

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ
КОМБІНОВАНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З
ФІТОСУБСТАНЦІЯМИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)мед-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Аліна ДВОРОВЕНКО

Керівник: завідувачка кафедри аптечної технології ліків,
д.фарм.н., професорка Лілія ВИШНЕВСЬКА

Рецензент: завідувачка кафедри заводської технології ліків,
д.фарм.н., професорка Олена РУБАН

АНОТАЦІЯ

Дворовенко (Огризько) А. В. Дослідження з розроблення складу комбінованого стоматологічного гелю з фітосубстанціями протизапальної дії – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Кваліфікаційна наукова праця присвячена розробці оптимального складу стоматологічного гелю, який містить синтетичні (метронідазолу бензоат) та рослинні активні фармацевтичні інгредієнти (рідкі рослинні екстракти), дослідженню фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей гелеутворювачів та дослідних зразків гелів, встановленню оптимальних технологічних параметрів їх приготування.

Ключові слова: гель, фармакотехнологічні дослідження, рослинні екстракти, захворювання слизової оболонки порожнини рота, протизапальна дія, технологія, гомогенізація

ANNOTATION

A.Dvorovento (Ogryzko). Research on the development of the composition of a combined dental gel with phytosubstances of anti-inflammatory action - Qualification scientific work with manuscript rights.

The qualifying scientific work is devoted to the development of the optimal composition of the dental gel, which contains synthetic (metronidazole benzoate) and plant active pharmaceutical ingredients (liquid plant extracts), to the study of the physico-chemical and structural-mechanical properties of gel formers and experimental gel samples, to the establishment of optimal technological parameters for their preparation.

Key words: gel, pharmacotechnological research, plant extracts, diseases of the mucous membrane of the oral cavity, anti-inflammatory action, technology, homogenization

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....

ВСТУП 6

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ

РОТА (Огляд літератури) 8

1.1. Етіологія і патогенез запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота..... 8

1.2. Сучасні підходи до застосування препаратів для профілактики та лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота..... 13

1.3. Практичні аспекти застосування лікарських рослин в стоматології..... 17

Висновки до розділу 1 30

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 31

2.1. Об'єкти дослідження..... 31

2.2.1. Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів..... 31

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин..... 32

2.2. Методи дослідження..... 34

2.2.1 Фізичні та фізико-хімічні методи досліджень..... 34

Висновки до розділу 2 38

РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ 39

3.1. Дослідження з вибору гелеутворювача стоматологічного гелю з фітопрепаратами..... 41

3.2. Визначення оптимальних технологічних параметрів та способу введення діючих речовин у гелеву основу..... 48

3.3 Розробка технології комбінованого стоматологічного гелю.....	51
Висновки до розділу 3.....	57
ВИСНОВКИ	58
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	59

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс

ДР – допоміжна речовина

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ – Державна фармакопея України

ДФУ 2.0 – Державна фармакопея України, 2-е видання у трьох томах

ЄФ – Європейська фармакопея

ЕЛП – екстемпоральні лікарські препарати

ЕЛЗ – екстемпоральні лікарські засоби

ЕЛМЗ – екстемпоральні лікарські м'які засоби

ЕЛФ – екстемпоральна лікарська форма

ЛЗ – лікарський засіб

ЛР – лікарські речовини

ЛП – лікарський препарат

ЛФ – лікарська форма

МЛЗ – м'які лікарські засоби

МЛФ – м'які лікарські форми

ПАР – поверхнево-активна речовина

ПГ – пропіленгліколь

ВСТУП

Захворювання слизової оболонки порожнини рота займають одне з провідних місць, що пов'язано великою кількістю етіологічних факторів, які їх викликають, а також відсутністю чітких уявлень про патогенез цих захворювань. За даними ВООЗ (2019) у пацієнтів віком від 35 до 44 років захворювання пародонта діагностуються у 65–98 % випадків [11]. Поліетіологічність цієї патології, багатоплановість патогенетичних механізмів, неефективність лікувально-профілактичних заходів роблять проблему лікування та профілактики захворювань слизової оболонки ротової порожнини особливо актуальною [6-8]. Мультифакторна етіопатогенетична модель запальних захворювань тканин пародонта пояснює комплексний підхід до їх лікування, який передбачає призначення значної кількості фармакотерапевтичних препаратів.

При лікуванні патологічних станів слизової оболонки місцевій терапії відводиться чільна роль, яка включає не лише якісну професійну гігієну, санацію порожнини рота, а й використання протизапальних та антибактеріальних лікарських засобів: мазь «Метрогіл-Дента», «Солкосерил», «Холісал» та ін.

Криза антимікробної профілактики і терапії запально-деструктивних захворювань слизової оболонки порожнини рота, як і інших стоматологічних захворювань, обумовлені тією обставиною, що надмірне захоплення антисептичними засобами при лікуванні призводить до порушення фізіологічної мікробної системи макроорганізму. Слід зазначити також на все зростаючу адаптацію збудників до лікувальних препаратів, що застосовуються в даний час, що робить їх безперспективними при затяжному перебігу захворювання.

У сучасній терапевтичній стоматології розробка та застосування нових засобів для лікування, що не мають перерахованих недоліків, наприклад, засоби на основі рослинних препаратів, залишається актуальним завданням.

Фітопрепарати не порушують мікробіоценоз ротової порожнини, їх можна використовувати тривалий час без шкоди для організму, а при правильному доборі рослин, вони рідко викликають алергію. Комбінуючи складові рослинного препарату, можна змінювати його спрямованість, а також створювати лікарські препарати багатофакторного впливу.

Мета і завдання дослідження.

Мета роботи – розробка та дослідження стоматологічного гелю комбінованого складу для місцевої терапії слизової оболонки порожнини рота.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести аналіз даних наукової літератури про етіопатогенез запальних захворювань порожнини рота, сучасні підходи та методи їх лікування, досвід та перспективи застосування рослинних лікарських засобів в терапії стоматиту, гінгівіту та пародонтиту;
- обґрунтувати вибір діючих та допоміжних речовин м'якого лікарського засобу для застосування в стоматології;
- дослідити фізико-хімічні, структурно-механічні та біофармацевтичні властивості модельних складів гелю;
- визначити оптимальні технологічні параметри та розробити технологію стоматологічного гелю комбінованого складу.

Об'єкти досліджень – активні фармацевтичні інгредієнти (метронідазолу бензоат, хлоргексидин, рідкий екстракт ромашки, рідкий екстракт календули), допоміжні речовини (карбопол, натрію альгінат, гідроксіетилцелюлоза), модельні зразки гелю та розроблений комбінований гель.

Предмет досліджень – розробки складу та дослідження стоматологічного гелю з метою впровадження в аптечне виробництво для виготовлення м'яких лікарських засобів для місцевого лікування слизової оболонки порожнини рота.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ

ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ РОТА

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Етіологія і патогенез запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота

Серед стоматологічних захворювань хвороби слизової оболонки порожнини рота (СОПР) займають особливе місце як за своєю поширеністю, так і за своєю різноманітністю [5, 7, 8]. Будучи одними з наймасовіших захворювань серед населення України та вражаючи щороку кілька мільйонів осіб [4, 35а, 36а], стоматити, через свою поліетіологічність і багатоплановості патогенезу, представляють серйозну проблему для стоматології в аспекті лікувально-профілактичних заходів [20, 23, 28].

Залежно від природи етіологічного фактору всі стоматити можна розділити на 7 груп: травматичні, опікові, токсичні, інфекційні, алергічні, метаболічні та симптоматичні [5].

Травматичні стоматити виникають при поразці СОПР чужорідними предметами (гостра травма) або при її систематичному травмуванні зубними протезами, неякісними пломбами, частково зруйнованими зубами (хронічна травма).

Опікові стоматити виникають внаслідок термічного впливу (наприклад, прийом гарячих напоїв) або впливу сильних кислот або лугів (хімічні опіки).

Токсичні стоматити виникають при попаданні в порожнину рота отруйних речовин (сполуки ртуті, свинцю, вісмуту, зміїної отрути тощо). Найчастіше виникають стоматити інфекційної природи, коли причиною хвороби є віруси, бактерії, грибки, найпростіші. Причиною запалення СОПР можуть бути як патогенні, і умовно патогенні мікроби [37].

Виникнення алергічних стоматитів обумовлено наявністю на СОПР великої кількості реактивних зон, її постійним контактом з алергенами різної природи, що надходять з їжею або при лікуванні медикаментами, особливо, коли в організмі виникає підвищена імуносенсибілізація [5].

Метаболічні стоматити виникають як супутній синдром при різних порушеннях аліментарного (гіпо- та авітамінози) або обмінного характеру (цукровий діабет, патологія шлунково-кишкового тракту, анемія і т.п.) [40]. Зрештою, симптоматичні ураження СОПР виникають надзвичайно часто при загальносоматичній патології як інфекційної, так і та неінфекційної природи [1, 5].

Різні стоматити мають і різнопланові механізми патогенезу, залежно від характеру реакції у відповідь СОПР. Тому розрізняють стоматити ексудативні, ерозивні, ерозивно-виразкові, гіперпластичні, атрофічні, гострі, хронічні, рецидивні.

Нерідко стоматити класифікують з їхньої локалізації на СОПР, яка значно різниться у різних місцях ротової порожнини [18]. Тому розрізняють гінгівіти, глосити, палатиніти, хейліти та просто стоматити [55].

З урахуванням усіх перерахованих вище факторів найчастіше стоматологи стикаються з наступними стоматитами:

1. Лейкоплакія – в основі патогенезу лежить гіперпластичний процес, що призводить до надмірного зроговіння і закінчується дуже часто (15-75%) розвитком раку [5]. Встановлено, що лейкоплакія СОПР характеризується порушенням внутрішньоклітинних програм диференціювання епітелію, яка починає нагадувати програми, характерні для шкіри тобто. посилення ороговіння на тлі зниження ступеня апоптозу [43]. Лікувальний ефект при лейкоплакії надають речовини, що стимулюють апоптоз, яким належить ряд фітоадаптогенів [44].

2. Гострий герпетичний стоматит (ГГС). Етіологічним фактором ВГС є вірус простого герпесу, який персистує в епітеліоцитах СОПР практично все

життя, не викликаючи розвитку патології. однак, під впливом різних провокуючих факторів (зниження імунітету, стрес, прийом медикаментів, авітаміноз тощо) вірус герпесу активізується та викликає розвиток ексудативного запалення з його класичними проявами [16, 45]. Оскільки ВГС є опортуністичною інфекцією [46], то головним у його лікуванні є стимуляція неспецифічного та специфічного імунітету, яка ефективно здійснюється полосканням порожнини рота зубними еліксирами, що містять фітоадаптогени [47-49].

3. Ерозивний стоматит - інфекційна форма, етіологічна фактором якої є диплококи. Стоматит має локалізацію, обмежену виключно порожниною рота, і характеризується розвитком чітко обмежені ерозії на СОПР [5]. Лікування ерозивного стоматиту здійснюється поєднанням антибактеріальних засобів, протизапальних та кератопластичних препаратів, що застосовуються місцево [50, 51].

4. Виразково-некротичний стоматит (стоматит Венсана) - інфекційне захворювання, що викликається поєднання спірохети Венсана та фузоспірил. Ці анаероби відносяться до умовно-патогенної мікрофлори, постійно мешкає в затишних місцях ротової порожнини, проте при виникненні запалення в СОПР (з різних причин) збудники виразково-некротичного стоматиту можуть досить глибоко проникати в тканина, де знаходить собі сприятливі умови [5]. Фоном для розвитку цієї патологією є наявність дисбіозу порожнини рота. Лікування ЯНС включає як симптоматичні засоби (знеболювальні, протизапальні), так і антимікробні (антибіотики, метронідазол та ін). Враховуючи важливу роль у патогенезі ЯНС дисбіотичних явищ та значного послаблення імунітету, можна вважати за доцільне прийом при цьому захворюванні регуляторів орального мікробіоценозу (про- та пребіотиків), а також імуностимуляторів.

5. Кандидоз СОПР - етіологічним фактором є гриби- сапрофіти, що постійно мешкають у порожнині рота (*Candida albicans*, *C. tropicalis* та ін) і які

відносяться до умовно-патогенної мікрофлори [5, 20, 52]. Лікування кандидозу СОПР передбачає, насамперед всього, відновлення мікробіоценозу порожнини рота шляхом застосування про- та пребіотичних препаратів, стимуляції антимікробних систем, припинення прийому антибіотиків та призначення протигрибкових препаратів.

6. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) - відноситься до групи алергічних стоматитів і характеризується висипаннями на СОПР окремих афт, постійно та тривало рецидивуючих [2, 5]. Етіологічні фактори точно не встановлені, однак у патогенезі превалюють імунні порушення, що виникають на фоні загальносоматичних хвороб та інтоксикацій, а також наявність дисбіозу порожнини рота [53]. Лікування ХРАС передбачає, насамперед, нормалізацію орального мікробіоценозу, десенсибілізацію всього організму та зміцнення антимікробних систем порожнини рота. Найбільш дієві при цьому захворюванні препарати фітоадаптогенів [54].

Розглядаючи в цілому відомості про етіологію та особливості розвитку стоматитів, представлені вище, можна зробити цілком певним висновок про те, що практично у всіх випадках, незалежно від першопричини, у патогенезі запальних та запально-дистрофічних захворювань СОПР обов'язково бере участь мікрофлора порожнини рота. У патогенезі захворювань слизової оболонки порожнини рота важливу роль відіграє також стан адаптаційно-трофічних систем (бактеріоцидної, антитоксичної, імунної, антиоксидантної та інших систем).

Ротова порожнина є другим, після товстої кишки, біотопом чисельності бактерій [15, 60, 61]. У ротовій порожнині виявлено майже 400 видів бактерій, вірусів, грибів, найпростіших, чисельність яких у слині перевищує 10⁸ КУО/мл, а в зубному нальоті - 10¹² КУО/г [26]. У ротовій порожнині місцем проживання мікробів є не тільки поверхня слизових оболонок, але і, особливо, численні складки язика, зубо-ясенні кишені, міжзубні простори, поверхня та, особливо, порожнечі в зубах [62, 63]. Ротова порожнина створює оптимальні

умови для зростання мікробів (вологість, температура, джерела живлення). У здорових людей основну масу мікроорганізмів у порожнині рота складають анаероби, представлені на 98-99% біфідобактеріями, лактобацилами та деякими видами стрептококів. Ці мікроби, біологічні властивості, що володіють рядом корисних для макроорганізму (здатність колонізувати слизові оболонки, стимулювати імунітет, виробляти антибіотичні речовини, брати участь у процесах травлення та метаболізму, надавати протиракову дію) отримали назва ендогенні (пребіотичні) та становлять основу так званої фізіологічної мікробної системи (ФМС) [26, 64].

Речовини, що стимулюють зростання пробіотичної мікрофлори, отримали назву пребіотики [25, 37]. До пребіотиків належать, перш за все всього, олігосахариди та ряд полісахаридів, в основі будови яких лежать глікозидні зв'язки, що не розщеплюються ферментами макроорганізму, проте розщеплюванні ферментами, що секретують пробіотичні бактерії (Р-глюкозидні, Р-фруктозидні, а-галактозидні) [18, 69]. В якості приклад пребіотиків слід назвати інулін, фруктоолігосахариди (ФОС), рафінозу, стахіозу, лактулозу та ін [70, 71].

На відміну від пробіотичної мікрофлори, умовно-патогенна мікрофлора (УПМ) становить здоровому організмі трохи більше 1-2 % всіх мікробів та представлена стафілококами, деякими видами стрептококів, грибами і т.п. [42, 54]. Більшість умовно-патогенної мікрофлори відноситься до грамнегативних бактерій, в оболонці яких міститься ліпополісахарид (ЛПС), що володіє властивостями ендотоксину, здатністю викликати розвиток запальної реакції у тканинах, коли його концентрація перевищить рівень антиендотоксिनного імунітету [43, 65].

При порушеннях ФМС, які називають дисбіозом (дисбактеріозам) [78 81], відбувається значне зростання умовно патогенної мікрофлори та суттєво зростає рівень ендоксинемії, що створює фон, що сприяє розвитку

патологічних процесів в організмі та в слизовій оболонці порожнини рота, зокрема [22, 33].

1.2 Сучасні підходи до застосування препаратів для профілактики та лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота

За останні роки досліджень з вивчення етіології та патогенезу захворювань слизової оболонки порожнини рота, було запропоновано велику кількість лікарських препаратів як для місцевого, так і загального застосування при їх лікуванні. У той же час у клінічній практиці не завжди вдається досягти очікуваного ефекту застосування цих препаратів.

Основний принцип лікування стоматитів - це комплексний підхід, що враховує поліетиологічність цих захворювань та їх тісний взаємозв'язок із загальносоматичною патологією [5, 31]. Тому лікування таких хворих має відбуватися з урахуванням суб'єктивних та об'єктивних даних всебічного обстеження з залученням спеціалістів з інших галузей медицини [5].

Розвиток стоматитів завжди відбувається на фоні суттєвого послаблення адаптаційно-трофічних систем організму [12, 53].

З урахуванням вищевикладеного комплекс стандартних методів лікування різних стоматитів складається з наступних розділів:

1. Вітамінотерапія. Цей вид терапії заснований на уявленнях про ролі вітамінів в обмінних процесах як в цілому організмі, так і в слизовій оболонки ротової порожнини [24-26]. Крім того, є достатньо наукових даних про масовість гіповітамінозів у населення України [47]. Як відомо, вітаміни давно знайшли своє місце в арсеналі засобів лікування багатьох соматичних та стоматологічних захворювань [58]. З жиророзчинних вітамінів при стоматитах, як правило, використовують препарати вітаміну Е (токоферол

ацетату) в ампулах або флаконах як для ін'єкцій, так і для місцевого застосування у вигляді аплікацій [19, 40].

Гіповітамінози вітамінів групи В завжди проявляються тими чи іншими патологічними проявами на слизовій оболонці ротової порожнини [11, 17]. При гіповітамінозах рекомендується використовувати як таблетовані, так і ампульні форми вітамінів В1 (тіаміну), В2 (рибофлавіна), В3 (пантотенової кислоти), В5 (РР, нікотинової кислоти та нікотинаміду), В6 (піридоксину), В12 (ціанкобаламіну), С (аскорбінової) кислоти) та Р (біофлаваноїдів).

Практично всі водорозчинні вітаміни (крім С та Р) виконують найважливіші коферментні функції, беручи участь у складі коферментів у здійсненні всіх видів обміну речовин та енергії. Вітаміни С та Р виконують, головним чином, антиоксидантні функції, хоча відомо участь вітаміну С у колагеноутворенні, а вітаміну Р у регуляції проникності гістогематичних бар'єрів [23, 34, 59].

При стоматитах знайшли своє застосування як окремі вітаміни, так і полівітамінні комплекси [41]. З натуральних полівітамінних комплексів на особливу увагу заслуговують екстракти з рослин (проростків пшениці, насіння сої, листя шавлії, трави звіробою, кореня лепехи та ін.) [45, 66]. У таких екстрактах вітаміни поєднуються з фенольними речовинами, глікозидами, алкалоїдами, мікроелементами в природних пропорціях, що робить їх більш ефективними та полівалентними.

2. Адаптогенна терапія. Адаптогени (біостимулятори, біогенні стимулятори, тканинні препарати та ін.) є різноманітними за будовою, за об'єднаними спільністю біологічної дії речовини, головним чином, рослинного походження, які стимулюють захисні сили організму [12]. Стоматити, як правило, виникають на тлі ослабленої резистентності організму.

Як адаптогени зазвичай використовують екстракт алое (ін'єкції), Солкосерил (ін'єкції, мазь та желе), Біосед (ін'єкції), Левамизол (таблетки), Метилурацил (таблетки) та інші препарати [5, 22].

Останнім часом в Інституті стоматології розроблено низку нових препаратів адаптогенів, як рослинного (Біотрит, ЕКСО, Віталонг), так і тваринного (Лізомукоїд) походження. Ці препарати показали свою високу ефективність при низці стоматологічних захворювань [23-25].

3. Антимікробна терапія. Практично завжди в етіології та патогенезі стоматитів значну роль відіграє мікрофлора [26]. Тому в більшості випадків показана антимікробна терапія, як місцево, у вигляді зрошень, аплікацій, і при важких випадках як загальної антимікробної терапії із застосуванням антибіотиків [32, 67].

Місцево застосовують полоскання порожнини рота розчинами перекису водню, перманганату калію, борної кислоти, хлоргексидину, етонію та ін. Місцево використовують мазі з антибіотиками чи сульфаніламидами.

Недоліком антимікробної терапії, особливо антибіотикотерапії, є розвиток грибової мікрофлори, представленої, головним чином, грибами роду *Candida* [29, 31]. Як антигрибкова терапія використовують ністатин (таблетки або мазь), клотримазол (розчин або мазь), флуконазол та ін [5, 36].

Крім того, тривала антимікробна терапія може призвести до порушення мікробіоценозу порожнини рота та розвитку дисбіозу за рахунок зниження чисельності пробіотичної мікрофлори та збільшення обсіменіння умовно-патогенної [32]. Тому у всіх випадках антимікробну терапію слід доповнювати застосуванням пребіотиків («Інулін», лактулоза) або пробіотиків («Біфідобактерін», «Лактобактерин») або синбіотиків (бактулін).

4. Протизапальна терапія. Суть патогенезу стоматиту становить запальну реакцію, при якій утворюються медіатори запалення, в осередку запалення різко підвищується проникність гістогематичних бар'єрів, відбувається накопичення лейкоцитів, виникає набряк тканини, що розвиваються дистрофічно-деструктивні процеси [13, 31, 57]. Зняття чи зменшення ступеня запалення здійснюється за допомогою великого арсеналу протизапальних засобів, які можна розділити на 2 групи - стероїдні та

нестероїдні [59]. До стероїдних належать передусім преднізолон, дексаметазон та інші глюкокортикоїди. До нестероїдних засобів належать похідні саліцилової кислоти, піразолону, антранілової кислоти та інші сполуки, що мають здатність пригнічувати активність циклооксигеназ [17].

5. Симптоматична терапія. До цієї групи лікувальних заходів входить застосування знеболювальних, дезінтоксикаційних та інших засобів, особливо препарати народної медицини [5, 16, 38].

Ведуться широкомасштабні експериментальні роботи з вивчення ролі ендокринних факторів у патогенезі уражень слизової оболонки порожнини рота з метою розробки препаратів для корекції виявлених порушень.

Антиоксидантна система організму представлена кількома групами сполук: ферментами супероксиддисмутазою, глутатіон-пероксидазою, каталазою; вітамінами - А, С, сімейством токоферолів, а-ліпоевою кислотою та її відновленими формами, флавоноїдами та іншими біологічно активними речовинами.

Для лікування та профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота під керівництвом проф. А.П. Левицького розроблено, всебічно досліджено нові лікарські препарати, до складу яких включено адаптогени та антиоксиданти. З цією метою запропоновано препарат проростків пшениці Біотрит, який має антиоксидантну, антистресову дію, сприяє підвищенню загальної реактивності організму, що прискорює процеси регенерації елементів ураження слизової оболонки порожнини рота. Препарат застосовується як місцево для аплікацій та фонофорезу так і для загального впливу. Для раціональної гігієни порожнини рота та профілактики рецидивів при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота, на підставі препарату Біотрит, були створені еліксири.

Для лікування та профілактики рецидивів захворювань слизової оболонки ротової порожнини В. Н. Почтар розробила зубний еліксир «Бальзам Вікторія», що містить лецитин соняшниковий, Р-каротин, вітаміни С та Е.

Високий лікувально-профілактичний ефект обумовлений антиоксидантним та вираженою імуномодулюючою, дією, стабілізацією клітинних мембран.

В даний час всебічно вивчаються лікарські рослини, які володіють вираженими антиоксидантними, мембранотропними, антимікробними властивостями, а також сприяють підвищенню загальної резистентності організму.

Впровадження нових, патогенетично обґрунтованих засобів для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота, дозволили скоротити терміни лікування, проводити профілактику рецидивів захворювань, знижувати тяжкість їх клінічних проявів.

1.3 Практичні аспекти застосування лікарських рослин в стоматології

Незважаючи на широке використання хіміотерапевтичних препаратів, лікарські рослини продовжують викликати інтерес у лікарів різноманітних спеціальностей, зокрема у стоматологів. Підвищений інтерес до лікарських рослин є результатом частих випадків побічної дії і алергічних реакцій після застосування синтетичних лікарських засобів, антибіотиків гормональних та інших препаратів. Про ліки рослинного походження та їх терапевтичне застосування при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота і пародонта було відомо протягом тривалого часу й ці препарати з успіхом використовуються і до цього часу [9, 19].

У зв'язку з тим, що ці захворювання можуть виникнути в результаті несприятливих факторів місцевого походження і стосуються тільки рота, ліки рослинного походження можуть нерідко використовуватись навіть в еру антибіотиків і хіміопрепаратів у якості основних лікарських засобів. Щоправда, найчастіше зміни порожнини рота пов'язані з деякими захворюваннями організму в цілому і проявляються в типових для цього хворобливих формах [4, 9].

Сучасна наука підтвердила лікувальні властивості багатьох рослин. До арсеналу лікарських рослин все частіше звертаються лікарі-стоматологи. Широко використовуються для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота та хвороб пародонту лікарські засоби, виготовлені з таких рослин, як календула, чистотіл, арніка гірська, евкаліпт, шавлія, перстач, каланхое, обліпіха, звіробій, ромашка, подорожник та багато інших [3, 5, 6, 9, 10].

Фітопрепарати традиційно використовують для прискорення процесу загоєння після хірургічного втручання та місцевого лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота та хвороб пародонту. У стоматологічній практиці для лікування запальних процесів слизової оболонки порожнини рота (СОПР), язика і пародонту широко використовують лікарські рослини, що володіють в'язучими властивостями. В'язучі речовини, стикаючись із слизовою оболонкою, проникають у міжклітинний простір, у клітини різних тканин і судин, осаджують білки ферментів, що беруть участь у розвитку місцевої запальної реакції, утворюють щільну плівку альбумінатів, а плівки захищають прилягаючі тканини від зовнішніх подразників, зменшуючи больову чутливість [2, 14, 17].

Хвороби порожнини рота діагностуються досить часто, але їх негативні наслідки зазвичай недооцінюються. Тим часом ці зміни мають вплив на здоров'я цілого організму. Розвиток бактерій у порожнині рота, що, до речі, далеко не завжди свідчить про недотримання її гігієни, може бути також причиною несвіжого подиху, а це нездужання дуже часто створює багатьом людям проблеми в міжлюдських стосунках. У цих випадках використання лікарських засобів рослинного походження в якості допоміжних або таких, що допомагають основному лікуванню, виявляється дуже корисним і ефективним [13].

Якщо у людини з'явився неприємний запах із рота, від якого не допомагає ні жувальна гумка, ні зубна паста, також насторожив інший

неприємний симптом – підвищена кровотеча ясен при чищенні зубів або під час їжі, необхідно задуматись про пародонтит. Як вже згадувалося, головною причиною розвитку пародонтиту є хвороботворні бактерії, окрім цього, провокуючими факторами пародонтиту є неправильний прикус зубів, порушення або неналежна гігієна ротової порожнини, недостатнє надходження в організм вітамінів і мікроелементів, погана екологія, професійні шкідливості, хронічні захворювання, порушення обміну речовин, раціон харчування [7, 8, 17].

Відомо ряд рослин, що використовуються для лікування пародонтиту: мати-й-мачуха, відвар перстачу польового, відвар горичнику, водний екстракт деревоподібного алое, звичайний настій айру, настій листя рути, подорожник великий, настій на оливковій олії календули (1:10). Відвар з мати-й-мачухи надає протизапальну, знеболювальну та антисептичну дії. Його застосовують для полоскання, готуючи відвар: дві столові ложки подрібнених коренів заливають 2 склянками води та варять, доки не википить 1/3 води, потім проціджують та використовують за призначенням. Також дуже ефективним є настій квітів арніки гірської, яка надає кровоспинну, протизапальну, знеболювальну дії. Використовують арніку при пародонтиті, що випускають у флаконах по 50 мл або настій: столову ложку подрібнених квітів заварюють склянкою кип'ятку, настоюють 30 хв, проціджують та використовують для полоскання. Препаратами вибору можуть бути різні засоби з лікарських рослин, дані яких наведені у таблиці 1 [3, 9, 20-22].

На всій території України й у інших країнах світу росте дуб звичайний, дуб скельний, дуб пухнастий. Відоме використання кори дуба в стоматологічній практиці для лікування різних запальних процесів СОПР, у тому числі й стоматиту. Таке застосування зумовлено тим, що кора містить до 20 % дубильних речовин (танін, галотаніни, вільну галову та елагову кислоти), пектини, смоли, які виявляють в'язучу, протимікробну, протизапальну дії.

З'єднуючись з білками тканин, утворюють плівку (ущільнення тканинних мембран), яка захищає слизову оболонку та шкіру від негативних подразників [1, 2]. В основному застосовують відвар з кори дуба. Проте можна використовувати ще відвар з молодих листків дуба: 1 столову ложку сировини залити 250 мл окропу, кип'ятити 10 хв, настоювати 20 хв, процідити. Вживати по 1 столовій ложці 6 разів на день як профілактичний засіб при стоматитах, гінгівітах.

Ефективним є споживання самих листків. За день рекомендовано з'їсти 5-6 листків. З цією ж метою можна вживати жолудеву каву: 1 чайну ложку підсмажених до почервоніння і добре подрібнених жолудів залити 1 склянкою окропу, довести до кипіння і настояти 10 хв, процідити, пити по 50-70 мл 3 рази на день перед їдою. Отже, цей крилатий велетень лісу заслуговує на глибоку пошану до себе як цінне дерево і джерело для одержання ліків.

Поширеною рослиною серед флори України є родовик лікарський, що росте на заливних луках, узліссях, берегах річок, у кореневищах і траві є дубильні речовини (до 25 %) пірогалової групи, галова й елагова кислоти, стерини, флавоноїди, вітамін К, каротин, аскорбінова кислота та інші речовини, які мають в'язучі, протизапальні, протимікробні властивості, а також знеболювальні та кровоспинні.

Також при профілактиці та комплексному лікуванні хвороб пародонта використовують зубні еліксири. Зубні еліксири - це прозорі ароматизовані водно-спиртові розчини активної діючих речовин. У склад еліксирів входять вітаміни, екстракти лікарських трав, ефірні олії (м'ятна, гвоздична, анісова, лимонна тощо) та інші речовини, які сприятливо впливають на СОПР. Вони зміцнюють ясна, запобігають кровоточивості, але найчастіше їх використовують як засіб дезінфекції ротової порожнини і як освіжаючий засіб [11, 12, 15].

Зубні еліксири, що містять у своєму складі цитрус, мають лікувальні властивості, які відомі з давніх часів. Лікувально-профілактична дія

цитрусових пов'язана, головним чином, з вмістом ефірних олій, вітаміну С, каротину. Використовують у стоматології в якості лікувально-профілактичних засобів, соків і відварів із цитрусових [15, 16, 23, 24]. Дуже корисним є застосування лікарських засобів, таких, як: рідкий екстракт, відвар кореневищ або настої з лікарських трав, особливо при запальних та запально-дистрофічних хворобах пародонту, а також при стоматитах.

Рекомендуються також інші рослини для лікування стоматиту як гострого, так і хронічного, такі, як: настій або відвар суцвіть ромашки лікарської, настій листків або квіток терену звичайного, настій трави хвоща польового, препарати хрону звичайного, відвар коренів щавлю кінського, свіжий сік шовковиці білої або чорної (пити по 200 г 4 рази на день і полоскання порожнини рота соком, розбавленим наполовину водою).

При стоматитах, особливо хронічних, спостерігається зниження вмісту вітамінів у слизовій оболонці. Тому потрібно призначати рослини, багаті на вітаміни. Крім цього, рекомендовано додатково призначати вітамін А (ретинолу ацетат), вітамін Е (токоферолу ацетат), які випускає фармацевтична промисловість України. Вітаміни А та Е сприяють кращій регенерації слизової оболонки, підвищують її опірність у цілому до мікроорганізмів та інших негативних факторів.

Таблиця 1.

Перелік фітопрепаратів для лікування та профілактики гінгівітів

Лікарська рослина	Форма застосування
Трава заячої конюшини	Настій
Липовий цвіт	Настій
Трава материнки звичайної	Настій
Кошики нагідок лікарських	Відвар
Листя ожини сизої	Настій, відвар
Корінь оману високого	Відвар

Кореневища перстачу гусячого	Настій, відвар
Кореневища півників болотних	Настій
Пшінка весняна	Відвар
Корінь родовика лікарського	Настій, відвар
Суцвіття ромашки лікарської	Настій, відвар
Листя і квіти терену звичайного	Настій
Пелюстки троянди даманської	Настій
Хвощ польовий	Настій, рідкий екстракт, свіжий сік
Корінь шавлю кінського	Відвар
Обліпиха	Олія
Каланхое	Сік

При афтозному стоматиті застосовують різні препарати рослин: сік алое деревоподібного та каланхое перистого, відвар кошиків нагідок лікарських, відвар кореневищ перстачу прямостоячого, настій трави суховершків звичайних, настій трави череди трироздільної, свіжий сік ягід шовковиці білої або чорної, що позитивно впливає на обмін речовин, прискорює регенерацію тканин та загоювання ран при місцевому застосуванні. При запальних хворобах пародонту, а саме різних формах гінгівітів, як лікарські засоби рекомендуються лікарські рослини, які необхідно вживати як всередину, так і полоскати ротову порожнину. Можна робити також ясенні аплікації з препаратів гравілату міського (відвар, настоянка, рідкий екстракт). Високоєфективним є застосування кори дубу, жолудів й гали. Відвар з кори дубу звичайного (можна використовувати дуб пухнастий або скельний): 20 г сировини залити 250 мл окропу, кип'ятити 10 хв, настоювати 1 год, процідити, полоскати рот 6-8 разів на день. Для підвищення протизапальної дії доцільно добавляти до відвару кори дубу настій листків шавлії лікарської. Кора дуба містить галотаніти (10-20 %), кетехінові таніни, пектинові речовини (6 %), флавоноїди, смоли, цукри, слиз, крохмаль, біметали, що проявляють в'язучі,

протизапальні, протимікробні, антиоксидантні властивості. Основне значення мають танін і глютаміни, що взаємодіють із білками мембрани, приходячи до їхнього ущільнення з утворенням спеціальних комплексів - альбумінатів. При гінгівітах доцільно використовувати препарати й інших рослин, дані яких наведені у таблиці 2 [3, 9, 20-22]. Не слід забувати, що окрім фітопрепаратів, при різних формах гінгівіту, обов'язково слід вживати всередину ретинолу ацетат, токоферолу ацетат, полівітаміни [17, 18].

Для лікування запально-дистрофічних хвороб пародонту, а саме пародонтозу, застосовують препарати лікарських рослин, яким властива протизапальна, протимікробна дії, а також здатність впливати на обмін речовин у слизовій оболонці ясен та тканинах зуба. Лікарські рослини слід вживати як всередину, так і місцево. Корисно використовувати різні рослинні засоби, що наведені у таблиці 3 [3, 9, 20, 21].

Таблиця 2.

Перелік фітопрепаратів для лікування та профілактики пародонтозу

Лікарська рослина	Форма застосування
Кора білої верби	Відвар
Кореневища вовчого тіла болотного	Відвар, настій
Кора дуба	Відвар
Трава заячої конюшини багатолистої	Настій
Квасоля велика	Настій, настоянка
Корені миколайчиків польових або приморських	Відвар
Трава парила звичайного і волосистого	Настій
Кореневища півників болотних	Настій
Ромашка лікарська	Настій, відвар
Корені сиверсії гірської	Відвар
Листя і квіти терену звичайного	Настій
Бруньки тополі чорної	Настій
Хрін звичайний	Свіжий сік

Корінь щавлю кінського

Відвар

Фізіологічно активні речовини перелічених лікарських рослин мають високоефективні антибактеріальні, протизапальні, загальнозміцнювальні та інші корисні властивості. У патогенезі пародонтозу істотне значення має функціональний стан центральної нервової системи. Тому ефективними засобами в комплексному лікуванні є препарати з рослин, які тонізуюче впливають на організм: аралії високої, заманихи високої, женьшеню, лимонника китайського. Також при пародонтозі порушується обмін вітамінів, тому доцільно призначати рослини, які мають аскорбінову кислоту, рутин, токоферол, ретинол, ергокальциферол, тіамін тощо [17, 18].

Як свідчать дослідження останніх років, при пародонтозі виникають значні зміни в імунній системі й алергія організму, в тому числі тканин пародонту. У зв'язку з цим, необхідно застосовувати препарати з рослин, які виявляють імунотропну і десенсибілізуювальну дію: листки суниці лісової, траву фіалки триколірної, траву череди трироздільної. У клінічній картині пародонтозу істотне значення має кровоточивість ясен через нестачу вітаміну К, порушення тромбоутворення. Джерелом надходження в організм людини вітаміну К є капуста цвітна, хвоя сосни звичайної, шпинат городній. Стоматологи використовують також настоянку або настойку зайцегуба п'яного. При пародонтозі порушується мікроциркуляція і структура капілярів, тому доцільно застосовувати препарати плодів і листків гіркокаштанника кінського, але окрім цього дотримуватись певної послідовності при використанні фітопрепаратів.

Величезна кількість складних хімічних речовин, які містяться в тканинах рослин в фармакогнозії прийнято ділити на діючі і супутні. Зазвичай біологічно активні речовини містяться в рослинах у мінімальних кількостях. Супутні речовини можуть посилювати всмоктування діючої речовини,

знижувати чи підвищувати її дію, або ж надавати рослині токсичні властивості.

Сьогодні, володіючи порівняно великим асортиментом рослинної сировини і препаратів широкого спектру дії, лікарі мають можливість широко використовувати їх в комплексному лікуванні різноманітних захворювань, в тому числі захворювань зубощелепної системи [3].

М'ята перцева - *Mentha piperita* L. належить до родини губоцвітих - *Lamiaceae* (*Labitae*). У якості лікарської сировини застосовують листя, що містить ефірну олію (1,5 - 3,5 %), кавову, хлорогенову, урсолову і олеанолову кислоти, каротин, флавоноїди, геспердин і беатин. Ефірна олія - безбарвна, з жовтуватим чи зеленуватим відтінком рідина з приємним характерним запахом м'яти, з охолоджуючим пекучим смаком. Основні складові частини олії - 1-ментол (40 - 70 %), кетон 1-ментол (9 - 25 %). Окрім того, олія містить терпени, цинеол, пулегон, ефіри ментолу з оцтовою і валеріановою кислотами.

Фармакологічна дія м'яти визначається в основному властивостями ментолу. При контакті зі шкірою він подразнює нервові закінчення, викликаючи відчуття холоду і поколювання. В результаті відбувається рефлекторна реакція: звуження верхніх судин і розширення глибоких внутрішніх. Ментол виявляє антисептичну і місцеву анестезуючу дію. Препарати з листя м'яти місцево виявляють ранозагоювальну, в'язучу, знеболюючу і протизапальну дію, втамовують зубний біль, освіжають порожнину рота [3,20].

В стоматології дуже широко використовують ментол як компонент зубних еліксирів, паст і порошків, розчинів для ополіскування порожнини рота в цілях дезодорації. Хоча механічні методи контролю за нальотом мають потенціал для підтримки адекватного рівня гігієни порожнини рота, клінічний досвід і популяційні дослідження показали, що такі методи не підтримуються великою кількістю людей. Ось чому деякі хіміотерапевтичні речовини, такі як триклозан, ефірні масла і хлоргексидин були розроблені для контролю над

бактеріальним нальотом, з метою підвищити ефективність щоденної міри санітарного контролю порожнини рота [29]. Інтерес до рослин з антибактеріальною і протизапальною активністю зростає внаслідок поточних проблем, пов'язаних з широкомасштабністю зловживання антибіотиками, що викликають резистентність мікроорганізмів і цитотоксичний вплив на клітини господаря [32,42].

Органічні екстракти м'яти перцевої (на основі етанолу, метанолу, етилацетату, хлороформу, гексану та петролейного ефіру) володіють сильними антибактеріальними властивостями проти широкого спектру патогенних бактерій. Етилоцтовий екстракт листя *Mentha piperita* має найбільш виражений інгібуючий ефект, зокрема на такі мікроорганізми як: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* та *Klebsiella pneumoniae* [43].

Нагідки лікарські (календула лікарська) - *Calendula officinalis* L. належить до родини складноцвітих *Asteraceae* (*Compositae*). В медицині застосовують квіти, які містять каротиноїди: каротин (червонуватий пігмент провітамін А), лікопін, валоксантин, цитроксантин, рубіксантин, флавохром і т. ін. Окрім того, квіткові кошики містять ефірну олію (0,02 %), саліцилову і яблучну (6-8 %) кислоти [40, 53]. Рослина містить полісахариди, флавоноїди, тритерпенові спирти, фенольні кислоти, дубильні речовини, глікозиди, стерини, каротиноїди, сапоніни і т. д. [34]. Різні дослідники показали, що календула лікарська має антибактеріальну [27,30] і протигрибкову активність [53].

Біологічно активні речовини календули лікарської мають також ранозагоювальні [46], протизапальні [44, 68], антиоксидантні [45], імуностимулюючі [50, 51] та антимуутагенні властивості [31, 24].

Ефірна олія з квітів інгібує ріст *in vitro* грампозитивних бактерій таких як *Bacillus subtilis* і *Staphylococcus aureus*, і грамнегативних бактерій, таких як *Escherichia coli* і *Pseudomonas aeruginosa*, ці результати підтверджуються

деякими попередніми дослідженнями [25, 35, 39, 41]. В стоматології препарати календули використовують як ефективний засіб для лікування виразок слизової порожнини рота і глотки, ангіни, стоматиту та альвеолярної піореї [3].

При порівняльній оцінці препаратів календули та інших препаратів, що володіють антисептичною і протизапальною дією та аналізі віддалених результатів лікування виділяються переваги препаратів календули в порівнянні з хіміотерапевтичними засобами.

В 60 % спостережень відмічено зростання кількості фагоцитів, вільних макрофагів і нейтрофілів, зменшення кількості і зміна якісного складу мікробного ценозу у вмісті ясенної кишені (в посівах рідше виявляються пігментовані штами стафілококів, частіше висіваються менш патогенні штами, позбавлені каротиноїдних пігментів, що утворюють білий зубний камінь).

Полоскання рота календулою дозволить її протизапальним властивостям працювати проти набряку, пошкодження, а її бактерицидні властивості інгібувати розвиток умовно патогенних періодонтопатичних мікроорганізмів [38].

Виражений протизапальний ефект зубних паст на основі природних рослинних екстрактів має першорядне значення в профілактиці захворювань пародонту, оскільки відомо, що бактерії є сенсильними до природних антибактеріальних речовин. Більше того, можна знайти докази в літературі, що стійкі до антибіотиків мікроорганізми продовжують бути чутливими до антибактеріальних компонентів ефірних олій. Завдяки зазначеним якостям таких компонентів ефірних олій як тимол і карвакрол, вони використовуються в терапії різних захворювань [8].

Шавлія лікарська - *Salvia officinalis* L. належить до родини губоцвіті - *Lamiaceae* (*Labitae*). Лікарською сировиною є листя. Листки і верхівки стебел містять дубильні речовини (до 4 %), переважно пірокатехінової групи, ефірну

олію (0,5- 2,5 %), смолисті речовини (5-6 %), три терпенові кислоти(урсолову, олеїнову), паради фенол, флавоноїди, алкалоїди. Ефірна олія містить цинеол (до 15 %), D-борнеол (8-14 %), парацимол, D-камфору, туйон, пинен, сальвен, це дрен та інші терпени. Дубильні речовини шавлії здійснюють в'язучу, протизапальну, крововідновлюючу і ранозагоюючу дію. Ефірна олія проявляє дезінфікуючу, протигрибкову і антисептичну дію.

В стоматології полоскання і препарати з листя шавлії призначають при стоматиті, альвеоліті, пародонтозі, гінгівіті, одонтогенних і парадонтальних абсцесах, кровоточивості ясен [3]. Фенольні кислоти, що містяться в шавлії лікарській є особливо потужними проти золотистого стафілокока *Staphylococcus aureus*. In vitro ефірна олія шавлії є ефективною проти як грампозитивних так і грамнегативних бактерій, включаючи *Escherichia coli* та *Salmonella species* і протиміцеліальних грибів і дріжджів, таких як *Candida albicans*.

Меліса лікарська (*Melissa officinalis* L.) - з родини *Lamiaceae* є багаторічною, ароматичною культурою родом з Південної Європи. У зв'язку з інтенсивним лимонним ароматом і смаком листя *M. officinalis* використовується широко в харчовій промисловості та косметології [33]. Сприятливий вплив спиртового і водного екстрактів *M. officinalis* пов'язаний головним чином з наявністю фенольних сполук (розмаринової, кавової кислот та їх метилових ефірів), а також з їх антиоксидантною активністю (Hener et al., 1995; Tagashira et al., 1995; CanadanovC Brunet et al., 2008) [37]. Різні лікарські властивості приписують основним компонентам меліси. Розмаринова кислота - найбільш поширений компонент екстракту листя меліси лікарської, який, як відомо, має противірусну та антиоксидантна активність [40], в той час як ефірна олія має антибактеріальні, протигрибкові та антигістамінні властивості (Burt, 2004) [26]. Антибактеріальна активність водного, спиртового, і етилоцтового екстракту меліси проявлялась по відношенню до таких видів як: *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus subtilis*,

Enterobacteriaceae, *Erwinia carotovora*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* тощо. Найбільш резистентними видами бактерій щодо всіх тестованих екстрактів були *Escherichia coli*, *Proteus* sp., *Staphylococcus aureus* [48].

Лікарська форма для лікування захворювань тканин пародонта має значний вплив на біодоступність БАР. Лікарські засоби рослинного походження можуть застосовуватись у вигляді таблеток, капсул, порошків, плівок, мазей, паст, розчинів, суспензій, аерозолів тощо [18,1,7].

Засоби рослинного походження для місцевого лікування захворювань пародонта мають більш фізіологічну дію на тканини пародонта, стимулюють регенеративні процеси, мають також протизапальний, бактеріостатичний, гемостатичний, дезінтоксикаційний і дезодоруючий ефекти [2]. Ранньою клінічною ознакою багатьох захворювань пародонта є різні форми запалення ясен.

Лікувальна тактика при гінгівіті залежить від його клінічної форми. Місцеве лікування спрямоване на усунення запалення ясен, що викликається місцевими ушкоджуючими факторами, ліквідацією або ослабленням факторів агресії ясенної кишені (мікроорганізмів, грануляції, проліферуючого в кишеню епітелію) [8,4].

Серед лікарських засобів рослинного походження для лікування гінгівітів використовують препарати прополісу, чистотілу, календули, алое, а також сік каланхое, настоянку горіха грецького, ефірні олії з різних рослин тощо. У якості протизапальних засобів використовують також препарати поєднаної дії [21].

У стоматології широко застосовують препарати календули для обробки ясенних кишень при розростанні грануляцій і виділенні гною. Препарати з календули припікають грануляції, викликають рубцювання виразок поверхні ясенної кишені, припиняють гноєвиділення, ущільнюють ясна. Доведено ефективність застосування препаратів календули при різних захворюваннях

пародонту (гінгівіті хронічному, катаральному, гіпертрофічному, виразковому, пародонтиті, пародонтозі тощо) і хворобах слизової оболонки порожнини рота (хронічному стоматиті).

При порівняльній оцінці препаратів календули та інших препаратів, що характеризуються антисептичною і протизапальною дією, виявлені переваги препаратів календули відносно хіміотерапевтичних засобів. Для лікування дистрофічно-запальної форми пародонтозу у стані загострення рекомендується застосовувати місцево настоянку зі збору квіток календули, звіробою та листя подорожника.

Отже, використання рослинних засобів, а саме фітотерапія лікарськими рослинами, передбачає застосування препаратів, які діють як протизапальний, в'язучий, протимікробний, обволікаючий і протиалергічний засіб. Місцеве застосування лікарських рослин і препаратів на їх основі дає високотерапевтичний ефект як у лікуванні, так і в профілактиці хвороб пародонту, і тому все частіше до цих засобів звертаються лікарі-стоматологи. Не слід також забувати, щоб досягти максимального ефекту, доцільно комбінувати зовнішнє використання фітопрепаратів із внутрішнім.

Висновки до розділу 1

1. Узагальнено дані літературних джерел, щодо етіології та патогенезу інфекційно-запальних хвороб слизової оболонки порожнини рота та ясен. Визначено, що вони мають мультифакторну етіопатогенетичну модель, що потребує комплексного підходу до їх лікування.
2. Проведений аналіз засобів та методів лікування стоматиту та гінгівіту показав, що в їх терапії переважають лікарські форми для місцевого застосування. Застосування лікарських рослин і препаратів на їх основі дає високотерапевтичний ефект як у лікуванні, так і в профілактиці хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до сучасних вимог, основу для м'яких лікарських засобів необхідно підбирати з урахуванням призначення препарату, його ефективності, безпеки, біодоступності АФІ, сумісності компонентів препарату, реологічних властивостей, фізико-хімічної та мікробіологічної стабільності. Крім того, при розробці технології лікарського засобу необхідно враховувати вимоги до його виробництва: економічність енерговитрат та обладнання, мінімальність стадій технологічного процесу, відтворюваність та надійність технології виробництва.

2.1. Об'єкти дослідження

2.2.1 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів

Метронідазолу бензоат (Metronidazole) (2-(2-метил-5-нітро-1H-імідазол-1-іл) етил бензоат, $C_{13}H_{13}N_3O_4$, М.м. 275,3) (ДФУ 2-е вид., Т. 2). Білий або злегка жовтуватий кристалічний порошок. Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний у хлориді метилену *P*, розчинний в ацетоні *P*, малорозчинний в етанолі *P*. Плавиться за температури від 99 до 102 °С. Вміст важких металів не більше 20 ppm, втрата в масі під час висушування не більше 0,5 %, сульфатна зола 0,1 % [27].

Хлоргексидину біглюконат (Chlorhexidine bigluconate) N,N''-біс (4-Хлорфеніл)-3,12-дііміно-2,4,11,13-тетраазатетрадекандиімідамід (у формі ди-D-глюконату), $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$, М.м. 505,446. Безбарвна або злегка опалесціююча рідина без запаху.

Хлоргексидин залежно від концентрації, що використовується, виявляє відносно грам позитивних та грам негативних бактерій як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію. Бактеріостатична дія проявляється в концентрації 0,01% та менше; бактерицидна – в концентрації більше 0,01% при температурі

22 градуси протягом 1 хв. Фунгіцидна дія – в концентрації 0,05% при температурі 22 градуси протягом 10 хв. Антивірусна дія – в концентрації 0,01–1%.

Ромашки екстракт рідкий (*Matricariae extractum fluidum*). Прозора рідина коричнюватого кольору. Рідина має сильний специфічний запах і специфічний гіркий смак. Змішується з водою Р та етанолом (96 %) Р із помутнінням, розчинний в етанолі (50 %, об/об) Р. Вміст етанолу від 38 % до 53 %. Сухий залишок не менше 12 %.

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин

Карбомер марки Carbopol Ultrez-10 NF. (Етиловий ефір 4-(8-хлор-5,6-дигідро-11Н-бензо-[5,6]циклогептану-[1,2-в]-піридин-11-іміден-1-піперидинкарбонової кислоти) (USP30/NF 25, с. 1086; ЄФ с. 1416, монографія «Carbomers interpolymer») [128, 174].

Високомолекулярний співполімер акрилової кислоти, поперечно зшитий з поліалкілполіефіром поліспиртів. Білий, пухкий, гігроскопічний, рідкозшитий співполімер акрилової кислоти. Містить від 56 % до 68 % карбоксильних груп (- COOH) в перерахунку на суху речовину [116].

Карбополи утворюють стабільні водні дисперсії за значень рН, близьких або рівних до нейтральних (рН 6-10). Для отримання властивостей гелеутворювача необхідне є перетворення кислотної форми на лужну. Після нейтралізації водної дисперсії карбомеру нейтралізувальними агентами (розчини гідроксидів лужних металів, органічні аміни, розчин аміаку) утворюються прозорі, безбарвні гелеві системи.

Структурна в'язкість таких кислих колоїдних розчинів низька, але за нейтралізації можна отримати гелі з високою структурною в'язкістю. Остання помітно збільшується з підвищенням концентрації карбополів і майже не змінюється з підвищенням температури до 80 °С.

Для досягнення певного значення рН (від 3,0 до 10,0) за нейтралізації водних дисперсій карбополу використовують різні амідні, гідроксиди лужних

металів. Необхідна кількість нейтралізувального агента залежить від його типу та еквівалентної маси. Карбопол є перспективним гелеутворювачем, концентрація якого в основах варіює в межах 0,5-2,0 %, залежно від консистенції гелевої основи [30, 138].

Ксантанова камедь (Xanthan Gum, ксантан, ксантанова смола, ксантановий віск, ЄФ р. 1323-1325) Брутто-формула: $(C_{35}H_{49}O_{29})_n$, М. м. $1 \cdot 10^6$ [128]. Порошок від коричневого до білого кольору, розчиняється у холодній та гарячій воді, практично не розчиняється в етанолі та етері. Стійкий до високих концентрацій солей, змін рН та високих температур. Структурна в'язкість 0,5 % розчину за 25 °С – 600 мПа·с, рН 1 % розчину 6-8. Додавання електролітів підвищує стабільність та в'язкість ксантанового гелю.

Головний ланцюг складається з ланки β (1 \rightarrow 4) D-глюкози, з'єднаної з трисахаридами глюкуронової кислоти, що містяться між двома одиницями манози. Становить собою природний полісахарид мікробіологічного походження, який отримано ферментацією вуглеводню за допомогою культури *Xanthomonas Camprestris*. Гелеві основи з цією камеддю мають високу стабільність (під час заморожування/розморожування) та пластичність, високі значення структурної в'язкості за низької концентрації гелеутворювача, стійкість до ферментативного розпаду.

Натрій альгінат (Natrii alginas, монографія «Sodium alginate» ЄФ, с. 1900-1903). Брутто-формула: $[(C_6H_8O_6)_n]$, М. м. (176)n. Дрібнодисперсний порошок білого або блілого жовто-коричневого кольору, рН 1 % розчину 6,5-7. Білий порошок, повільно розчинний у воді з утворенням в'язкого, колоїдного розчину, практично не розчинний у спирті та ефірі [128]. Сіль альгінової кислоти – це полісахарид, який складається із залишків D-мануронової та L-гулурунової кислот. Отримують з бурих морських водоростей родини Ламінарія [30].

Натрій гідроксид (Sodium Hydroxide) (ДФУ 2-е вид., Т. 2, с. 475-476) [27]. Натрій гідроксид – білі невеликі гранули, пластівці, палички та інші

форми, дуже добре розчинні у воді. Використовують розчин натрій гідроксиду 10 % як нейтралізувальний агент. Для приготування розчину натрій гідроксид у кількості 10,0 г розчиняли в 50 мл води очищеної, доводили об'єм розчину тим же розчинником до 100 мл і відстоювали. Прозорий розчин відділяли від можливого осаду. Зберігали в щільно закоркованому скляному флаконі [53].

Полісорбат 80 (Sorbitani oleas, Span 80) (ЄФ. 8.0 Р. 3282) [53].

Коричнево-жовта в'язка рідина. Практично не розчиняється, але диспергується у воді, розчиняється в жирних оліях, утворює каламутний розчин, змішується зі спиртом. В'язкість – 1,068 г/см³, точка кипіння – 579,3 °С при 760 мм рт. ст. Галузь використання: фармацевтична і парфумерно-косметична промисловості. За своєю функціональністю може виступати в ролі емульгатора і диспергувального агента. Відсоток уведення – 0,5–10 %, ГЛБ – 4,3.

Гліцерин. Пропан-1,2,3-тріолу (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 149). C₃H₈O₃ М. м 92,09

В'язка рідина, липка на дотик, прозора, безбарвна, солодкуватого смаку, без запаху; температура кипіння 290° С; показник заломлення від 1479 до 1475. Змішується в будь-яких співвідношеннях з водою, етанолом, метанолом, ацетоном, нерозчинний у хлороформі та ефірі, розчинний у їх сумішах з етанолом. Поглинає вологу з повітря (до 40% за масою). При змішуванні гліцерину з водою виділяється тепло та відбувається контракція (зменшення обсягу).

Вода очищена (Aqua purificata) (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 129) [24].

Безбарвна, прозора рідина без запаху і смаку, рН – 5,0–7,0 (потенціометрично)

2.2. Методи дослідження

У процесі виконання роботи було використано сучасні фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні методи досліджень. Для проведення

контролю якості зразків розроблених лікарських препаратів дотримувалися рекомендацій і методик, наведених у ДФУ, 2 вид. [22].

2.3.1 Фізичні та фізико-хімічні методи досліджень

Опис. Відповідно до вимог ДФУ 2.0 та ДФУ 1.2, С. 312. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо).

Визначення однорідності проводили за методикою, наведеною в ДФУ 2.0. Брали чотири проби кожного зразка по 20–30 мг кожна, розміщували по дві проби на предметне скло, накривали другим предметним склом і міцно притискали до утворення плям діаметром близько 2 см.

Отримані проби розглядали неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей). Зразок вважали однорідним, якщо в усіх чотирьох пробах не було виявлено видимих частинок, сторонніх включень і ознак фізичної нестабільності: агрегації і коалесценції частинок, коагуляції. Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, при цьому всі вісім проб повинні були витримувати тест [26].

Визначення колоїдної стабільності (ДСТУ 29188.3-91). Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу з набором пробірок. Центрифугували протягом 25 хв зі швидкістю 3000 об/хв (відносна сила центрифугування при цьому становила близько 5000 г).

Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо у повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним [28].

Визначення рН (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 51). Величина рН є одним із показників, що характеризують фізико-хімічні властивості МЛЗ. Від його значення залежить стабільність препарату, всмоктування лікарських речовин,

індиферентність МЛЗ щодо живих тканин. Визначення рН модельних зразків проводили потенціометричним методом у 10 % водній витяжці з крему на рН-метрі рН 150 МИ (РФ) [24, 68, 166].

Визначення осмотичних властивостей. Осмотичні властивості експериментальних основ вивчали за допомогою методу діалізу через напівпроникну мембрану. До нижньому отворі внутрішнього циліндра діалізної камери прикріплювали напівпроникну мембрану (целофанову плівку марки В-8079, ГОСТ 7730-89). Наважку досліджуваного зразка (близько 10,0 г) рівномірним шаром наносили на поверхню напівпроникної мембрани, площа якої при діаметрі циліндра 50 мм становила близько 2000 мм. Внутрішній циліндр разом із зразком поміщали в діалізну камеру, в яку задалегідь наливали певну кількість очищеної води. Вимірювання маси внутрішнього циліндра проводили через кожні 60 хвилин до постійної маси на аналітичних терезах з точністю до 0,001 г, попередньо витерши його із зовнішнього боку. Випробування проводили при температурі $34,0 \pm 1,0$ °С у термостаті ТС-80М-2. Періодично обсяг води очищеної діалізної камери доводили до початкового рівня. За різницею маси між двома зважуваннями визначали кількість рідини що поглинається.

Визначення реологічних властивостей гелів (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.10, с. 58-60). Вивчення структурно-механічних властивостей гелів здійснювали на віскозиметрі Brookfield марки DV-II + PRO (США) з системою коаксіальних циліндрів, за допомогою спеціального ротаційного адаптера, який дозволяє проводити реологічні дослідження за мінімальної кількості зразка ($25,0 \pm 0,5$ г). Коаксіальну геометрію віскозиметра складають циліндричний шпindel і циліндрична камера, які забезпечують точний контроль вимірювання реологічних параметрів експериментальних зразків. Експериментальні дослідження проходили за певних умов: за кімнатної температури, використовували шпindel SC4-21, якому надавали обертання, починаючи з малих швидкостей деформації, і фіксували показники віскозиметра [26].

Для дослідження брали наважку експериментального зразка (близько 30,0 г) і вміщували в ємність зовнішнього непорушного циліндра, після чого циліндр кріпили до станини приладу, вміщуючи в нього внутрішній рухомий циліндр. У результаті досліджуваній зразок заповнював кільцеву щілину коаксіальних циліндрів. За певних швидкостей обертання внутрішнього циліндру фіксували показники індикатора приладу. Визначення проводили за збільшення швидкості обертання циліндра і в зворотному напрямку [57].

Дотичну напругу зсуву обчислювали за допомогою формули 2.1:

$$\tau_r = z * a, \quad (2.1)$$

де τ_r – дотична напруга зсуву, Па;

z – константа приладу (залежить від типу циліндра);

a – покази приладу.

Вимірювання напруги зсуву τ (Па або Н/м²) і швидкості зсуву D_r (с⁻¹) проводили шляхом збільшення числа обертів шпинделя від 20 до 100 об/хв, досягаючи постійних показників за максимального обертання і подальшого зменшення швидкості обертання шпинделя.

Після обчислення напруги зсуву за визначених швидкостей зсуву розраховували структурну в'язкість досліджуваних зразків гелю, користуючись формулою 2.2:

$$\eta = (\tau_r / D_r), \quad (2.2)$$

де η – структурна в'язкість, Па·с;

τ_r – дотична напруга зсуву, Па;

D_r – швидкість зсуву, с⁻¹.

Будували реограми, визначали тип течії системи, наявність тиксотропних властивостей тощо.

Визначення ступеня дисперсності та лінійних розмірів дисперсної фази суспензійних систем проводили методом оптичної мікроскопії (ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.9.37, ст. 481–483) за допомогою мікроскопа «Delta Optical Genetic Pro» із вмонтованою камерою (об'єтив 40/0,65 160/0.17; окуляр WF 10×/18) [26].

Висновки до розділу 2

1. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: діючих речовин (метронідазолу бензоату, хлоргексидину, рідкого екстракту ромашки, рідкого екстракту календули, рідкого екстракту шавлії) та допоміжних речовин (карбополи різних марок, натрію альгінат, ксантанова камедь, твін-80, гліцерин, натрію гідрооксид та ін.).
2. Наведено методики фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінити властивості розроблених складів м'якого лікарського засобу.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ

Серед лікарських засобів для застосування в стоматології постійно зростає частка препаратів у формі гелю і у вигляді зубних паст, які використовують з лікувальною метою. Використання гелевої системи дозволяє поєднати в одній лікарській формі властивості твердого тіла і рідини. За властивостями твердого тіла гель має форму, певну консистенцію, володіє здатністю затримуватися на зубах і тканинах порожнини рота. В той самий час, як в рідині, в ньому відбуваються інтенсивні процеси дифузії, що робить гель високоефективним засобом для аплікаційного і електрофоретичного введення речовин [15, 39, 52].

Гелі, виготовлені на основі рідкозшитих акрилових полімерів, мають низку переваг над мазями на ліпофільних основах, гелі при нанесенні на уражену ділянку утворюють найтонші гладкі плівки, забезпечуючи пролонгований ефект препаратів; більш повно і рівномірно вивільняють лікарські речовини, поглинають шкірні екскреторні й секреторні продукти, добре розподіляються по поверхні; надають охолоджувальної дії, не порушують фізіологічні функції, не викликають алергічних реакцій та подразнювальної дії. Завдяки утворенню водних внутрішніх структур гель дозволяє поєднати у своєму складі хімічно несумісні речовини, тому що водяна оболонка перешкоджає хімічній реакції між ними. [6, 17, 34].

Саме тому при розробці стоматологічного засобу як лікарську форму препарату нами було обрано гель, який є самою оптимальною формою серед різних видів м'яких лікарських форм [34, 56].

При виборі гелеутворювачів ми спиралися на літературні дані, які свідчать що у фармацевтичній практиці для виробництва гелів найбільш

широко використовують синтетичні високомолекулярні полімери акрилової кислоти – карбополи.

Карбопол – широко вживаний гелеутворювач, який дозволяє отримати високоефективні препарати у формі гелів, кремів для зовнішнього застосування, гелів для орального застосування, препаратів для нанесення на слизову оболонку ока, гелів для вагінального застосування [54].

Основні переваги карбополу: отримання високих показників рівня в'язкості за низьких значень концентрації; винятково висока стійкість після довгого нагрівання та охолодження; ідентичність рівня в'язкості в широкому діапазоні значень показника рН; висока мікробіологічна й колоїдна стабільність; забезпечення стійкості суспензій нерозчинних лікарських речовин; не токсичність [30, 54].

До складу гелевої основи, з метою покращення реологічних властивостей гелю або в якості розчинників, можуть вводитися різні гідрофільні неводні розчинники, як пропіленгліколь, ізопропанол, спирт етиловий, гліцерин та ін., також вони покращують біофармацевтичні властивості гелевої основи і виступати в ролі пенетрантів. Вибір гідрофільних неводних розчинників і їх концентрацій пов'язаний з наявними сьогодні підходами до вибору основи як носія лікарської речовини для м'якого лікарського засобу [30, 94].

При розробці складу гелю основним завданням є забезпечення фізичної, хімічної та мікробіологічної стабільності лікарського засобу, для чого використовують цілий комплекс допоміжних речовин [6, 15, 22].

Таким чином, серед м'яких лікарських засобів гелі займають особливе місце, вони мають високу спорідненість до слизових оболонок ротової порожнини, забезпечують ефективну концентрацію лікарської речовини в певній ділянці запалення, а гелеві основи з карбополом найбільш перспективні для використання в розробці нових препаратів для застосування в стоматології.

3.1 Дослідження з вибору гелеутворювача стоматологічного гелю з фітопрепаратами

Враховуючи, що гель повинен володіти задовільними органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах), реологічними (консистенція, екструзія, намащуваність) властивостями, стабільністю, володіти певним інтервалом рН, відповідати вимогам по мікробіологічній чистоті, першим завданням було вибір гелеутворювача для подальшого введення до основи активних фармацевтичних інгредієнтів та фітосубстанції.

Карбополи є дуже слабкими кислотами і досить легко переходять у солі. Залежно від концентрації, водні дисперсії рідкосшитих акрилових полімерів (РАП) мають величину рН від 2,8 до 3,3. Чим вище концентрація полімеру дисперсії, тим нижче значення рН через більшу кількість карбоксильних груп (-COOH). Виготовлення препаратів на основі гелів карбомерів у більшості випадків починається з одержання кислої дисперсії полімеру. Карбомери є гідрофільними сполуками: при введенні їх у воду окремі частинки полімеру дуже швидко змочуються і подібно до інших гідрофільних порошоків утворюють грудки. На поверхні сольватованих грудок утворюється плівка, що перешкоджає швидкому змочуванню внутрішньої частини грудок. Для запобігання утворенню грудок при виготовленні водної дисперсії порошку карбомера його вводили в розчинник частинами при безперервному перемішуванні.

Для вибору гелеутворювача серед карбомерів, дозволених до застосування в складі оромукозних лікарських засобів, вивчали набрякальну здатність гелеутворювачів-карбомерів: Carbopol[®] Ultrez 10, Carbopol[®] 934P, Carbopol[®]974P (табл. 3.1).

Як видно з отриманих результатів, що серед трьох використаних марок карбомерів швидкість досягнення граничного ступеня набрякання марки Carbopol[®] Ultrez 10 багаторазово перевищувала швидкості набрякання двох інших марок карбомерів.

Таблиця 3.1

**Швидкість досягнення граничного ступеня набухання
карбополів різних марок**

Марка карбополу	Кількість, г/100 г	Час повного набухання
Carbopol®974P	1,0	300 хв
Carbopol® 934P	1,0	80 хв
Carbopol® Ultrez 10 NF	1,0	10 хв

Для визначення оптимального складу гелевої основи нами були виготовлені експериментальні зразки з різними гелеутворювачами та визначені їх реологічні показники. Деякі фізико-хімічні показники експериментальних зразків гелів наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Фізико-хімічні показники експериментальних зразків гелів

Показник	Експериментальні зразки гелів на основі різних гелеутворювачів		
	Карбопол Ultrez 10 1 %	Карбопол 974 P 1 %	Карбопол 934 P 1 %
Зовнішній вигляд	Гель однорідної консистенції білого кольору	Гель однорідної консистенції білого кольору	Гель однорідної консистенції білого кольору
pH 10 % розчину	5,92 ± 0,14	6,58 ± 0,18	6,23 ± 0,12
Структурна в'язкість, η (мПа·с)	3650 ± 35	3380 ± 38	2820 ± 32
Колоїдна стабільність (за 5000 об/хв)	Стабільний	Стабільний	Стабільний

За даними, наведеними в табл. 3.2, можна зробити висновок, що всі зразки гелю мали однорідну консистенцію, значення рН всіх зразків гелів

близьке до нейтрального, показники структурної в'язкості характеризують отримані гелі як пластичні системи.

За реологічною характеристикою гелю карбомери є структурованими, слабо тиксотропними системами, про що свідчать висхідні та низхідні криві петель гістерезису. Для гелів карбомерів характерно зменшення в'язкості зі збільшенням швидкості зсуву внаслідок тимчасового порушення структури гелів. Однак після зняття зрушення вони здатні до її відновлення. Зазначені властивості забезпечують гелям карбомерів хороші споживчі властивості - намащується, екструзію, рівномірний розподіл, високу стабільність.

Дослідження реопоказників проводили на віскозиметрі обертового типу Brookfield DV-II+PRO з системою коаксіальних циліндрів. Використовували шпindel SC4-21, якому надавали обертання, починаючи з малих швидкостей деформації, і фіксували показники віскозиметра, дослідження проводили за кімнатної температури.

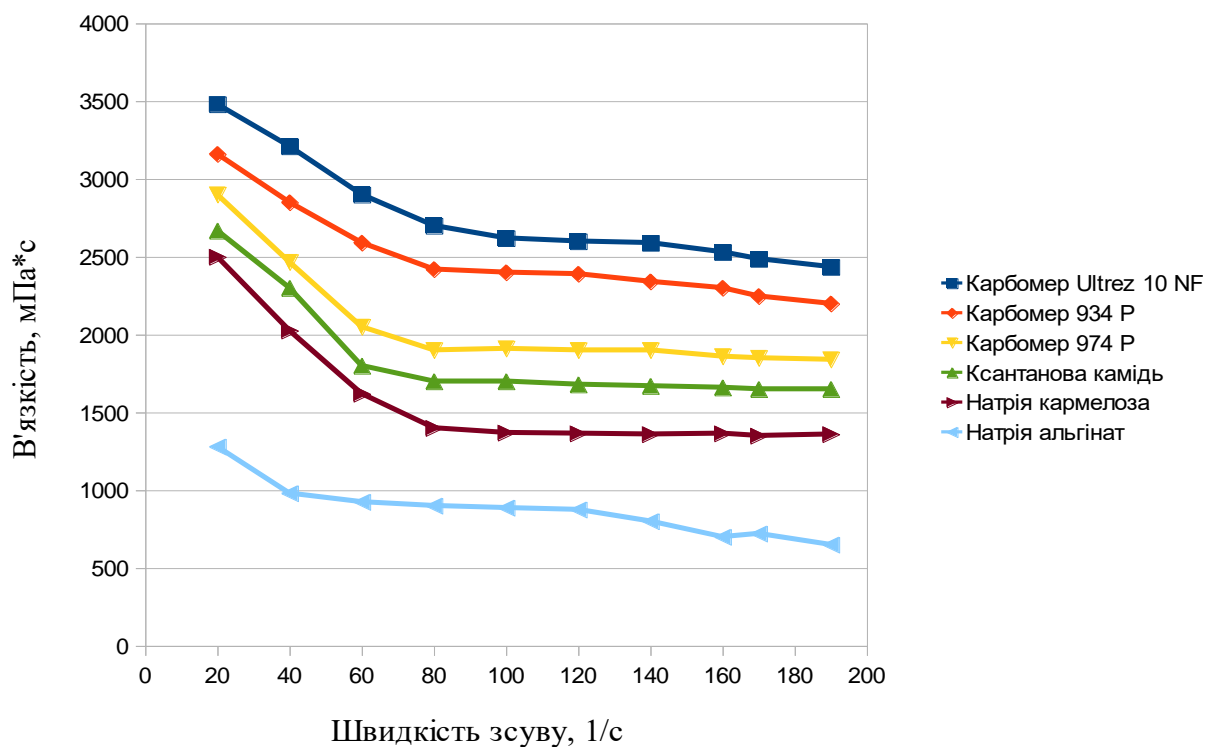


Рис. 3.1 Залежність структурної в'язкості зразків гелів від швидкості зсуву

Як видно з рис. 3.1, зі збільшенням швидкості зсуву структурна в'язкість експериментальних зразків гелів поступово зменшується. Така залежність характерна для систем із пластичним типом течії і характеризує гелеві зразки як структуровані дисперсні системи, у яких за додавання підібраних діючих речовин не відбувається взаємодії з основою.

За показниками в'язкості карбомери як основа переважають інші види основ, зразок гелю з Carbopol® Ultrez 10 має найбільший показник в'язкості за однакових концентрацій карбомерів.

Таким чином, гелеутворювачем для стоматологічного гелю було обрано Carbopol® Ultrez 10, оскільки він має найкращі реологічні показники, найбільшу швидкість досягнення граничного ступеня набрякання.

Визначальним фактором, що впливає на реологічні властивості гелів карбомерів, є концентрація полімеру. Для карбомерів зі ступенем зшивки 0,2% - 0,8% залежність ефективної в'язкості гелів від концентрації полімеру носить лінійний характер, а для карбомерів, що мають ступінь зшивки більше 0,8%, спостерігається відхилення від лінійної залежності.

Найбільш різке зростання в'язкісних характеристик гелів карбомерів з високим ступенем зшивки відбувається в області концентрації полімеру до 1%. Одним із факторів, що впливають на реологічні властивості м'яких лікарських форм, є швидкість перемішування в технологічному процесі одержання, враховуючи той факт, що при високій швидкості спостерігається часткове або повне руйнування структури гелю з втратою його функціональних можливостей.

Було виготовлено зразки гелю з концентрацією Carbopol® Ultrez 10 від 0,7 % до 1,5 % та досліджено їх однорідність, змащуваність, структурну в'язкість.

Результати наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Фізико-хімічні характеристики гелевих композицій на основі Carborol®
Ultrez 10**

№ зразка	Концентрація карбополу, %	Зовнішній вигляд гелю	Однорідність	Змащуваність	Структурна в'язкість, мПа*с
1	2	3	4	5	6
1	0,7	Напівпрозорий, білого кольору, напіврідкої консистенції	однорідний	+-	2520 ± 28
2	0,9	Напівпрозорий, білого кольору, низько в'язкої консистенції	однорідний	++	3110 ± 39
3	1,1	Напівпрозорий, білого кольору, в'язкої консистенції	однорідний	++	3550 ± 41
4	1,3	Напівпрозорий, білого кольору, в'язкої консистенції	однорідний	+	3770 ± 35
5	1,5	Напівпрозорий, білого кольору, щільної консистенції	однорідний	-	4490 ± 43

За визначеними показниками гелю з різною концентрацією гелеутворювача, які наведені в табл. 3.2, для подальших досліджень ми використовували зразки № 2, 3, 4.

Визначення реологічних характеристик відібраних експериментальних зразків № 2, 3, 4 проводили на віскозиметрі обертового типу Brookfield DV-III+PRO, дослідження здійснювали за кімнатної температури (20±2 °C), використовували шпindel SC4-21.

Реологічні параметри досліджуваних зразків наведено на рис. 3.2.

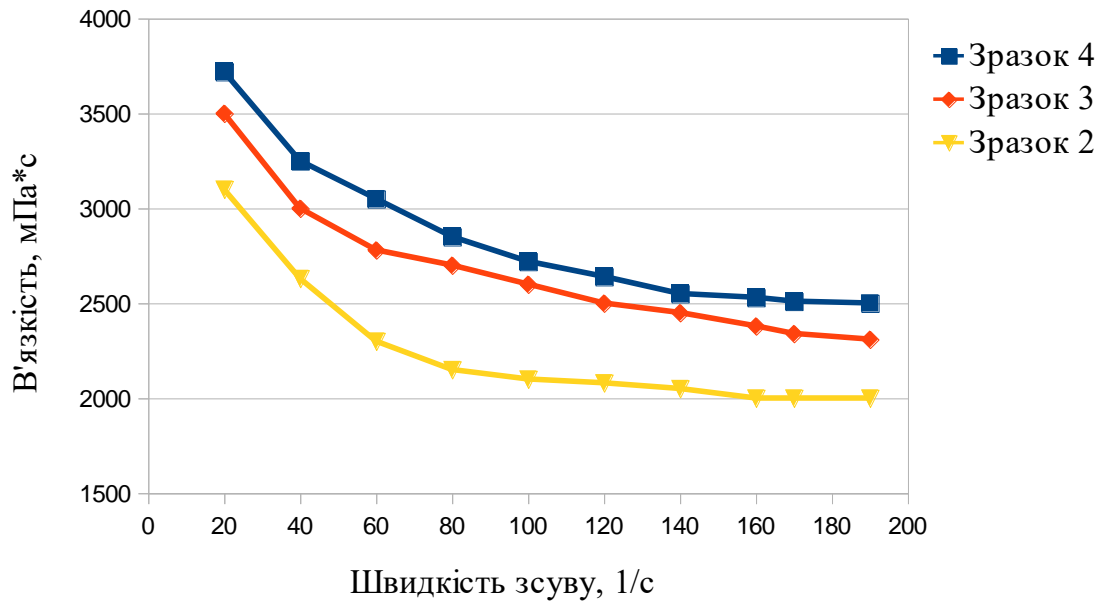


Рис. 3.2. Залежність структурної в'язкості зразків гелів на основі Carbopol® Ultrez 10 від швидкості зсуву

Результати фізико-хімічні та реологічні дослідження дозволяють зробити висновок про раціональність використання гелеутворювача карбополу марки Ultrez 10 у концентрації 1,1 %.

Величина рН є важливим технологічним та біофармацевтичним аспектом у створенні м'яких лікарських форм на основі гелів карбомерів. Вибір оптимального діапазону від 6,0 до 7,5 значною мірою визначений реологічними властивостями та стабільністю препарату.

Оптимальне значення рН стоматологічного гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань ясен та слизової оболонки рота перебуває в межах 5,0-7,0. В ролі нейтралізувальних агентів ми використовували натрій гідроксид і трометамол.

В'язкість карбополового гелю залежить від значення рН. Нами було вивчено залежність в'язкості гелю від показника його рН, тобто від кількості введеного розчину натрію гідроксиду [39]. В'язкість визначали на віскозиметрі Brookfield за допомогою дискових шпинделів за швидкості обертання 20 об/хв. Дані досліджень наведено на рис. 3.3.

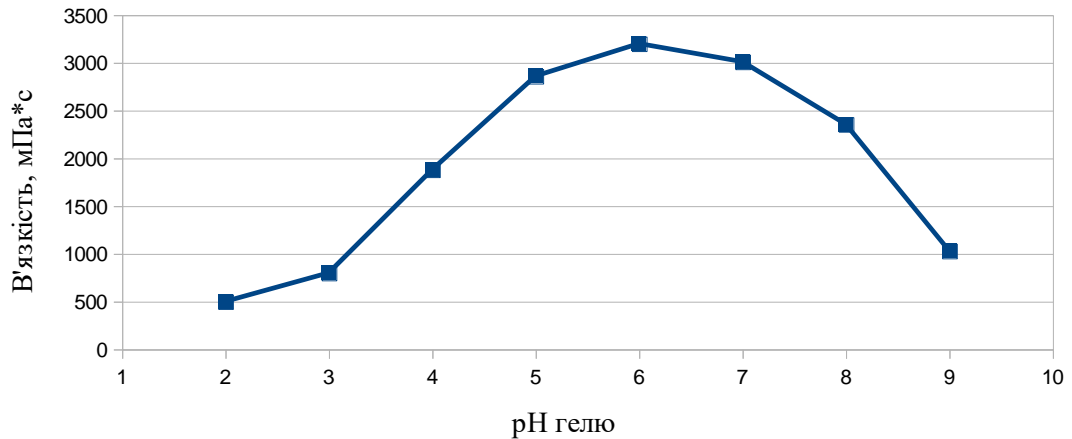


Рис. 3.3 Залежність структурної в'язкості гелю від значення рН

Як видно з рис. 3.3, максимальна та стабільна в'язкість гелю спостерігається в інтервалі рН від 5,0 до 7,0.

Концентрацію натрій гідроксиду обирали шляхом зміни процентного вмісту інгредієнтів у кількісному співвідношенні. Було проаналізовано отримані зразки з різним вмістом карбополу за внесення різних концентрацій натрій гідроксиду. Отримані дані наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Залежність рН гелів від концентрації натрій гідроксиду

№ з/п	Концентрація натрій гідроксиду, мг/г	рН гелю
1	1,00	3,50
2	2,00	4,80
3	2,90	5,40
4	3,20	6,00
5	3,50	7,20

Нами було обрано концентрацію натрій гідроксиду, за якої рН гелю був найближче до середини визначеного діапазону рН (рН = 6,0). Концентрація натрій гідроксиду склала 0,32 %.

3.2 Визначення оптимальних технологічних параметрів та способу введення діючих речовин у гелеву основу

Фармацевтичну розробку гелю з фітоекстрактами квітів ромашки, квітів нагідків та листя шалфею проводили згідно з частиною I керівництва ІСН Q8 «Pharmaceutical development». Нами було виготовлено 20 лабораторних зразків гелів (моделей) із субстанції фармакопейної якості – карбопол марки Ultrez 10. Для перетворення карбомера на гелеутворювальну сіль використовували нейтралізатор натрію гідроксид. Регламентовану кількість карбополу марки Ultrez 10 заливали розрахованою кількістю води очищеної при температурі від 20° С до 25°С і залишали для набухання протягом 30 хвилин. Потім додавали кількість води, що залишилася, гомогенізували і нейтралізували масу розчином натрію гідроксиду 10% до рН 6,5 - 7,5 отриманого складу при безперервному перемішуванні протягом не менше 60 хв. Отриманий гель-прозорий, не має кольору та запаху, рН від 6,5 до 7,0.

Для отримання стійкої системи при введенні фітоекстрактів нами проведено випробування 20 композицій основ гелю з варіюванням концентрацій твін-80 та гліцерину. Концентрація твін-80 становила 0,1%; 0,3%; 0,5%; 0,7% та 0,9%. Вміст гліцерину, додавання якого підвищує пластичність і запобігає висиханню гелю, складало 5% і 10%. Склади досліджуваних композицій представлені таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Склад модельних основ стоматологічного гелю з фітоекстрактами

№ моделі	Компоненти основи, г				
	Карбопол Ultrez 10	Твін-80	Пропіленгліколь	10 % розчин натрію гідроксиду	Вода очищена
1	2	3	4	5	6
1	1,1	0,1	5	0,32	до 100
2	1,1	0,3	5	0,32	до 100
3	1,1	0,5	5	0,32	до 100
4	1,1	0,7	5	0,32	до 100
5	1,1	0,9	5	0,32	до 100

1	2	3	4	5	6
6	1,1	0,1	-	0,32	до 100
7	1,1	0,3	-	0,32	до 100
8	1,1	0,5	-	0,32	до 100
9	1,1	0,7	-	0,32	до 100
10	1,1	0,9	-	0,32	до 100
11	1,1	-	5	0,32	до 100
12	1,1	-	5	0,32	до 100
13	1,1	-	5	0,32	до 100
14	1,1	-	5	0,32	до 100
15	1,1	-	5	0,32	до 100
16	1,1	0,1	10	0,32	до 100
17	1,1	0,3	10	0,32	до 100
18	1,1	0,5	10	0,32	до 100
19	1,1	0,7	10	0,32	до 100
20	1,1	0,9	10	0,32	до 100

Оптимальними складами, відповідними критеріям: опис, однорідність, пластичність, плинність, стабільність і рН, - виявилися модельні склади 1, 2, 3, 4 і 5. Склади модельних складів 6, 7, 8, 9 і 10 мали знижену пластичність, гелеподібна маса була щільної консистенції; модельні склади 11, 12, 13, 14 і 15 розшаровувалися в процесі зберігання, у зв'язку з чим були виключені з експерименту; модельні склади 16, 17, 18, 19 та 20 мали рідку консистенцію.

Для подальших досліджень були обрані модельні основи гелю № 1-№5, в їх склад вводили рідкий екстракти ромашки – 5 %, рідкий екстракт нагідок – 3 %, рідкий екстракт шавлії – 2 %. Випробувані модельні склади оцінювали в процесі зберігання за описом, органолептичними властивостями (колір, смак, запах), значенням рН, технологічними та реологічними властивостями та термолабільністю. Всі зразки зберігали стабільність, однорідність, пластичність протягом місяця спостережень.

Однорідність гелів оцінювали за 5-ти бальною шкалою, де 1 бал характеризував гель з вираженими агломератами, 2 бали – з достатнім кількістю агломератів, 3 бали - з невеликою кількістю агломератів, 4 бали - з незначною кількістю агломератів (майже відсутні), 5 балів характеризували гель без будь-яких агломератів, однорідну масу гелеподібної консистенції.

Органолептичний показник «запах» оцінювали так само по бальній системі, де 1 бал - неприємний запах, 2 бали - малоприємний запах, 3 бали - прийнятний запах, 4 бали - відносно приємний запах, 5 балів - приємний запах.

Показник "однорідність" характеризує рівномірне розподіл лікарських та допоміжних речовин у системі. Однорідність визначали згідно з методикою, наведеною в ДФУ. Результати випробувань досліджуваних гелів представлені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

**Дослідження органолептичних та споживчих властивостей
модельних складів гелю з фітоекстрактами**

№ моделі	Колір	Однорі- дність	Запах	Опис
1	Зеленувато-жовтий	5	4	Однорідний гель без механічних включень, щільної консистенції, добре вбирається, нежирний на дотик.
2	Жовтувато-зелений	5	4	Однорідний гель - густа пластична маса без механічних включень, щільної консистенції, добре вбирається, нежирна на дотик.
3	Жовто-зелений	5	4	Однорідний гель – густа пластична маса без механічних включень, щільної консистенції, має слабкий специфічний запах, добре вбирається, нежирна на дотик.
4	Зелено-жовтий	5	3	Однорідний гель - густа пластична маса без прояву плинності, із відносно приємним запахом, без механічних включень.
5	Жовтувато-зелений	5	3	Однорідний гель - густа пластична маса без механічних включень, щільної консистенції, зеленого кольору зі специфічним запахом, добре вбирається.

Для вивчення стійкості гелю під час транспортування з можливим зміною температурного режиму досліджено показник термостабільності. В експерименті візуально оцінювали гелі на розшарування, коагуляцію, ущільнення, помутніння, розрідження. Термостабільність оцінена

експозицією зразків у термостаті при 60 °С протягом 24 год. Протягом досліджуваного періоду консистенція та зовнішній вигляд зразків, а також значення рН не змінилися, що свідчило про задовільності гелю. рН зразків знаходилося в межах від 6,59 до 7,5.

Таким чином, виявлено, що всі досліджувані композиції термостабільні при нагріванні та стійкі у своєму складі за показником рН, значення якого знаходилося в межах регламентованої норми. за результатами досліджень складів при 18 - 20°C рН зразків варіював області від 6,59 до 7,5, що відповідає регламентованим нормам.

Вивчення структурно-механічних властивостей м'яких лікарських форм необхідно при розробці та вдосконаленні технологічних процесів їх виробництва, встановлення вибору пакувальних засобів та умов зберігання. Реологічні властивості м'яких лікарських форм впливають на такі технологічні та споживчі показники, як фіксованість та екструзія з туб, зручність та легкість нанесення, а також на стабільність, ступінь вивільнення та всмоктування лікарських речовин із гелів.

3.3 Розробка технології комбінованого стоматологічного гелю

При розробці технології гелю необхідно враховувати фізико-хімічних властивості лікарських і допоміжних речовин, щоб використовуючи різні технологічні прийоми їх покращити або зневілювати, що дозволить отримати якісний і стабільний лікарський препарат.

За результатами вивчення розчинності метронідазол бензоату та хлоргексидину у воді та гідрофільних неводних розчинниках, найбільш доцільним серед гідрофільних неводних розчинників для розчинення метронідазол бензоату є пропіленгліколь. Повне розчинення терапевтичної дози метронідазол бензоату, яка міститься в гелі, відбувається за температури 70-80 °С за концентрації пропіленгліколю 50 мг/г.

Нами було вивчено вплив температури на хімічну стабільність метронідазолу бензоату в гелі після його розчинення у пропіленгліколі. Результати проведеного хімічного аналізу лабораторного зразку гелю наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Результати аналізу гелю за введення метронідазолу бензоату
у вигляді розчину**

№	Показник	Вимога	Результат
1	Опис	Однорідний прозорий або напівпрозорий гель	Напівпрозорий однорідний гель білого кольору
2	Кількісний вміст: метронідазол бензоату	15,2-16,8 мг/г	13,52 мг/г
3	Вміст супутніх домішок:		
	домішка А	Не більше 1,0 %	1,43 %
	домішка В	Не більше 1,0 %	0,31 %
	домішка С	Не більше 0,5 %	0,1 %
	неідентиф. домішки	Не більше 0,2 %	не виявлено

Результати аналізу свідчать, що метронідазолу бензоат підчас розчинення в пропіленгліколі за температури 70-80 °С частково руйнується, що призводить до критичного збільшення вмісту домішки А, граничний вміст якої визначено нормується нормативною документацією на АФІ. Також було встановлено, що при введенні розчину метронідазолу бензоату в гелеву основу і охолодженні гелю до нормальних умов, метронідазолу бензоат викристалізовується і знаходиться в гелевій основі у вигляді тонкої суспензії.

Нами було вивчено можливість введення метронідазолу бензоату в гель без його нагрівання у вигляді мікронізованого порошку шляхом його диспергування у пропіленгліколі, як альтернативний варіант технології.

Проведений аналіз кількісного вмісту метронідазолу бензоату та допускних домішок у гелі, підтвердили, що введення метронідазолу бензоату

у вигляді суспензії забезпечує хімічну стабільність і знаходиться в межах встановлених специфікацією на АФІ.

Проведено порівняльне мікроскопічне дослідження з визначення розміру й розподілення частинок метронідазолу бензоату в гелевій основі, для зразків гелю виготовленого за двома вищенаведеними технологіями.

В досліджуваних зразках гелю розмір частинок метронідазолу бензоату визначали за допомогою мікроскопу XY-B2TLED за поляризованого світла згідно з ДФУ 2.9.37.

Близько 100 мг кожного зразка поміщали на предметне скло та накривали покривним склом розміром 15 x 15 мм. Зразок розподіляли таким чином, щоб сформувати тонкий рівномірний шар, для цього ретельно, круговими рухами розтирали пробу за допомогою покривного скла.

Зразки вивчали за збільшення через об'єктив (40 x 0,65), використовуючи два поляризаційні фільтри. Мікрофотографії досліджуваних зразків гелю наведено на рис. 3.5 та 3.6.

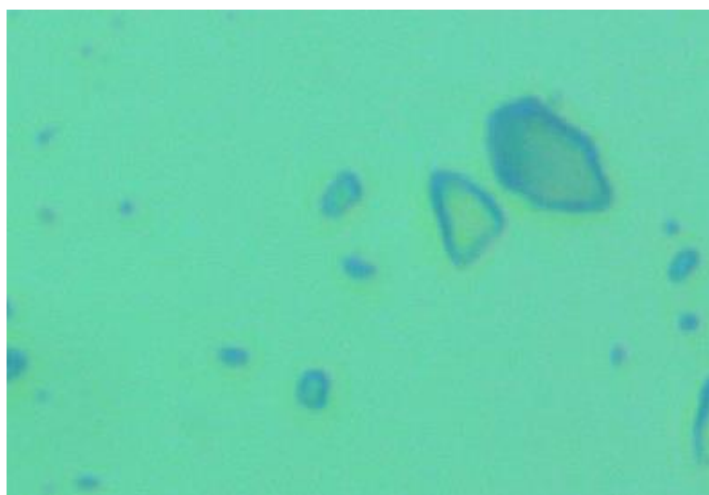


Рис. 3.5 Мікрофотографії гелю з метронідазол бензоатом, який введено у вигляді розчину

Як видно з рис. 3.5 і рис. 3.6, спосіб введення метронідазол бензоату в гелеву основу не впливає на розмір частинок речовини та рівномірність її розподілення. Також є висока вірогідність, що розмір утворених агломератів при викристалізації метронідазолу бензоату з розчину може бути більший,

оскільки цей процес не є регульованим, ніж розмір частинок мікронізованого порошку АФІ.

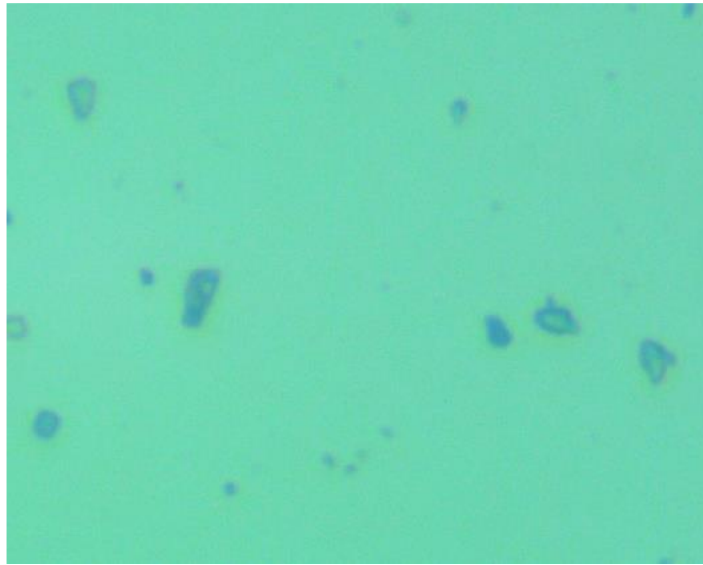


Рис. 3.6 Мікрофотографії гелю з метронідазол бензоатом, який введено у вигляді суспензії

Таким чином, за результатами хімічного аналізу та визначеним розміром частинок суспензії можна дійти висновку, що оптимальним способом введення метронідазолу бензоату в гелеву основу є використання його тонкої дисперсії у пропіленгліколі.

Окремою технологічною операцією є гомогенізація суспензії, тому було потрібно визначити оптимальні технологічні параметри гомогенізації метронідазолу бензоату в пропіленгліколі за температури 20-25 °С.

Досліджували такі технологічні параметри як швидкість та тривалість гомогенізації. Результати наведені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

**Визначення параметрів гомогенізації суспензії
метронідазол бензоату в пропіленгліколі**

№ з/п	Швидкість гомогенізації	Тривалість гомогенізації	Висновок
Зразок 1	1000	10 хв	Отримана суспензія не однорідна, зустрічаються видимі частинки
Зразок 2	1500	10 хв	
Зразок 3	2000	10 хв	
Зразок 4	3000	10 хв	Отримана суспензія

Зразок 5	3500	10 хв	однорідна, відсутні видимі частинки
Зразок 6	4000	10 хв	

Зразки гелю з метронідазолу бензоатом вивчали мікроскопічним методом у поляризованому світлі згідно з методикою ДФУ 2.9.37.

Мікрофотографії досліджуваних зразків гелю наведено на рис. 3.7.

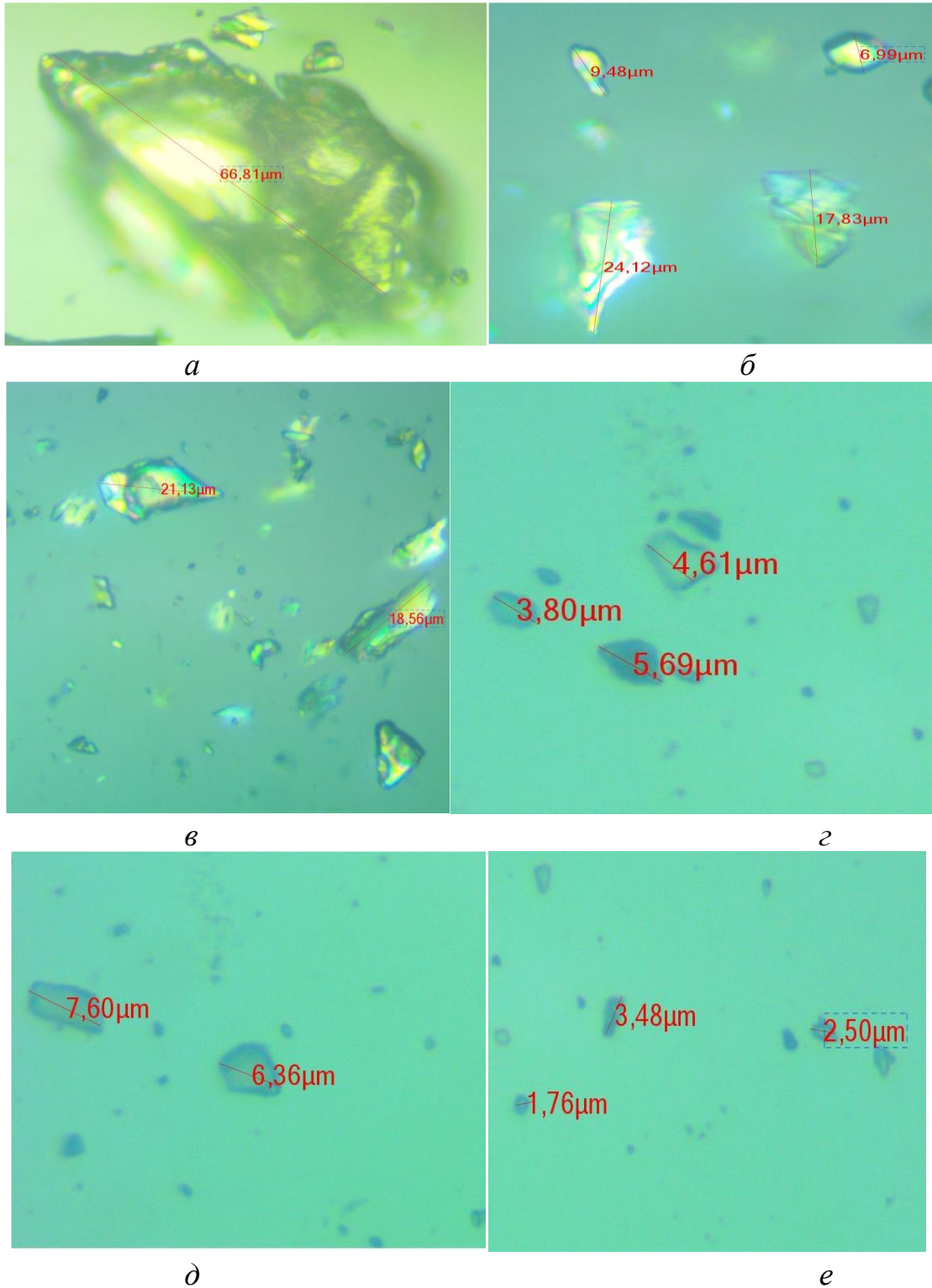


Рис. 3.7 Мікрофотографії зразків гелю, отриманого за різними параметрами гомогенізації: *a* – зразок 1; *b* – зразок 2; *c* – зразок 3; *d* – зразок 4; *e* – зразок 5; *e* – зразок 6.

Як видно з рис. 3.7, при проведенні гомогенізації зі швидкістю 1000 об/хв дисперсність отриманої суспензії відповідає вимогам визначеними ДФУ. Як видно на мікрофотографіях зразків гелю № 4-6, при збільшенні швидкості турбомішалки до 3000 об/хв розміри найбільших частинок метронідазол бензоату не перевищують 10 мкм. Гомогенізація метронідазолу бензоату з пропіленгліколем зі швидкістю від 3000 до 4000 об/хв протягом 10 хв забезпечує отримання однорідного напівпрозорого гелю.

Отже, за результатами проведених досліджень нами було визначено якісний і кількісний склад стоматологічного гелю з фітоекстрактами для лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота, що наведено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Кількісний і якісний склад комбінованого стоматологічного гелю з фітоекстрактами

Найменування компонента	Склад, мг/г	Функціональне значення
Діючі речовини:		
Метронідазолу бензоат	16,00	діюча речовина
Хлоргексидин	5,00	діюча речовина
Екстракт ромашки рідкий	50,00	діюча речовина
Екстракт нагідків рідкий	30,00	діюча речовина
Екстракт шавлії рідкий	20,00	діюча речовина
Допоміжні речовини:		
Гліцерин	100,00	співрозчинник
Carbopol® Ultrez 10	11,00	гелеутворювач
Натрій гідроксид	3,20	нейтралізатор, регулятор рН
Твін - 80	7,00	емульгатор
Вода очищена	до 1,00 г	розчинник

Висновки до розділу 3

1. Визначено раціональну концентрацію гелеутворювача Carbopol® Ultrez 10, яка становить 1,1 %. Реологічними дослідженнями доведено, що комбінований стоматологічний гель на основі карбомеру марки Ultrez 10 є пластичною системою з помірними тиксотропними властивостями та задовільними споживчими характеристиками. Використання як нейтралізатора розчину натрій гідроксиду в концентрації 0,32 % забезпечує стабільне значення рН розробленого стоматологічного гелю.

2. Обґрунтовано та визначена оптимальна концентрація допоміжних речовин, твін - 80 та гліцерин, які покращують споживчі властивості стоматологічного гелю.

3. Доведено раціональність введення метронідазолу бензоату до складу гелю у формі суспензії в гліцерині. Встановлені оптимальні параметри гомогенізації суспензії метронідазол бензоату перед її введенням в гелеву основу. Гомогенізація зі швидкістю 3000 об/хв протягом 10 хв забезпечує отримання мікронізованої дисперсної фази й однорідність гелю.

4. На основі фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень обґрунтовано вибір основи та розроблено склад стоматологічного гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань ясен та слизової оболонки порожнини роту.

ВИСНОВКИ

1. Узагальнено дані літературних джерел, щодо етіології та патогенезу інфекційно-запальних хвороб слизової оболонки порожнини рота та ясен. Проведений аналіз засобів та методів лікування стоматиту та гінгівіту показав, що в їх терапії переважають лікарські форми для місцевого застосування. Лікарські рослини і засоби рослинного походження мають високий терапевтичний ефект як у лікуванні, так і в профілактиці хвороб пародонту та слизової оболонки порожнини рота.
2. Визначено раціональну концентрацію гелеутворювача Carbopol® Ultrez 10, яка становить 1,1 %. Реологічними дослідженнями доведено, що комбінований стоматологічний гель на основі карбомеру марки Ultrez 10 є пластичною системою з помірними тиксотропними властивостями та задовільними споживчими характеристиками. Використання як нейтралізатора розчину натрій гідроксиду в концентрації 0,32 % забезпечує стабільне значення рН розробленого стоматологічного гелю.
3. Обґрунтовано та визначена оптимальна концентрація допоміжних речовин, твін - 80 та гліцерин, які покращують споживчі властивості стоматологічного гелю. Доведено раціональність введення метронідазолу бензоату до складу гелю у формі суспензії в гліцерині. Встановлені оптимальні параметри гомогенізації суспензії метронідазолу бензоату перед її введенням в гелеву основу.
4. На основі фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень обґрунтовано вибір основи та розроблено склад стоматологічного гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань ясен та слизової оболонки порожнини рота.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Артюшкевич А. С. Заболевания периодонта. Х.: Медицинская литература, 2006. 306 с.
2. Баранова І. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально–косметичних засобів : дис. ... д-ра фармацевт. наук : 15.00.01. Харків, 2011. 304 с.
3. Белоклицкая Г. Ф., Колесова Н. А., Центило Т. Д. Оценка эффективности применения препарата «Генгигель» в комплексном лечении больных генерализованными заболеваниями тканей пародонта. *Современная стоматология*. 2011. № 5. С. 16–23.
4. Білоклицька Г. Ф., Центило Т. Д., Колесова Н. А., Афанасенко К. Ю. Застосування препарату гіалуронової кислоти в комплексному лікуванні хворих хронічним катаральним гінгівітом. *Современная стоматология*. 2013. № 5. С. 28–32.
5. Білоус С. Б., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Актуальні питання фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування. *Фармацевтический журнал*. 2010. № 2. С. 16–27.
6. Боровский Е. В., Данилевский Н. Ф. Атлас заболеваний слизистой оболочки полости рта. Медицина, 1981. 288с.
7. Васильева Л. И., Желтухина Н. Ю., Новгородский С. В. Этиология, патогенез и современные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта *Валеология*. 2012. № 3. С. 12–18.
8. Виноградова О. М. Використання сучасних антимікробних і протизапальних препаратів місцевої дії в лікуванні запальних захворювань пародонту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013. № 2. С. 47–49.

9. Воловик Н. В. Розробка і стандартизація протизапальних препаратів у формі гелів : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.03/ДП «ДНЦЛЗ». Харків, 2008. 20 с.
10. Грудянов А. И., Фоменко Е. В. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта. Москва : Медицинское информационное агентство, 2010. 96 с.
11. Давтян Л. Л., Ващук В. А., Полищук Ю. П. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 52–58.
12. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
13. Державна фармакопея України: в 3 т./ ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид. Харків : Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
14. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України. Київ, 2015. URL: <http://www.drlz.kiev.ua>. (дата обращения: 15.09.2019).
15. Допоміжні речовини в технології ліків : вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
16. Заболотний Т. Д., Борисенко А. В., Пупін Т. І. Запальні захворювання пародонта. Львів : ГалДент, 2013. 206 с.
17. Захворювання слизової оболонки порожнини рота: від теорії до практики / під ред. А. В. Борисенка // Довідник лікаря „Стоматолог”. Київ : ТОВ „Бібліотека „Здоров’я України”, 2013. 548 с.
18. Зорян Е. В. Современные направления фармакотерапии заболеваний слизистой оболочки полости рта. *Клиническая стоматология*. 2009. № 3. С. 22–25.

19. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Чинамере У. Технологічна та фізико–хімічна характеристика гелів. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 3. С. 38–42.
20. Криворутченко Ю., Постнікова О. Визначення чутливості мікроорганізмів до мірамістину сьогодні. *Інфекційні хвороби*. 2013. № 2. URL: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2011.2.584> (дата обращения: 09.06.2018).
21. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): СТ–Н МОЗУ 42–4.3:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 30 с.
22. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10). Настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.3:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 30 с.
23. Лук'янчук В. Д., Гордійчук Д. О. Сучасний стан питання патогенезу пародонтиту та його фармакокорекції (огляд літератури). *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. № 2 (67). С. 14–22.
24. Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Зинченко И. А. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии. *Фармацевтическая отрасль*. 2014. № 5 (46). С. 22–31.
25. Муса Вуџар, Зирко Алла, Дёмин Михаил Полимеры Carborol™ в качестве функциональных гелеобразователей. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2017. № 2. С. 30–33.
26. Мазур І. П., Передрій В. А., Дулько С. В. Фармакологічні засоби для місцевого лікування тканин пародонту. *Современная стоматология*. 2010. № 5. С. 47–52.
27. Малкин А. Я., Исаев А. И. Реология: концепции, методы, приложения. *Профессия*, 2007. 557 с.
28. Мельничук Г. М., Рожко М. М. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування. Івано–Франківськ, 2004. 124 с.
29. Орленко Д. С., Яковенко В. К. Встановлення критичних показників якості при фармацевтичній розробці стоматологічного гелю *Управління якістю в*

фармації : матеріали XIII наук.–практ. конф., м. Харків, 17 трав. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 114.

30. Рабинович О. Ф., Рабинович И. М. Рецидивирующий афтозный стоматит: классификация, клинические формы и лечение. *Стоматология*. 2010. Т. 78, № 3. С. 76–79.

31. Семкина О. А. Мази, гели, линименты и кремы, содержащие фитопрепараты (обзор). *Химико–фармацевтический журнал*. 2005. Т. 39, № 7. С. 30–36.

32. Симоненко Р. В. Клініко–експериментальне обґрунтування використання антисептиків у лікуванні періодонтитів : дис. ... ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія». Київ, 2003. 178 с.

33. Стефанів І. В., Яковлева Л. В., Гращенко С. А., Лар'яновська Ю. Б. Вплив стоматологічної настойки «Касдент» на стан слизової оболонки у щурів на моделі гінгівіту. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3–4. С. 40–45.

34. Технология и стандартизация лекарств : в 2-х т. / под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. Харьков : Рирег. 1996. Т. 1. 778 с.

35. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : моногр. / И. М. Перцев, А. М. Котенко, О. В. Чуешов, Е. Л. Халеева ; под ред. И. М. Перцева. Харьков : Изд–во НФаУ : Золотые страницы, 2003. 288 с.

36. Царев В. Н., Чувилкин В. И., Мегрелишвили Н. А., Рамиль С. Особенности влияния хлоргексидинсодержащих препаратов на состояние микробиоценоза полости рта у больных пародонтитом. *Пародонтология*. 2003. № 2 (27). С. 49–54.

37. Цепов Л. М., Голева Я. А. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта. *Пародонтология*. 2009. № 1. С. 7–12.

38. Шаколо Т. В., Хишова О. М. Некоторые аспекты фармацевтической разработки дерматологических гелей. *Вестник фармации*. 2018. № 4 (82). С. 99–104.

39. Шманько В. В., Котик М. І., Микитів М. В. Сучасні підходи до лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 71–74.
40. Al-Mubarak S. A., Karring T., Ho A. Clinical evaluation of subgingival application of metronidazole 25%, and adjunctive therapy. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2000. Vol. 2, № 3. P. 64–70.
41. Araujo Nobre M., Cintra N., Malo P. Peri-implant maintenance of immediate function implants: A pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *International Journal of Dental Hygiene*. 2007. № 5. P. 87–94.
42. Bansal M., Khatri M., Taneja V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases-a review. *Journal of Medicine and Life*. 2013. Vol. 6, № 3. P. 244.
43. Bertl K. I., Bruckmann C., Isberg P. E., Klinge B., Gotfredsen K., Stavropoulos A. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *J. Clin. Periodontol.* 2015. Vol. 42, № 3. P. 236–246.
44. Carbopol® Ultrez 10 Polymer, Technical Data Sheet (TDS-225), Lubrizol : Cleveland. 2002.
45. Chaturvedi A. A., Lomme R. M., Hendriks T., van Goor H. Prevention of postsurgical adhesions using an ultrapure alginate-based gel. *Br. J. Surg.* 2013. Vol. 100, № 7. P. 904–910.
46. Cherry W. R. Antibiotic use for treating dental infections in children: A survey of dentists' prescribing practices. *The Journal of the American Dental Association*. 2012. Vol. 143, № 1. P. 31–38.
47. Ciurba A., Lazăr L., Antonoaea P., Georgescu A. M. In vitro/in vivo performance study of new metronidazole periodontal gel formulations. *Farmacia*. 2015. Vol. 63, № 1. P. 11–19.
48. Dinte E., Tomuta I., Mut E. M., Iovanov R. I., Leucuta S. E. Chemometric methods for simultaneous assay of chloramphenicol, chlorhexidine and metronidazole during *in vitro* dissolution of drugs from mucoadhesive buccal gels. *Farmacia*. 2010. Vol. 58, № 5. P. 572–582.

49. European Pharmacopoeia / European Directorate for Quality of Medicines & Health Care. 9th ed. Strasbourg, 2016. 4016 p.
50. Fini A., Bergamante V., Ceschel G. C. Mucoadhesive Gels Designed for the Controlled Release of Chlorhexidine in the Oral Cavity. *Pharmaceutics*. 2011. Vol. 3, № 4. P. 665–679.
51. Flichy-Fernández A.-J. Probiotic treatment in the oral cavity: An update. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal*. 2010. Vol. 15, № 5. P. e677–e680.
52. Gowri Sivaramakrishnan. Antibiotic use in dentistry: A cross-sectional survey from a developing country. *Journal of Orofacial Sciences*. 2015. Vol. 7, № 2. P. 90.
53. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by R. C. Rowe et al. 7th ed. London : Pharmaceutical Press, 2012. 1064 p
54. Islam M. T., Rodríguez–Hornedo N., Ciotti S., Ackermann C. Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Pharmaceutical Research*. 2004. Vol. 21, № 7. P. 1192–1199.
55. Kaci G. Anti-inflammatory properties of *Streptococcus salivarius*, a commensal bacterium of the oral cavity and digestive tract. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014. Vol. 80, № 3. P. 928–934.
56. Kinane D. F. Local antimicrobial therapies in periodontal disease. *Ann. R. Australas. Coll. Dent. Surg.* 2000. № 15. P. 57–60.
57. Kingman A., Albandar J. M. Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. *Periodontol.* 2002. Vol. 29. P. 11–30.
58. Effect of hyaluronan and metronidazole gels in management of chronic periodontitis / A. A. Mahmood et al. *J. Int. Oral Health*. 2019. № 11. P. 158–163.
59. Stability of metronidazole benzoate in suspensions / M. Mathew et al. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1994. Vol. 19, № 1. P. 31–34.
60. Orlenko D. S., Yakovenko V. K. Using the HACCP method in quality risk management in the production of oromucosal gel. *Аннали Мечніковського інституту*. 2020. № 2. С. 24–29.

61. Local drug delivery modalities in treatment of periodontitis: a review / J. I. Pattanshetti et al. *Journal of International Oral Health*. 2016. Vol. 8, № 2. P. 296.
62. Rescala B. Immunological and microbiological profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. *Journal of Periodontology*. 2010. Vol. 81. P. 1308–1316.
63. Sallam A. S., Hamudi F. F., Khalil E. A., Effect of ethylcellulose and propylene glycol periodontal gel. *Pharm. Dev. Technol.* 2015. № 20 (2). P. 159–168.
64. Scannapieco F. A. The oral microbiome: its role in health and in oral and systemic infections. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2013. Vol. 35, № 20. P. 163–169.
65. Schwach-Abdellaoui K., Vivien-Castioni N., Gurny R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000. Vol. 50, № 1. P. 83–99. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00086-2](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00086-2) (Date of access: 18.11.2017).
66. Shafiei F., Memarpour M. Antibacterial activity in adhesive dentistry: a literature review. *General Dentistry*. 2012. Vol. 60, № 6. P. e346–e356.
67. Sreenivasan P. K., Gaffar A. Antibacterials as antiinflammatory agents: dual action agents for oral health. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2008. Vol. 93, № 3. P. 227–239.
68. Tariq M. Treatment modalities and evaluation models for periodontitis. *Int. J. Pharm. Investig.* 2012. № 2 (3). P. 106–122.
69. Vanden B. L. Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions. *Int. J. Periodont. Restorat. Dent.* 2009. № 29. P. 315–323.
70. Yehia S. A., El-Gazayerly O. N., Basalious E. B. Design and *in vitro/in vivo* evaluation of novel mucoadhesive buccal discs of an antifungal drug: relationship between swelling, erosion and drug release. *AAPS PharmSciTech.* 2008. № 9 (4). P. 1207–1217.

71. Zhang J. F. Antibacterial dental composites with chlorhexidine and mesoporous silica. *Journal of Dental Research*. 2014. Vol. 93, № 12. P. 1283–1289.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра аптечної технології ліків

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«28» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Аліни ДВОРОВЕНКО (ОГРИЗЬКО)

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Дослідження з розроблення складу комбінованого стоматологічного гелю з фітосубстанціями протизапальної дії»
керівник кваліфікаційної роботи: Лілія ВИШНЕВСЬКА, д.фарм.н., професор
затверджена наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: активні фармацевтичні інгредієнти (метронідазолу бензоат, хлоргексидин, рідкий екстракт ромашки, рідкий екстракт календули), допоміжні речовини (карбопол, натрію альгінат, гідроксіетилцелюлоза), модельні зразки гелю та розроблений комбінований гель; мета роботи – розробка та дослідження стоматологічного гелю комбінованого складу для місцевої терапії слизової оболонки порожнини рота.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): зміст; вступ; аналітичний огляд; об'єкти та методи досліджень; експериментальна частина; висновки
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 11, рисунків – 6.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри аптечної технології ліків	30.09.2022 р.	30.09.2022 р.
2	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри аптечної технології ліків	25.10.2022 р.	25.10.2022 р.
3	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри аптечної технології ліків	14.11.2022 р.	14.11.2022 р.

7. Дата видачі завдання: «28» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Аналітичний огляд літератури.	30.09-25.10.2022 р.	виконано
2.	Вибір об'єктів і методів дослідження.	25.10-14.11.2022 р.	виконано
3.	Фізико-хімічні, реологічні дослідження зразків гелю.	25.10-14.11.2022 р.	виконано
4.	Обробка результатів та формування висновків.	14.11-28.11.2022 р.	виконано
5.	Оформлення списку використаних джерел.	28.11.2022-23.12.22 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Аліна ДВОРОВЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

Лілія ВИШНЕВСЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **5 курсу**, спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація** (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «**Медицина**»), ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **4 р. 6 міс.**, **заочна** форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Огрисько Аліна Віталіївна	Дослідження з розроблення складу комбінованого стоматологічного гелю з фітосубстанціями протизапальної дії	Research on composition development combined dental gel with anti-inflammatory phytosubstances	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти, завідувачка кафедри аптечної технології ліків Вишне夫ська Л.І.	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти, завідувачка кафедри заводської технології ліків Рубан О.А.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

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

№ 110755 від «26» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Огризько Аліни Віталіївни, 5 курсу, 01 А групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Дослідження з розроблення складу комбінованого стоматологічного гелю з фітосубстанціями протизапальної дії / Research on composition development combined dental gel with anti-inflammatory phytosubstances», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

6%

18%

ВІДГУК

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

Аліни ДВОРОВЕНКО (ОГРИЗЬКО)

на тему: «Дослідження з розроблення складу комбінованого
стоматологічного гелю з фітосубстанціями протизапальної дії».

Актуальність теми. Захворювання слизової оболонки порожнини рота займають одне з провідних місць, що пов'язано великою кількістю етіологічних факторів, які їх викликають, а також відсутністю чітких уявлень про патогенез цих захворювань. За даними ВООЗ (2019) у пацієнтів віком від 35 до 44 років захворювання пародонта діагностуються у 65–98 % випадків.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад та технологію стоматологічного гелю протизапальної дії. Проведено фізико-хімічні і реологічні дослідження розроблених зразків. Визначено основні показники, необхідні для розроблення технологічного процесу отримання готового продукту належної якості. Матеріали роботи було представлено на науковій конференції та опубліковано тези.

Оцінка роботи. У кваліфікаційній роботі Дворовенко Аліни самостійно проведено аналіз літературних джерел за тематикою наукової роботи, визначено фізико-хімічні та реологічні характеристики зразків гелю, оформлено список літературних джерел.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно вимогам до кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії.

Науковий керівник _____

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«05» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Аліни ДВОРОВЕНКО (ОГРИЗЬКО)

на тему: «Дослідження з розроблення складу комбінованого
стоматологічного гелю з фітосубстанціями протизапальної дії».

Актуальність теми. Серед стоматологічних захворювань хвороби слизової оболонки порожнини рота посідають особливе місце як за своєю поширеністю, так і за своєю різноманітністю. Будучи одними з наймасовіших захворювань серед населення України та вражаючи щороку кілька мільйонів осіб, стоматити, через свою поліетіологічність і багатоплановість патогенезу, представляють серйозну проблему для стоматології в аспекті лікувально-профілактичних заходів.

Теоретичний рівень роботи. У роботі на достатньо високому теоретичному рівні представлено аналітичний огляд літератури. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено розробку комбінованого стоматологічного гелю з фітосубстанціями протизапальної дії.

Пропозиції автора з теми дослідження. Експериментально обґрунтовано склад стоматологічного гелю. Визначено низку технологічних параметрів розробленого препарату.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Одержані дані щодо досліджень фізико-хімічних та реологічних властивостей модельних зразків гелю є важливим етапом у процесі створення нових лікарських засобів.

Недоліки роботи. У роботі в недостатній мірі наведені дані щодо критичних параметрів у технології отримання розробленого гелю.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії.

Рецензент

проф. Олена РУБАН

«12» грудня 2022 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 6

«19» грудня 2022 року

м. Харків

засідання кафедри

аптечної технології ліків

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: докт. філ., асистент Коноваленко І. С.

ПРИСУТНІ:

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Ковальова Т. М., Крюкова А. І., Марченко М. В.,
Половко Н. П., Ромась К. П., Семченко К. В., Хохлова К. О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до
Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)мед-01б спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Аліна Дворовенко (Огризько) – з доповіддю на тему «Дослідження з розроблення складу комбінованого стоматологічного гелю з фітосубстанціями протизапальної дії» (науковий керівник, проф. Лілія ВИШНЕВСЬКА).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

(підпис)

Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Аліна ДВОРОВЕНКО (ОГРИЗЬКО) до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Дослідження з розроблення складу комбінованого стоматологічного гелю з фітосубстанціями протизапальної дії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Аліна ДВОРОВЕНКО (ОГРИЗЬКО) рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему «Дослідження з розроблення складу комбінованого стоматологічного гелю з фітосубстанціями протизапальної дії».

Керівник кваліфікаційної роботи

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«05» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Аліна ДВОРОВЕНКО (ОГРИЗЬКО) допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«19» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«07» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /