиками аналізу [21].

Вказаний метод, використовується для вивчення антимікробної активності препаратів або субстанцій, однак його модифікація була використана нами для вивчення динаміки вивільнення фенольних сполук - якщо в агар додати специфічний реактив, здатний при взаємодії з діючою речовиною давати характерну кольорову реакцію, то за дифузією вказаних біологічно активних сполук в агар можна визначити ступінь та відслідкувати швидкість і динаміку вивільнення з дослідних зразків гелів «Стоматодекс».

У чашки однакового діаметру заливали агаровий гель, до якого було додано реактив: 10 % розчин калію гідроксиду для виявлення фенольних сполук, що містяться густому екстракті ромашки, таким чином, щоб після охолодження утворився шар застиглого гелю товщиною 0,5-1 см. Після застигання на ньому розміщували на рівній відстані один від одного циліндрики з нержавіючою сталі діаметром 8 мм, і заливали розплавлений та охолоджений до 45° С верхній шар агарового гелю із внесеним у нього відповідним реактивом. Після застигання шару з нього виймали циліндрики, і в лунки, що утворилися, вносили по 0,2 грами дослідних зразків. Чашки Петрі витримували в термостаті при 37 С°. Діаметр зон забарвлення вимірювався через кожні 30 хвилин протягом 6 годин, а потім через 24 години. Дані досліджень представлені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Динаміка вивільнення фенольних сполук

Номер зразку	Час, хв					
	0,5	1,0	2,0	3,0	6,0	24,0
	Діаметр забарвлених зон, мм					
№1.1_твін-20 0,5%	0	9,5	10,8	18	20,1	22
№1.2_твін-20 1,0%	0	9,2	10,0	18,2	20,0	23

№1.3_ТВІН-20 1,5%	0	9,5	10,3	18,8	20,3	21,0
№1.4_ТВІН-20 2,0%	0	9,6	10,5	18,6	20,4	22,0
№2.1_ПЕГ-40-стеарат 0,5%	0	9,2	10,1	17,5	19,1	21,0
№2.2_ПЕГ-40-стеарат 1,0%	0	9,3	10,5	17,6	19,5	22,0
№2.3_ПЕГ-40-стеарат 1,5%	0	9,4	10,8	17,4	19,3	22,0
№2.4_ПЕГ-40-стеарат 2,0%	0	9,2	10,5	17,8	19,7	22,0

Вивільнення біологічно активних речовин відбувається в усіх зразків та в однаковій швидкості вивідбнення. Тому в якості сорозчинника для розчинення густого екстракту ми можемо використати одну із досліджуваних речовин в концентрації 0,5%. Таким чином склад гелю «Стоматодекс» наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Склад гелю «Стоматодекс»

Назва речовин	Склад, %
Густий екстракт ромашки	0,5
Декспантенол	5,0
Хлоргексидину біглюконат	5,0
Карбопол	1,0
10% розчин трометамолу	до рН 5-6
Пропіленгліколь	10
ПЕГ-40-стеарат	0,5
Сорбіт	20
Гліцерин	5
Вода очищена	до 100%

Сорбіт використовується як підсолоджувач у складі сиропів у концентрації 40-60%. Разом із тим сорбіт проявляє властивості пластифікатора, зволожувача та осмотично активного компонента, тобто речовина яка здатна поглинати своїм об'ємом рідину [37]. Концентрація сорбіту у складі гелю виявляє полі

функціональні функції: коригента смаку, осмотичного активного компонента та пластифікатора. Осмотичну активність виражають у кількості адсорбованої рідини у відсотках. Для досліду готували зразки гелю із різною концентрацією сорбіту: 10%, 15% та 20%. Методику визначення осмотичної активності наведено у розділі 2. Результати експериментальних досліджень наведено на рис. 3.5.

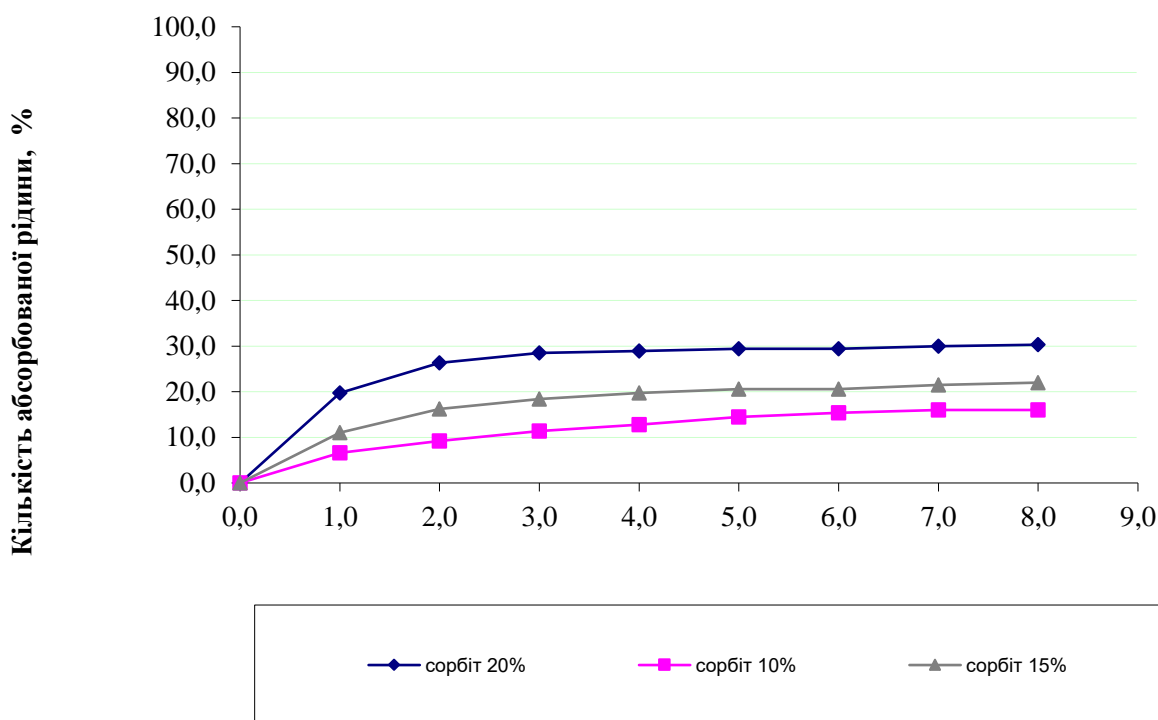


Рис. 3.5 Кінетика абсорбції рідини зразками гелю в залежності від вмісту сорбіту

Як видно із отриманих даних, збільшення концентрації сорбіту у складі гелю збільшує осмотичну активність від 15% до 30%. Гель має добрі адгезивні властивості, добре наноситься та має приємний солодкий смак.

3.2 Короткий опис технології виробництва гелю

Стадія 1. Підготовка сировини.

У збірниках на вагах зважують необхідну кількість густого екстракту

ромашки, декспантенолу, холргексидину білюконату, карбополу, трометамолу, пропіленгліколю, сорбіту, гліцерину, ПЕГ-40-стеарату та води очищеної.

Стадія 2. Приготування розчину трометамолу

У реактор відвантажують заздалегідь відважену необхідну кількість трометамолу та води очищеної. Отриману масу перемішують мішалкою із швидкістю обертання 45 об/хв до отримання однорідної рідини.

Стадія 3. Приготування розчину густого екстракту ромашки

У реактор відвантажують заздалегідь відважену необхідну кількість густого екстракту ромашки, пропіленгліколю та ПЕГ-40-стеарату. Отриману масу перемішують за допомогою якірної або лопатевої мішалки швидкістю обертання 45 об/хв при температурі 45 °С до повного розчинення та отримання однорідної маси.

Стадія 4. Приготування розчину сорбіту

У реактор відвантажують заздалегідь відважену необхідну кількість сорбіту та води очищеної. Отриману масу перемішують за допомогою якірної або лопатевої мішалки швидкістю обертання 45 об/хв до повного розчинення сорбіту.

Стадія 5. Приготування гелевої основи

У реактор-гомогенізатор відвантажують заздалегідь відважену необхідну кількості карбополу та воду очищену. Отриману масу перемішують лопатевою мішалками із швидкістю обертання 45 об/хв. протягом 1 години. Потім додають 10% розчин трометамолу до отримання рН 5-6, при цьому масу продовжують перемішувати.

Стадія 6. Отримання гелю

У реактор-гомогенізатор із гелевою основою передають розчин густого екстракту за допомогою вакууму глибиною 0,05-0,06 МПа. Отриману суміш гомогенізують до отримання однорідної маси. Потім послідовно додають гліцерин, розчин сорбіту, декспантенол та холргексидину біглюконат.

Від отриманого гелю відбирають пробу для проведення контролю якості

проміжної продукції та передають у ВКЯ. Після отримання результатів про відповідність усім показникам якості гелю відвантажують у збірник за допомогою стислого повітря під тиском 0,5-0,7 МПа.

Стадія 7. Дозування гелю в туби.

Гель при кімнатній температурі транспортують порціями в бункер тубонаповнюючого автомата і дозують по 25 г у туби алюмінієві для медичних цілей, з мембраною та з латексним кільцем за ТУ У 28.7-25463020-006-2003, виробництва ТОВ “Тубний завод”, м. Харків. Періодично на вагах здійснюється контроль маси гелю, що фасують у туби.

Стадія 8. Пакування туб в пачки.

Кожну тубу разом з листком-вкладишем поміщають у пачку з картону. Перевіряють комплектність пакування, а також правильність і чіткість маркування.

Стадія 9. Пакування в групову тару.

Препарат у вторинному пакуванні (у пачках) упаковують у групове пакування.

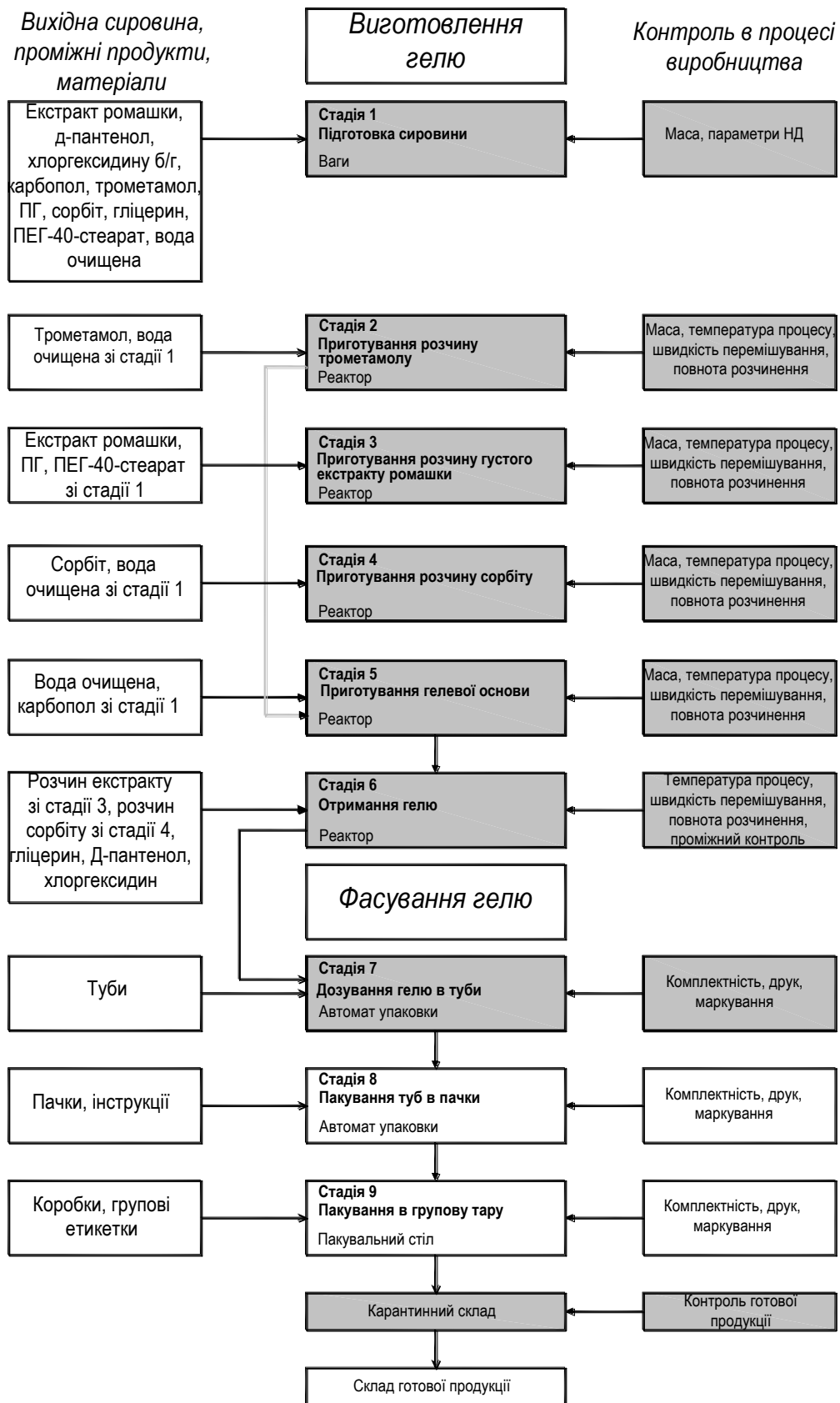


Рис.3.6 Технологічна схема виготовлення гелю

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. В результаті проведених фізико-хімічних, реологічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень розроблено гель на карбопольній основі комбінованої дії для лікування запальних захворювань пародонту.

2. Розроблена технологія виготовлення гелю та складена технологічна схема виробництва гелю під умовною назвою «Стоматодекс».

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На підставі даних наукової літератури здійснено аналіз етіології та патогенезу запальних захворювань пародонту.
2. Досліджено фармацевтичний ринок України на предмет наявності лікарських засобів для симптоматичного лікування ЗЗП. Виявлено, що дана група препаратів ненасичена та представлена в основному закордонними препаратами.
3. Обґрунтовано доцільність розробки гелю комплексно репаративної, протизапальної та антимікробної дії.
4. На підставі розробленого плану наукової роботи, використовуючи реологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні, визначено план розробки лікарського засобу у вигляді гелю комплексної терапевтичної дії.
5. Визначено коло методів досліджень, необхідних для розробки оптимального складу та створення раціональної технології виготовлення гелю.
6. В результаті проведених фізико-хімічних, реологічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень розроблено гель на карбопольній основі комбінованої дії для лікування запальних захворювань пародонту.
7. Розроблена технологія виготовлення гелю та складена технологічна схема виробництва гелю під умовною назвою «Стоматодекс».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абакарова Д. С. Применение новой солкосерилсодержащей пленки Диплендента С при лечении травм слизистой оболочки рта // Стоматология. – 2004. – № 4. – С. 33–36.
2. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума концентраций: дис. ...канд. фармац. наук : 15.00.01 / А. А. Аркуша. – Х., 1982. – 184 с.
3. Батырбеков Е. О., Утельбаева З. Т., Умерзакова М. Б. и др. Релиз лекарственных препаратов из полимерных глазных пленок // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7 – С. 233–234.
4. Власенко І. О., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я. та ін. Результат лікування захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет із застосуванням лікарських плівок «Метронім-плівка» // Укр. журн. клін. лаб. мед. – 2011. – № 2. – С. 97–101.
5. Воловик Н. В. Розробка гелевих основ з карбомерами для м'яких лікарських засобів / Н. В. Воловик, М. О. Ляпунов // Вісник фармації. – 2001. – № 3 (27). – С. 51.
6. Воловик Н. В. Створення лікарських засобів у формі гелів / Н. В. Воловик, О. С. Назарова // Ліки та життя : тез. доп. II Міжнар. мед.-фармац. конгр. – К., 2005. – С. 133.
7. Воловик Н. В. Розробка і стандартизація протизапальних препаратів у формі гелів : дис. ... канд. фарм, наук : 15.00.03 / Н.В. Воловик. – Х., 2008. – 174 с.
8. Гриновець І. С., Калинюк Т. Г., Гриновець В. С. та ін. Опрацювання стоматологічних лікарських плівок для лікування хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота // Експеримент. клін. фізіол. біохім. – 2012. – № 2. – С. 97–103.
9. Давтян Л. Л., Тарасенко В. О. Фармакокінетичні показники лікарських плівок з контрольованим вивільненням діючих речовин // Фармац. журн. –

2010. – № 2. – С. 62–66.

10. Давтян Л. Л., Тимченко І. М., Власенко О. І. та ін. Обґрунтування фармакокінетичних показників лікарських плівок для задач математичного моделювання // Мед. інформатика та інженерія. – 2011. – № 1. – С. 45–47.

11. Давтян Л.Л., Коритнюк О.Я., Лук'янчук Л.І. Стоматологічні пародонтальні плівки як перспективна лікарська форма // VIII конгрес Світової Федерації Українських лікарських товариств. Тези доповідей. - Львів-Трускавець, 2000.- С. 342.

12. Давтян Л.Л., Коритнюк А. Я., Ярошенко С.С. Стоматологические пленки и пародонтит // Проблемы військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії, - К., 2000. – Вип. 6. - С. 71-78.

13. Державна Фармакопея України / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., 1 допов. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 494 с.

14. Державна Фармакопея України / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

15. Державна Фармакопея України / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., 2 допов. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.

16. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний центр». – 1 вид. – Х. : РІРЕГ, 2001.–556 с.

17. Державний реєстр лікарських засобів України / Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>

18. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. Посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І.М. Перцев, Д.І, Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін. ; за ред.. І.М. Перцева– Х. : Золоті сторінки, 2010 – 600 с.

19. Дослідження асортименту стоматологічних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України / Л.І. Шульга, Т.С. Безценна, О.Ф. Пімінов [та ін.] // Запорозький мед. журн. – 2012. – №5. – С. 110–113. Кравченко Л.С

20. Компендиум 2014 — лекарственные препараты / под. ред. Коваленко В. Н., Виктора А. П. — К. : Морион, 2016. — 2270 с.
21. Крушельницька О.В. Методологія та організація наукових досліджень: Навч. посібник / О.В. Крушельницька. — К.: Кондор, 2006. — 206 с.
22. Кухтенко Г. П. Вивчення реологічних властивостей лікарського засобу у формі крему з глюкокортикоїдом / Г. П. Кухтенко, О. В. Верховодова, О. О. Ляпунова // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : тез. доп. Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих учених. — Х. : НФаУ, 2007. — С. 120.
23. Леус П.А. Реализация массовых программ профилактики кариеса зубов и болезней периодонта с использованием научных фактов доказательной медицины и стоматологии / П.А. Леус // Вісник стоматології. — 2010. — №3. — С. 91–96.
24. Лікарські форми у вигляді полімерних плівок як засіб лікування стоматологічних та інших захворювань слизової оболонки (огляд літератури та власних досліджень) / І.С. Гриновець, Т.Г. Калинюк, А.В. Магльований, В.С. Гриновець // Журнал АМН України. — 2008. — Т. 14, №2. — С. 336–343.
25. Мазур И. П. Применение адгезивных стоматологических пленок «ДипленДента» в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом // Совр. стоматология. — 2006. — № 1. — С. 52–54.
26. Микробиологическая и иммунологическая характеристика пародонтитов и гингивитов с актиномикотической этиологией / Н.А. Агаева // Международный мед. журн. — 2010. — №3. — С. 102–106. Давтян Л.Л
27. Наказ МОЗ України від 26.06.2002 р. № 235 «Про затвердження Класифікатора лікарських форм» / Електронний ресурс. — Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=1113>
28. Настанова 42-01-2003. Технологічний процес. Документація. — К. : Моріон, 2003. — 42 с.
29. Настанова 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. — К. : МОЗ України,

2011. – 42 с.

30. Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських форм для стоматології: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. / Л.Л. Давтян. – К., 2006. – 42 с.

31. Обґрунтування оптимальної концентрації полігексаметилен гуанідину фосфату в кондитерських лікарських формах антимікробної дії для фармакотерапії й профілактики захворювань пародонта / А.В. Курінний, Н.Л. Количева, В.В. Гладишев [и др.] // Запорожский мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 100–103.

32. Панкрушева Т.А. Лекарственные формы, используемые в местной терапии воспалительных заболеваний пародонта / Т.А. Панкрушева, Н.В. Автина, А.А. Панкрушев // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, №1. – С. 139–141.

33. Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл.. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

34. Реологические исследования мягких лекарственных средств / Г. П. Кухтенко, А. С. Кухтенко, Э. Н. Капселямова, и др. // Медицина. – 2014. – №1(139). – С. – 6 – 9.

35. Стеченко Д.М. Методологія наукових досліджень: Підручник / Д.М. Стеченко, О.С. Чмир. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: Знання, 2007. – 317 с.

36. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів : дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.01 / І. І. Баранова ; наук. конс. О. Г. Башура ; НФаУ. - Х., 2011. - 309 с

37. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : моног. / под. ред. проф. И. М. Перцев – Х. : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2003. – 288 с.

38. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. : в 2-х т. / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко и др. ; под ред. И. М. Перцева,

И. А. Зупанца. – Х. : Изд-во НФАУ, 1999. – Т. 1. – 464 с.

39. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор 11. передмови В.П. Черних. – К.: «МОРІОН», 2005. – 848 с.

40. Шульга Л.І. Методологічні підходи до створення ефективних та безпечних стоматологічних лікарських засобів / Л.І. Шульга, О.Ф. Пімінов, С.М. Ролік // Український вісник психоневрології. – 2009. – Т. 17, №2. – С. 109–110.

41. Шульга Л.І. Обґрунтування придатності застосування субстанції рослинного походження та її вмісту у складі медичних олівців методом *in vivo* / Л.І. Шульга, О.Ф. Пімінов, Т.С. Безценна // Фармацевтичний часопис. – 2012. – №3. – С. 76–79.

42. Шульга Л.І. Оптимізація процесу створення екстракційного препарату стоматологічного призначення / Л.І.Шульга, І.П. Стороженко, О.Ф. Пімінов // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 199–202.

43. Шульга Л.І. Раціоналізація підходу до обґрунтування кількісного вмісту лікарської сировини препарату для стоматології / Л.І. Шульга // Мат. Всеукр. наук.-практ. конф. «Медична наука 2010» (16-17 грудня 2010 р., Полтава). – Полтава. – С. 132.

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

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

46. Эффективность аписоловой мази на основе прополиса для первичной профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта / Л.С. Кравченко, Г.Н. Солоденко, С.А. Бас // Достижения биологии та медицины. – 2008. – №2. – С. 59–62.

47. Aggarwal Jyoti, Singh Gurpreet, Saini Seema et al. A comparative investigation on different polymers employed in the formulation of oral fast

- dissolving films // *Inter. J. Pharmac. Sciences.* – 2012. – V. 4, N 1. – P. 1739–1741.
48. Arun Arya, Amrish Chandra, Vijay et al. Fast Dissolving Oral Films: An Innovative Drug Delivery System and Dosage Form // *Inter. J. Chem. Tech. Res.* – 2010. – V. 2, N 1. – P. 576–583.
49. Beztsenna T.S. Thermogravimetric evaluation of the biologically active substance in the development of the technology of dental medicine / T.S. Beztsenna, L.I. Shulga, A.F. Piminov // *Folia Medica Cassoviensia.* – 2010. – T. 65, №1, S.1. – P. 194.
50. Ding A., Nagarsenker M. Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of triclosan to the oral cavity // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2008. – V. 9, N 2. – P. 349–356.
51. Fulgêncio Gde O, Viana F. A., Ribeiro R. R. et al. New mucoadhesive chitosan film for ophthalmic drug delivery of timolol maleate: in vivo evaluation // *J. Ocular Pharmacol. Therap.* – 2012. – V. 28, N 4. – P. 350–358.
52. Garsuch V., Breitzkreutz J. Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2010. – V. 62, N 4. – P. 539–545.
53. Gilhotra R. M., Mishra D. N. Alginate-chitosan film for ocular drug delivery: Effect of surface cross-linking on film properties and characterization // *Pharmazie.* – 2008. – V. 63. – P. 576–579.
54. Juliano C. C. A., Pala C. L., Cossu M. Preparation and characterisation of polymeric films containing propolis // *J. Drug Delivery Science and Technol.* – 2007. – V. 17, N 3. – P. 177–180.
55. Khalid Al-Hezaimi, Mansour Al-Askar, Zuied Selamhe et al. Evaluation of Novel Adhesive Film Containing Ketorolac for Post-Surgery Pain Control: A Safety and Efficiency Study // *J. Periodontology.* – 2011. – V. 82, N 7. – P. 963–968.
56. Kumari A., Sharma P. K., Garg V. K. et al. Ocular inserts — Advancement in therapy of eye diseases // *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* – 2010. – V. 1, N 3. – P. 291–296.
57. PERIOCHIP (chlorhexidine gluconate) insert, extended release (Adrian

- Pharmaceuticals, LLC) / Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=c40ab6ac-8987-42d2-a95b-95fbfd3b0162>
58. PerioChip 2010 © / Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://periochip.com/>
59. Preis M., Pein M., Breitzkreutz J. Development of a Taste-Masked Orodispersible Film Containing Dimenhydrinate // *Pharmaceutics*. – 2012. – V. 4, N 4. – P. 551–562.
60. Priyanka Nagar, Iti Chauhan, Mohd Yasir. Insights into Polymers: Film Formers in Mouth Dissolving Films // *Drug Invention Today*. – 2011. – V. 3, N 12. – P. 280–289.
61. Rajasekaran A., Sivakumar V., Karthika K. et al. Design and evaluation of polymeric controlled release natamycin ocular inserts // *Engineering and technology*. – 2010. – V. 6, N 1. – P. 108–115.
62. Rathore K. S., Nema R. K. Review on Ocular Inserts // *Inter. J. Pharm. Tech. Res.* – 2009. – V. 1, N 2. – P. 164–169.
63. Rathore K. S., Nema R. K., Sisodia S. S. Preparation and Characterization of Timolol Maleate Ocular Films // *Inter. J. Pharm. Tech. Res.* – 2010. – V. 2, N 3. – P. 1995–2000.
64. Shifrovitch Y., Binderman I., Bahar H. et al. Metronidazole-Loaded Bioabsorbable Films as Local Antibacterial Treatment of Infected Periodontal Pockets // *J. Periodontol.* – 2009. – V. 80, N 2. – P. 330–337.
65. Shulga L.I. Correlation of the structural peculiarities of bioactive compounds of herbal remedy and its pharmacological value / L.I. Shulga // *Annals of Mechnikov Institute*. [Электр. ресурс]. – 2012. – №2. – P. 71–75.
66. Shulga L.I. Experimental substantiation of herb material selection in the making of complex tincture for periodontics / L.I. Shulga, S.V. Biriukova, O.F. Piminov // *Annals of Mechnikov Institute*. [Электр. ресурс]. – 2011. – №1. – P. 30–33.
67. Sneha S. Chauhan, S. Lin, P. L. Madan. Preparation and evaluation of nicotine

hydrogen tartrate fast dissolving films for smoking cessation // Asian J. Pharmac. Sciences. – 2012. – V. 7, N 3. – P. 181–192.

68. WHO model list for essential medicines for children / Электронный ресурс. – Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054_eng.pdf

ДОДАТКИ

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра технологій фармацевтичних препаратів

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувач кафедри Технологій
фармацевтичних препаратів**

Олександр КУХТЕНКО

«22» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Дар'ї ШАЛІНОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТОЗУ»

керівник кваліфікаційної роботи: Оксана ЛЯПУНОВА, к. фарм. н., доцент,
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року №238

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.

Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: проаналізувати та узагальнити дані літератури відносно сучасної фармакотерапії стоматологічних захворювань з урахуванням етіології та патогенезу, провести аналіз стану фармацевтичного ринку України щодо наявності стоматологічних лікарських засобів місцевого застосування та їх попиту; теоретично та експериментально обґрунтувати методичний підхід до розробки лікарського засобу; провести комплексні структурно-механічні, фізико-хімічні, дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимального складу;

3. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
рисунків - 9, таблиць - 9.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
1	Оксана ЛЯПУНОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	23.09.2022	20.10.2022
2	Оксана ЛЯПУНОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	05.10.2022	08.11.2022
3	Оксана ЛЯПУНОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	10.10.2022	10.12.2022

7. Дата видачі завдання 22 вересня 2022

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень, 2022	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень, 2022	виконано
3	Проведення експерименту	Листопад, 2022	виконано
4	Оформлення результатів та подання роботи до ЕК	Грудень, 2022 – січень, 2023	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Дар'я ШАЛІНА

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Оксана ЛЯПУНОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету

від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 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.	Шаліна Дар'я Геннадіївна	Розробка складу гелю для лікування пародонтозу	Development of gel composition for treatment periodontal disease	доц. Ляпунова О. О.	доц. Кухтенко Г. П.

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

Вірно: пров. фахівець деканату
Фоменко

Н. В.

—

ВИСНОВОК

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

№ 111020 від «2» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Шаліної Дар'ї Геннадіївни, __ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу гелю для лікування пародонтозу / Development of gel composition for treatment periodontal disease», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

21%

15%

ВІДГУК

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

Дар'ї ШАЛІНОЇ

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ПАРОДОНТОЗУ»**

Актуальність теми. Ефективність надання стоматологічної допомоги населенню України залежить від наявності високоефективних лікарських засобів (ЛЗ). За даними ВООЗ у світі більше 800 млн. людей страждають середніми та важкими формами пародонтиту, що призводить до ризику розвитку різноманітних системних захворювань.

Пошук активних і допоміжних речовин та способів технології виробництва з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей порожнини рота – головні напрямки розробки та розширення номенклатури вітчизняних стоматологічних ЛФ. Регулюючи фармацевтичні змінні фактори можливо цілеспрямовано впливати на властивості лікарської форми для місцевого застосування – змінювати кінетичні характеристики діючих речовин, полегшувати їх розподіл на поверхні слизової оболонки ротової порожнини, забезпечуючи пролонговану терапевтичну дію, тощо.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Досліджено фармацевтичний ринок України на предмет наявності лікарських засобів для симптоматичного лікування ЗЗП. Виявлено, що дана група препаратів ненасичена та представлена в основному закордонними препаратами. Обґрунтовано доцільність розробки гелю комплексно репаративної, протизапальної та антимікробної дії. На підставі розробленого плану наукової роботи, використовуючи реологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні, визначено план розробки лікарського засобу у вигляді гелю комплексної терапевтичної дії. Визначено коло методів досліджень, необхідних для розробки оптимального складу та створення раціональної технології виготовлення гелю.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасним методів досліджень. Кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил встановлених у НФаУ.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник _____

доц. Оксана ЛЯПУНОВА

«09» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Дар'ї ШАЛІНОЇ

на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ПАРОДОНТОЗУ»

Актуальність теми. Значна розповсюдженість і збільшення рівня захворюваності населення фактично всіх країн світу на запальні захворювання пародонту і слизової оболонки порожнини рота (СОПР) спонукають до поглибленого вивчення цієї проблеми, а також підтверджують виправданість розробки нових ефективних лікарських препаратів для покращення технології терапевтичних заходів. Сьогодні вітчизняна фармацевтична індустрія забезпечує близько 0,1 % стоматологічних ЛЗ, тоді як попит та їх потреба залишаються дуже високими. Поряд з цим, проблема комплексної терапії запальних захворювань пародонту (ЗЗП) набуває не лише медичного, але й соціально-психологічного значення.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження: інформаційного пошуку, аналізу, узагальнення, систематизації, а також порівняння інформації.

Пропозиції автора по темі дослідження. 6. В результаті проведених фізико-хімічних, реологічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень розроблено гель на карбопольній основі комбінованої дії для лікування запальних захворювань пародонту.

Розроблена технологія виготовлення гелю та складена технологічна схема виробництва гелю під умовною назвою «Стоматодекс».

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Практична цінність роботи не викликає сумнівів та полягає в розробці складу гелю для лікування пародонтозу.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови, русизми.

Загальний висновок і оцінка роботи. У цілому робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням. Оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Роботу рекомендовано до захисту в ЕК НФаУ.

Рецензент

доц. Галина КУХТЕНКО

«15» грудня 2022 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 6 від 21 грудня 2022 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкарь А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкарь А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І., ас. Сердюк Є.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТОЗУ»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5з)-026 дз групи НФаУ 2023 року випуску Дар'ю ШАЛІНА

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Оксана ЛЯПУНОВА

Рецензент к.фарм.н., доц. Галина КУХТЕНКО

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5з)-026 дз групи Дар'ю ШАЛІНА

(ім'я, прізвище)

на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТОЗУ»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ

**ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Дар'я ШАЛІНА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу гелю для лікування пародонтозу»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Дар'я ШАЛІНА виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Оксана ЛЯПУНОВА

«09» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Дар'я ШАЛІНА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 09 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, проф.

_____ / Лена ДАВТЯН /