

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

факультет медико-фармацевтичних технологій

кафедра технологій фармацевтичних препаратів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ ІЗ ВМІСТОМ
ДЕКСПАНТЕНОЛУ»**

Виконала: здобувач вищої освіти 3 курсу,
групи 226Ф20Фм(2,6з)-02
спеціальності:

226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Єлизавета ШАТОХІНА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів,
к.техн.н., доц. Ольга КУТОВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, к.фарм.н., доц. Ольга КАЛЮЖНА

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

У роботі наведені дослідження та розробки фармацевтичного інгредієнту декспантенолу в гелевій формі. Який використовується в стоматологічній практиці, для лікування хвороб пародонта (катаральний, виразково-некротичний гінгівіт, локалізований пародонтит, генералізований пародонтит), лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота (стоматит, хронічний рецидивуючий афтозний стоматит), травматичні ураження слизової оболонки порожнини рота .

Робота складається з анотації ,вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури. Кількість сторінок роботи складає 58, на яких наведено 4 таблиці, 11 рисунків, 18 джерел літератури.

Ключові слова: Пантенол, D-Пантенол, Д-Пантенол, Декспантенол

ANNOTATION

Research and development of the pharmaceutical ingredient dexpanthenol in gel form are presented in the work. Used in dental practice for the treatment of periodontal diseases (catarrhal, ulcerative-necrotic gingivitis, localized periodontitis, generalized periodontitis), treatment of diseases of the oral mucosa (stomatitis, chronic recurrent aphthous stomatitis), traumatic lesions of the oral mucosa.

The work consists of an abstract, an introduction, three sections, conclusions, and a list of references. The number of pages of the work is 58, on which 4 tables, 11 figures, 18 sources of literature are given.

Keywords: Panthenol, D-Panthenol, D-Panthenol, Dexpanthenol

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
1.1 Проблематика лікування стоматологічних захворювань в Україні та світі	9
1.2 Історія відкриття декспантенолу	13
1.3 Декспантенол	15
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	18
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	19
2.1. Теоретичне обґрунтування складу гелю	19
2.2. Об'єкти досліджень	19
2.3. Методи досліджень	27
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	31
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	32
3.1. Розробка складу гелю для застосування у стоматології	32
3.2 Вибір допоміжних речовин в складі гелю	37
3.3 Короткий опис технології виробництва гелю	42
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	45
ВИСНОВКИ	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АТ – Акціонерне товариство
- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
- БАР – біологічно активна речовина
- ВАТ – Відкрите акціонерне товариство
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГФ XI – Государственная (державна) фармакопея
- ДЗ – державний заклад
- ДП – державне підприємство
- ДФУ – Державна фармакопея України
- ЄФ – Європейська фармакопея
- ЗАТ – Закрите акціонерне товариство
- ЛЗ – лікарський засіб
- ЛП – лікарський препарат
- МКЯ – методика контролю якості
- МНН – міжнародна непатентована назва
- МОЗУ – Міністерство охорони здоров'я України
- НВЦ – науково-виробничий центр
- НФаУ – Національний фармацевтичний університет
- ПАТ – Публічне акціонерне товариство
- ПП – приватне підприємство
- ПрАТ – приватне акціонерне товариство
- СОПР – слизова оболонка порожнини рота
- СОП – стандартні операційні процедури
- ТОВ – Товариство з обмеженою відповідальністю
- ФФ – фармацевтична фабрика
- ФП – фармацевтичне підприємство

ХФЗ – хіміко-фармацевтичний завод

ЦНС – центрально-нервова система

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

ВСТУП

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

Пошук активних і допоміжних речовин та способів технології виробництва з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей порожнини рота – головні напрямки розробки та розширення номенклатури вітчизняних стоматологічних ЛЗ [9].

Регулюючи фармацевтичні змінні фактори можливо цілеспрямовано впливати на властивості лікарської форми для місцевого застосування – змінювати кінетичні характеристики діючих речовин, полегшувати їх розподіл на поверхні слизової оболонки ротової порожнини, забезпечуючи пролонговану терапевтичну дію.

Сьогодні вітчизняна фармацевтична індустрія забезпечує 0,1 % стоматологічних ЛЗ, тоді як попит та їх потреба залишаються дуже високими. Поряд з цим, проблема комплексної терапії запальних захворювань пародонту (ЗЗП) набуває не лише медичного, але й соціально-психологічного значення. Тому розробка нових лікарських засобів для лікування стоматологічних захворювань з вмістом природних та синтетичних компонентів є актуальним питанням сучасної науки та практики [4].

Мета дослідження. Провести аналіз фармацевтичного ринку стоматологічних препаратів та розробити науково обґрунтований склад лікарського засобу для лікування стоматологічних захворювань.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури відносно сучасної фармакотерапії стоматологічних захворювань з урахуванням етіології та патогенезу, провести аналіз стану фармацевтичного ринку України щодо

наявності стоматологічних лікарських засобів місцевого застосування та їх попиту;

- теоретично та експериментально обґрунтувати методичний підхід до розробки лікарського засобу;

- провести комплексні структурно-механічні, фізико-хімічні, дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимального складу.

Практичне значення отриманих результатів. У комплексі проведених досліджень визначено якісний та кількісний склад допоміжних речовин, необхідних для отримання стоматологічних гелів з декспантенолом [7].

Апробація результатів дослідження і публікації.

Завдання дослідження. Дослідити фармацевтичний ринок препаратів для лікування стоматологічних захворювань. Підібрати допоміжні речовини для розробки складу геля для застосування у стоматології.

Об'єкт дослідження. Декспантенол, модельні зразки гелю з діючими компонентами.

Предмет дослідження. Фармакотехнологічні показники стоматологічного гелю.

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

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 58 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури.

Робота ілюстрована з 4 таблицями та 11 рисунками. Список використаної

літератури містить 18 джерел, у тому числі 2 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Проблематика лікування стоматологічних захворювань в Україні та світі

Стоматологічна допомога є одним із найпопулярніших видів медичної допомоги. Ще лікарі стародавнього світу прийшли до істини, що хворобу легше попередити, ніж лікувати. «Майбутнє за профілактичною медициною» - Заслужений хірург М.І.Пирогов.

Історія розвитку стоматології в Україні починається з XVI століття, коли нею займалися цирульники, а в першій половині XIX століття були створені перші стоматологічні школи. Відокремлення стоматології в самостійну медичну науку відбулося в род. 19 - початок 20 століття перші праці українського лікаря зі стоматології [9].

Написана у XVIII ст. Г. Мокринцем, Д. Пищековим та ін. У XIX столітті над проблемами стоматології працювали українці: І. Буяльський, П. Заблоцький-Десятовський (видав у 1856 р. перший підручник із хвороб ротової порожнини та прилеглих відділів), Ю. Шимановський та ін.[9]

Наприкінці 19 ст були відкриті в Україні перші зуболікарські школи: в Одесі (1892), Києві (1897), Харкові (1897) і засновані перші зуболікарські товариства.

1919 у Києві створено Державний Зуболікарський Інститут;

1920 — одонтологічний факультет в Києві,

1921 — при Харківському кафедра деонтології та при Одеському мед. інститутах,

1928 — кафедри стоматології при Київському, Харківському, Одеському інститутах вдосконалення лікарів;

1927— засновано Державний Інститут Стоматології в Одесі, який діє як установа Міністерства Охорони Здоров'я УРСР.

Велику роль у розвитку профілактичної стоматології відіграли вчені радянської доби. У 1923 році Павло Георгійович Дауге очолив Стоматологічний відділ Наркома охорони здоров'я (Нарком - Н. А. Семашко), заклавши основи профілактичного напрямку радянської стоматології. У 1920-1930-х роках Н. І. Агапов продемонстрував новий підхід до профілактичної гігієни у дітей і довів, що гігієна повинна включати тимчасові і постійні зуби, а також профілактику аномалій прикусу [14].

Найперші наукові дослідження з розробки засобів гігієни порожнини рота належали Інституту стоматології АМН України, а на базі Одеського науково-дослідного стоматологічного інституту була створена перша фахова лабораторія, яка займалася розробкою та дослідженням засобів гігієни. В лабораторії розроблені вітчизняні зубні пасти такі як «Жемчуг», «Лісова», «Ромашка», «Чародейка», «Зодіак».

Організація стоматологічної допомоги населенню України за останні роки змінилася у зв'язку з реорганізацією сфери соціально-економічних відносин у країні. Це призвело до збільшення захворюваності на основні стоматологічні захворювання та значного поширення інших видів стоматологічних захворювань: запальних захворювань пародонту, щелепно-лицевих аномалій, флюорозу зубів у багатьох регіонах України, виявлення дисбактеріозу ротової порожнини. За геохімічними показниками Україну умовно поділяють на регіони, що відрізняються кількісним і якісним складом мікроелементів у навколишньому середовищі [14].

Цей фактор є основним фактором, що визначає епідеміологію популяції карієсу зубів. Відсутність належного контролю засобів гігієни порожнини рота. Помічено, що засоби гігієни порожнини рота, які активно використовуються для профілактики серйозних стоматологічних захворювань, не завжди дають бажані результати, оскільки їх лікувальний і профілактичний ефект часто носить рекламний характер.

Профілактика складається із двох основних аспектів:

- немедичний (соціальний, державний);
- медичний (медичні та гігієнічні заходи);

Профілактика ротової порожнини – це система заходів щодо попередження, виникнення та розвитку захворювань порожнини рота. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я стверджують: «Якщо кожен з нас повною мірою користується всіма відомими засобами, то через одне-два покоління карієс зникне» [17].

Стоматологічна профілактика включає комплекс організаційних і лікувально-профілактичних заходів:

правильний гігієнічний режим, повноцінне харчування, дотримання лікарських рекомендацій, своєчасна організація оглядів, лікування зубів.

Мета стоматологічної профілактики - забезпечення стоматологічного здоров'я людини. Здійснення профілактики стоматологічних захворювань є складним заходом, який повинен заздалегідь готуватися і плануватися, тому необхідна певна організаційна структура [17].

У якості такої структури ВООЗ рекомендує план профілактики. Залежно від рівня реалізації профілактичної програми можна виділити наступні види профілактичних програм: Міжнародний, державний, регіональний, груповий, сімейний, індивідуальний, приватний [17].

1) Міжнародна програма стоматологічної профілактики є програмою найвищого рівня. Такий глобальний план був розроблений Всесвітньою організацією охорони здоров'я в 1984 році та встановлює цілі щодо покращення здоров'я зубів до 2000 року; 1993–2010 років; 1994–2015 років і потім до 2020 року.

2) Краєві плани визначають ВООЗ у кожній країні. Це система профілактичних заходів, заснована на етіології та патогенезі, спрямована на оздоровлення організму та порожнини рота шляхом комплексної дії на підвищення рівня його резистентності та зменшення дії несприятливих факторів. № 475/2002 «Про Програму профілактики та лікування

стоматологічних захворювань на 2002 – 2007 роки», де передбачаються такі заходи первинної профілактики:

1. Придбати засоби профілактики для дітей – сиріт.
2. науково обґрунтувати і впровадити фторування води, солі і молока;
3. підготувати відповідні методичні рекомендації для лікарів і вчителів;
4. створити у кожній області реєстр стоматологічної захворюваності дітей для викорінення основних чинників захворюваності;
5. створити у лікувально-профілактичних закладах, які надають стоматологічну допомогу, кабінети професійної гігієни;
6. висвітлювати в засобах масової інформації питання первинної профілактики стоматологічних захворювань.
7. розробити навчальну програму для дошкільних і шкільних закладів щодо індивідуальної профілактики стоматологічних захворювань та гігієни.

3) Формування регіональної профілактичної програми враховує особливості місцевого зовнішнього середовища, соціальні умови та рівень здоров'я населення.

1. Соціальна складова – включає організаційні, адміністративні, економічні та освітні питання. Забезпечується спільним рішенням органів охорони здоров'я та народної освіти про санітарну освіту та освіту населення, особливо в школах і дошкільних закладах.

2. Адміністративно-господарськими заходами передбачено створення фізичної бази для профілактики у школах і дитячих садках, у разі необхідності – фторування води.

3. Медична частина розглядає питання про етіологію та ефективність спеціальних заходів профілактики стоматологічних захворювань.

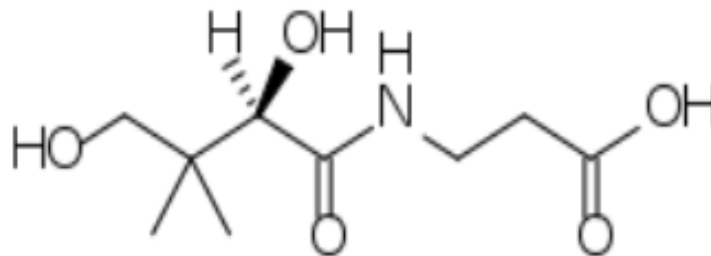
4) Медичний розділ вирішує питання етіологічної і патогенетичної обґрунтованості спеціальних заходів із попередження стоматологічної захворюваності.

1.Епідеміологічні заходи (для з'ясування поширеності карієсу зубів і хвороб пародонта).

2. Медико-географічні заходи (для вивчення сукупності факторів зовнішнього середовища, які впливають на стоматологічний статус, для робки відповідних заходів).

3. Чисто медичні заходи (включають відомості про особливості клініки основних стоматологічних захворювань у даному регіоні; обґрунтований доцільний підбір методів і засобів профілактичного впливу) розподіл обов'язків медичного персоналу).

1.2 Історія відкриття декспантенолу (Dexpanthenol).



(Vitamina B5)

Рис. 1.1

Декспантенол — спиртовий аналог пантотенової кислоти, відкритий Роджером Дж. Вільямсом у 1933 році. Також відомий як пантотенова кислота або вітамін B5, є водорозчинним вітаміном. Це жовта, в'язка, гігроскопічна олія, яка стабільна в нейтральних розчинах, але швидко розкладається в кислих і основних розчинах.

Джерело. Назва пантотенова кислота походить від грецького *pantothene*, що означає «скрізь», і вона міститься в невеликих кількостях майже в усіх продуктах харчування (квасолі, цільнозернових кашах, яйцях, м'ясі, авокадо та сирі). Найважливішими джерелами пантотенової кислоти в природі є яєчники і маточне молочко холодноводних риб [16].

Механізм дії. Декспантенол був відкритий близько 70 років тому, але точний механізм дії не з'ясований. Він гігроскопічний і утримує вологу. Зволожує і відновлює епідермальний бар'єр. Різні дослідження показали, що

декспантенол сприяє загоєнню ран шляхом сприйняття синтезу, проліферації та міграції колагену і прикріплення фібробластів . Однак молекулярний механізм декспантенолу не був відомий до 2009 року, коли Wiederholt досліджував *in vitro* молекулярні механізми пантотенату на проліферації дермальних фібробластів [16,18].

Експресію генів аналізували за допомогою мікро матричного аналізу фібробластів шкіри людини, культивованих з 20 мікрограм/мл пантотенату. У порівнянні з необробленими клітинами, оброблені фібробласти показали значне посилення IL-6, IL-8, Id1, Експресія HMOX-1, HspB7 і CYP1B1. Як IL-6 та IL-8 серед них цитокіни, найбільш сильно виражені під час загоєння ран , посилення експресії IL-6 та IL-8 у фібробластах шкіри додатково підтверджує той факт, що декспантенол містить місцеве застосування мазі сприяють загоєнню ран [16,18].

Пантотенова кислота

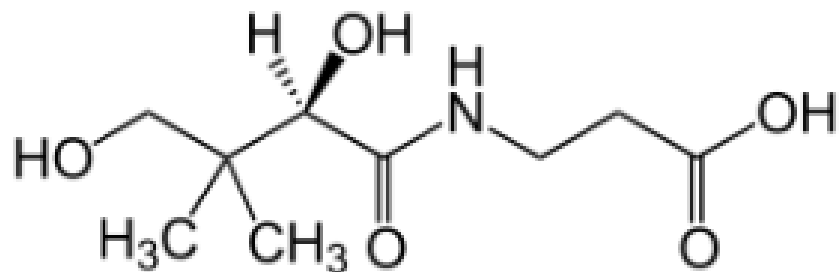


Рис. 1.2

Пантотенова кислота, пантенол та їх похідні є попередниками коензиму А, які захищають клітини та органи від перекисного пошкодження та підвищують вміст внутрішньоклітинного глутатіону. Оскільки синтез CoA збільшується, мітохондріальний CoA також збільшується, що призводить до збільшення синтезу АТФ.

АТФ і коензим А незамінні для синтезу фосфоліпідів і холестерину, а також відіграють важливу роль у відновленні клітинних мембран [16,18].

Токсичність. Токсичних ефектів при пероральному або парентеральному застосуванні не спостерігалось з пантотеновою кислотою або будь-якою з солей.

Використання. Пантотенова кислота і декспантенол доступні місцево, перорально і парентерально. Ці препарати відіграють величезну роль при опіках, викликаних тепловим випромінюванням або хімічним ураженням. Прискорює загоєння ушкоджень шкіри та слизових оболонок практично будь-якого походження. Завдяки своїм заспокійливим, протизапальним, зволожуючим і гігроскопічним властивостям декспантенол використовується в багатьох косметичних продуктах, таких як лосьйони, сонцезахисні засоби, рідини для полоскання рота, шампуні та рідини для полоскання ротової порожнини.

1.3 Декспантенол

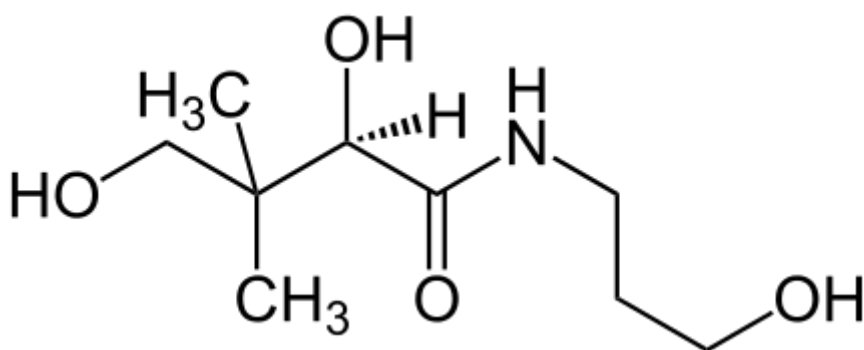


Рис. 1.3

USPDDN,RTECS:

D-(+)-2,4-дигидрокси-N-(3-гидроксипропил)-3,3-диметилбутирамид.

HSDB:D(+)- α , γ -дигидрокси-N-(3-гидроксипропил)- β , β -диметилбутирамид.

HSDB, RTECS: d-пантотеновий спирт.

Mm = 205,26 Да.

Точка плавлення — <25 °C; log P (октанол-вода) = -1,92.

Інші назви: Пантенол, D-Пантенол, Д-Пантенол, Декспантенол.

Формула: $C_9H_{19}NO_4$

Молярна маса: 205,25 г/моль

CAS: 81-13-0; 7732-18-5

Брутто-формула: $C_9H_{19}NO_4$

Фармакол. група: Група В це – лікарський засіб, вітамін групи В – похідне пантотенової кислоти. Використовується для зволоження та лікування різних ушкоджень шкіри, слизових оболонок у складі фармацевтичних та косметичних продуктів.

Фармакологічна дія. Декспантенол перетворюється в організмі на пантотенову кислоту, що входить до складу коферменту А, бере участь у процесі ацетилювання, вуглеводному і жировому обміні, у синтезі ацетилхоліну, кортикостероїдів і порфіринів. Стимулює регенерацію шкіри та слизових оболонок, нормалізує метаболізм клітин, сприяє мітозу, підвищує міцність колагенових волокон [16,17].

Будучи нейрогуморальним трансмітером у парасимпатичній частині вегетативної нервової системи, ацетилхолін підтримує нормальну секреторну і моторну функцію кишечника. Має регенеруючу, метаболічну і слабку протизапальну дію.

Фармакокінетика. При місцевому застосуванні швидко абсорбується шкірою та перетворюється на пантотенову кислоту, зв'язується з білками плазми (головним чином з бета-глобуліном та альбуміном). Концентрація їх у крові — 0,5—1 мг/л, у сироватці крові — 100 мкг/л. Пантотенова кислота не піддається в організмі метаболізму (крім включення до коферменту А), виводиться в незміненому вигляді.

Показання. Запальні захворювання ротової порожнини, носа, гортані, дихальних шляхів, слизової оболонки шлунка; парестезії при неврологічних захворюваннях, «сухий» риніт (після лікування вторинних гострих ринітів судинозвужувальними лікарськими засобами після перебування в приміщенні зі штучним кліматом або в зонах з сухим кліматом); післяопераційне

лікування (після операції на перегородці носа та після тонзилектомії), гестоз ерозії уrogenітального тракту [16,17].

Висновки до розділу 1

Назва пантотенова кислота походить від грецького pantothen, що означає «з будь-якого місця», і міститься в невеликих кількостях майже в усіх продуктах харчування (бобові, цільні зерна, яйця, м'ясо, авокадо, сир). Найважливішими джерелами кислоти є холод. -водняні яєчники риби і маточне молочко [9].

Декспантенол був відкритий близько 70 років тому, але точний механізм його дії досі невідомий. Він гігроскопічний і здатний утримувати вологу. Має зволожуючу дію і здатне відновити епідермальний бар'єр. Різні дослідження показали, що декспантенол сприяє загоєнню ран, стимулюючи синтез колагену, проліферацію, міграцію та прикріплення фібробластів [9].

Пантотенова кислота, пантотенол і його похідні є попередниками КоА, захищають клітини і органи від пероксидативного пошкодження і підвищують вміст глутатіону в клітинах. А також підвищується, посилюючи синтез АТФ. АТФ і коензим А необхідні для синтезу фосфоліпідів і холестерину, а також відіграють важливу роль у відновленні клітинних мембран.

Пантотенову кислоту і декспантенол можна застосовувати місцево, перорально і парентерально. Ці препарати відіграють основну роль при опіках, викликаних тепловим випромінюванням і хімічним ураженням. Прискорює загоєння шкіри і ураження слизової оболонки практично будь-якого походження.

Декспантенол, завдяки його заспокійливій, протизапальній дії, зволожуючій властивості та гігроскопічність використовується в багатьох косметичних продуктах, такі як емульсії, сонцезахисні засоби, рідини для полоскання рота, шампуні і зубні полоскання [8,9].

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Теоретичне обґрунтування складу гелю.

Створення ефективних і доступних лікарських препаратів є важливим завданням фармацевтичної галузі. Метою кваліфікаційної роботи є створення нового лікарського препарату у формі гелю для місцевого лікування запальних захворювань пародонту. Враховуючи етіопатогенез захворювання, складові гелю повинні мати протизапальну, репаративну та антимікробну активність. На основі даних літературних досліджень був обран активний фармацевтичний інгредієнт - декспантенол.

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

Декспантенол проявляє імуномодельюючу дію (підвищує тканинну резистентність за рахунок стимуляції функціональної активності нейтрофільних гранулятів), попереджає диференціацію і аномальну проліферацію фібробластів з утворенням колоїдних і гіпертрофічних рубців, а також пересушування шкіри. Декспантенол також впливає на пружність та еластичність шкіри.

2.2. Характеристика об'єктів дослідження

Декспантенол



М.м.205,26

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

Карбопол

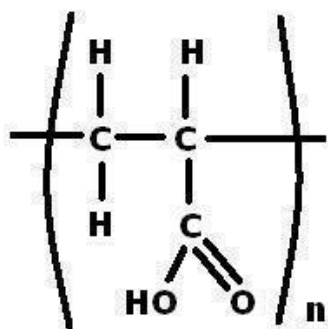


Рис. 2.1

За зовнішнім виглядом являє собою білий хлопко-подібний порошок, набухає у воді та в інших полярних розчинниках після диспергування утворює стабільні гелі при нейтралізації розчинами речовин основного характеру. Об'ємна густина - 208 кг/м³, густина полімеру - 1,39-1,41 кг/м³.

Величина рН 1%-ї водної дисперсії складає 2,5 - 3,5.

При значеннях рН>6, карбоксильні групи полімеру іонізуються, в результаті чого між негативно зарядженими частинками відбувається відштовхування, що приводить до набухання полімеру і розрівнюванню ціпочки.

Трометамол



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

Калій гідроксид

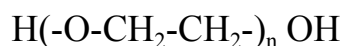
Неорганічна сполука ряду гідроксидів складу. Білі, дуже гігроскопічні кристали, але гігроскопічність менша, ніж в гідроксиду натрію. Водні розчини КОН мають сильно лужну реакцію.

Гліцерин

Сиропоподібна рідина, липка на дотик, солодка на смак, без запаху, прозора, безбарвна або майже безбарвна, дуже гігроскопічна, поглинає вологу

з повітря (до 40% за масою). Змішується з водою, етанолом, метанолом у будь-яких співвідношеннях, малорозчинний в ацетоні, етилацетоні (1 : 11), практично нерозчинний в етері (1 : 500), хлороформі й жирних оліях. При змішуванні гліцерину з водою виділяється тепло і відбувається контракція (зменшення об'єму).

Макрогол 400 або поліетиленоксид-400 (ПЕО-400)



де $n=8-10$

М.м. 375-450.

Макрогол-400 - продукт полімеризації окислу етилену, або етиленгліколю. Застосовується як компонент основи для мазей і супозиторіїв. Безбарвна, прозора в'язка рідина із слабким характерним запахом. Гігроскопічний, змішується з водою, ацетоном, хлороформом, 95% спиртом в будь-яких співвідношеннях; не змішується з диетиловим ефіром.

Пропіленгліколь (1,2 пропандіол)

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

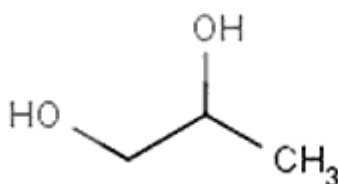


Рис. 2.2 $\text{C}_3\text{H}_6(\text{OH})_2$, Мол.м.76,10

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

Сорбіт

Це порошок без запаху, білого кольору або майже безбарвний, кристалічний або аморфний, гігроскопічний. Сорбіт має такі властивості: рН - 4,5 - 7,0 (для 10% водного розчину); стискання залежить від розміру частинок і виду сорбіту. Питома вага - 1,49 г/см³; щільність — 0,448 г/см³, щільність — 1,507 г/см³; характеристики плинності залежать від розміру частинок і виду сорбіту .

Твін-80

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

ПЕГ-40-стеарат

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

Вода очищена (Aqua purificata)

ДФУ 1.1, с. 308.

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

Пантестин-Д гель (Panthestin-dARNITSA)



Мал. 2.1

Склад. : dexpanthenol, myramistin; 1 г гелюмістить: декспантенолу (D-пантенолу) 50 мг, мірамістину 5 мг; пропіленгліколь, поліетиленгліколь (макрогол 400), полоксамер, спирт цетиловий, спирт стеариловий, вода очищена.

Лікарська форма: гель .

Показання. Лікування хвороб пародонта (катаральний, виразково-некротичний гінгівіт, локалізований пародонтит, генералізований пародонтит), лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота (стоматит, хронічний рецидивуючий афтозний стоматит), травматичні ураження слизової оболонки порожнини рота .

Спосіб застосування та дози. Лікарський засіб можна застосовувати тільки дорослим місцево у порожнині рота. Після індивідуальних гігієнічних процедур ополоснути порожнину рота, наносити гель тонким шаром на поверхню ясен або ділянку ураження слизової оболонки порожнини рота. Протягом години не пити та не вживати їжу.

При лікуванні травматичних уражень слизової оболонки порожнини рота (протезний стоматит) після нанесення гелю на ділянку ураження можна використовувати зубні протези. Лікарський засіб застосовувати 2–3 рази на добу. Тривалість лікування - 7–10 днів, до повного загоєння ураження або зменшення запальних процесів.

Мірадонт (Miradont -Gel 15ml)



Мал. 2.2

Гель для прискорення загоєння ран Miradent Miradont-Gel - це інноваційний засіб в області лікування ран ротової порожнини, має безпечну та протизапальну дію. Завдяки фізичним механізмам і натуральним компонентам Miradont-Gel пригнічує розвиток патогенних бактерій.

Виробник: Німеччина.

Склад. Мікроелементи: магнію лактату, глюконат міді, цинку лактат.
Вітаміни: вітамін А (ретинол), вітамін Е (токоферол), вітамін С (аскорбінова кислота), вітамін В2 (рибофлавін), вітамін В3, РР (нікотинамід), вітамін В5.
Рослинні компоненти: гвоздика, бузина чорна, червона троянда, виноград, чорна смородина, дягіль, вечірня примула.

Показання до застосування. Після хірургічних втручань тощо, рани після видалення зуба, знімає біль після анестезії, знімає біль після скейлінгу, кюретажу, при захворюваннях тканин пародонту. Роздратування ясен. Антисептична дія, протизапальна дія, знеболюючий та відновлюючий ефект, швидко полегшує біль, бактеріостатичні дії.

Гель для місцевого застосування Bexident Sensitive Teeth 50 мл



Мал. 2.3

Бексидент гель для чутливих зубів, що допомагає знизити чутливість зубів, одночасно захищаючи емаль.

Показання. Рекомендується для щоденної гігієни ротової порожнини, коли чутливі зуби викликають дискомфорт через ретракцію ясен, лікування пародонту, зношеної емалі, професійного чищення та догляду за порожниною рота. Він допомагає знизити чутливість, викликану контактом із зовнішніми подразниками (гарячими та холодними) завдяки технології Dual Desensitizing Tech. Доглядає ясна і захищає від зубного нальоту. Поєднайте з зубною пастою та ополіскувачем для чутливих зубів Bexident. Не містить глютен.

Склад. Potassium nitrate 10% , Sodium Fluoride 1450 ppm F, Dexprantenol, Allantoin , Alcohol free, Gluten free.

Застосування. Наносите гель двічі чи тричі на день кінчиком пальця. Рекомендується використовувати після чищення зубів. Не їсти і не пити протягом півгодини після нанесення. Чи не полоскати рот після нанесення. Чутливі зуби можуть вказувати найсерйознішу проблему, що вимагає уваги стоматолога. Якщо чутливість зубів зберігається через чотири тижні, припиніть використання продукту та зверніться до фахівця. Дорослим та дітям віком від 12 років.

ПЕРІО-ЕЙД ЗАХИСТ БІОАДГЕЗИВНИЙ ГЕЛЬ 30 мл

Це гель для ротової порожнини з антисептичними властивостями, який загоює та відновлює тканини ротової порожнини, показаний після пародонтального та периімплантатного лікування, хірургічного втручання та інших методів лікування, і який сприяє відновленню слизової порожнини рота.



Мал. 2.4

Гель містить антисептичну діючу речовину хлоргексидин (0,2%), яка має антибактеріальну дію, обмежує біоплівку та знижує ризик бактеріальних інфекцій, а також зменшує запалення ясен та слизової оболонки. Ідеальна концентрація хлоргексидину в біoadгезивних гелях становить 0,2%, як показано в літературі.

Гель також містить у своєму складі 0,2% високомолекулярної гіалуронової кислоти, яка допомагає відновлювати та регенерувати пошкоджені тканини порожнини рота та сприяє загоєнню.

Ще одна особливість, яка відрізняє Perio-Aid gel від інших, це його включення 5% пантенолу, або провітаміну B5, який зменшує запалення ясен і стимулює регенерацію тканини, а також сприяє її відновленню. Він також має зволожуючі та заспокійливі властивості. У літературі також є численні статті,

які підтримують використання цієї діючої речовини у вищезазначеній концентрації.

Показання. Препарат рекомендований для використання після проведення: дентальної імплантації, лікування періімплантитів, видалення зубів, проведення будь-яких хірургічних маніпуляцій у порожнині рота, пародонтального лікування.

Склад. Пантенол (5%) , хоргексидин (0,20%) , гіалуронова кислота (0,20%).

Спосіб застосування. Вимити руки з милом. На кінчик мізинця нанести невелику кількість біоактивного гелю (розміром з горошину). Акуратно обробити гелем уражені м'які та ясеневі тканини, слизову оболонку рота. Після процедури не рекомендовано вживати їжу та напої протягом наступних 30 хв. Використовується препарат щодня 2-3 рази на день після проведення стандартних гігієнічних чисток порожнини рота.

2.3. Методи дослідження

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

Реологічні властивості гелевих основ та модельних зразків гелів вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» (Німеччина) з набором коаксіальних циліндрів системи Н. Вимірювання проводили при температурі 25°C, що фіксувались лабораторним термометром з ціною поділки 0,2 °C. Термостатування здійснювали за допомогою ультратермостату ТС-16А.

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

фіксували показники віскозиметра.

Дотикову напругу зсуву обчислювали за формулою:

$$\tau = z \cdot \alpha$$

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

z - константа циліндра, 10^{-1} Па;

α - показання індикаторного приладу.

Константа циліндра зазначена в паспорті приладу (використовували набір циліндрів системи Н, константа складає $Z1 - 28,9$; $Z2 - 286,8$). Ефективну в'язкість розраховували, використовуючи отримані величини дотикової напруги зсуву, за формулою :

$$\eta = \frac{\tau}{D_R}$$

Рис. 2.3

де η – ефективна в'язкість, Па/с;

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

D_r – швидкість зсуву, s^{-1} .

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

Визначення осмотичної активності. Осмотичні властивості визначали шляхом визначення кінетики абсорбції води крізь напівпроникну мембрану. Використовували спеціальний діалізатор, в якості мембрани – інертний пористий целюлозний матеріал – Cuprophane, Type 150 pm, $11 \pm 0,5$ мкм завтовшки.

У процесі діалізу крізь мембрану відбувається дифузія води у систему з більш високою концентрацією кінетично активних одиниць – молекул або іонів.

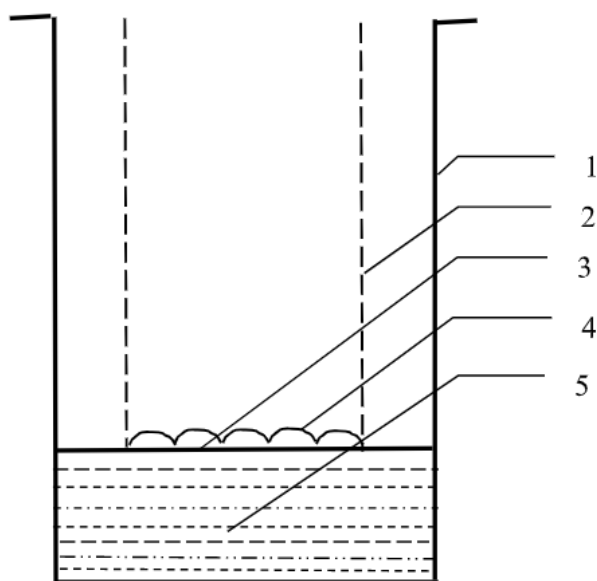


Рис. 2.4 Діалізатор. 1- камера для діалізу; 2-циліндр; 3-напівпроникна мембрана; 4-наважка гелю; 5-вода очищена.

3,0 г (точна наважка) зразку поміщають у скляний циліндр, дном якої є напівпроникна мембрана. Цей циліндр, у свою чергу, розташовують у камері для діалізу із середовищем (вода або буферний розчин) таким чином, щоб мембрана була занурена у воду на 2-5 мм.

Циліндр із розчином і мембраною зважують до початку дослідження, а потім через певні проміжки часу до досягнення рівноваги, за якої припиняється поглинання води. У ході експерименту об'єм середовища розчинення в камері підтримують на потрібному рівні. Із метою створення умов перебігу захворювання дослідження проводили при температурі $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, яку підтримували за допомогою термостата ТС-80М-2. Зважування проводили із точністю 0,01 г. Кількість адсорбованого розчину виражали у відсотках до вихідної маси наважки зразка.

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

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

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

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

Визначення розчинності діючих речовин у розчинниках Згідно з ДФУ вид. 1; п.1.4.,С. 5.

Статистична обробка результатів експериментальних досліджень. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за методикою, наведеною в розділі «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» ДФУ 2.1, п. 5.3 N1, ст. 881).

Висновки до розділу 2

1) На підставі розробленого плану кваліфікаційної роботи, використовуючи реологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні дослідження, визначено план розробки лікарського засобу у вигляді гелю комплексної терапевтичної дії.

Визначено коло методів досліджень, необхідних для розробки оптимального складу та створення раціональної технології виготовлення гелю.

2) Розглянули препарати з вмістом декспантенолу в таких лікарських формах як гель. Властивості дозволяють використовувати дану речовину в концентрації від 2 до 5%.

3) Декспантенол використовують при запальних захворюваннях, порушенні цілісності слизової оболонки, порожнини рота, носа, гортані, дихальних шляхів, у тому числі післяопераційний період.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Розробка складу гелю для застосування у стоматології.

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

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

Нові ЛЗ, перш за все, мають бути ефективними, тобто мати певні фармакотерапевтичні властивості відповідно до сфери призначення.

1. Основними принципами дії стоматологічних препаратів є вплив на пародонто-патогенну мікрофлору, продукти її життєдіяльності.
2. Запобігання або уповільнення прогресування патології.
3. Сприяння усуненню запалення, набряку та кровоточивості, зменшення проникності стінок судин.
4. Розрідження гнійного ексудату та стимуляція регенеративних та обмінних процесів.

З огляду на зазначене, спектр фармакологічної дії має акумулювати смуги бажаної активності – антибактеріальну, протизапальну, репаративну, гемостатичну, мембраностабілізуючу, імуномодельючу. Вимоги висуваються і до лікарської форми засобу, що розробляється, оскільки саме вона

забезпечує оптимальний з позиції фармакокінетики, терапевтичний ефект, зручність застосування і зберігання. Важливо враховувати анатомо-фізіологічні особливості ротової порожнини, оскільки активні інгредієнти, вивільнившись зі стоматологічного препарату, будуть безпосередньо контактувати з тканинами зубів, слизовою оболонкою і пародонтом.

За допомогою лікарської форми місцевого застосування, залежно від поставлених завдань, стану хворого, інших чинників, можна контролювати (швидке чи пролонговане) надходження діючих речовин до місць ураження, забезпечити їх контактування з джерелами мікробних інвазій, за потреби сприяти комфортності тривалої терапії .

На всіх етапах лікування запально-інфекційних патологічних процесів застосовують аплікації на край ясен, змазування м'якими лікарськими формами (пастами, мазями, гелями), введення в пародонтальні кишені лікувальних плівок чи призначають полоскання, іригації, місцеві зрошення ротової порожнини рідкими розчинами, настоями, відварами, еліксирами, розведеними настоянками тощо.

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

Сьогодні багато провідних виробників лікарських засобів віддають перевагу випуску м'яких лікарських форм у вигляді гелю. Не дивлячись на те, що гелі як окрема група виділилися нещодавно, вони вже завоювали попит споживачів і захоплюють все більш вагому частку ринку, маючи багато переваг, а саме:

-Економічність (для отримання гелю необхідна невелика кількість гелеутворювача, технологічна схема отримання та обладнання більш простіші ніж у мазей).

-Ефективність (висока біодоступність через шкіру і слизові оболонки,

до їх складу можна вводити різні фармацевтичні інгредієнти.

-Високі споживчі властивості (легко наносяться, розподіляються і змиваються зі шкіри, не залишають на шкірі жирного блиску, приємні суб'єктивні відчуття при аплікації в порівнянні з мазями).

-Широке коло застосування (простота та безпека застосування в порівнянні з іншими ЛФ, можливість призначення гелів з метою місцевої і резорбтивної дії).

У фармацевтичній і косметичній промисловості при розробці препаратів гелевої форми широке розповсюдження знайшли високомолекулярні речовини - співполімери акрилової кислоти. Співполімери акрилової кислоти забезпечують високу загущуючу здатність при низькій концентрації (до 1 %).

Причому структурно-механічні властивості препаратів з акриловими гелеутворювачами (структурна в'язкість, тиксотропія й ін.) залишаються стабільними протягом тривалого терміну зберігання. На основі акрилових співполімерів розроблені дерматологічні, офтальмологічні, назальні та ін. лікарські препарати.

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

У пероральних гелях використовують марки 934Р, 971Р, 974Р. У їх синтезі застосовують менш токсичні розчинники – етилацетат і суміш етилацетату з циклогексаном. Таким чином, в першу чергу були виготовлені гелі карбополу (974Р) із різною концентрацією 0,5%, 1,0%, 1,5%. Нейтралізацію проводили 10% розчином трометамолу до рН 5-6. Для характеристики консистентних властивостей гелів виконували реологічні дослідження, методика виконання наведена у розділі 2.

Результати реологічних досліджень наведені на рис. нижче :

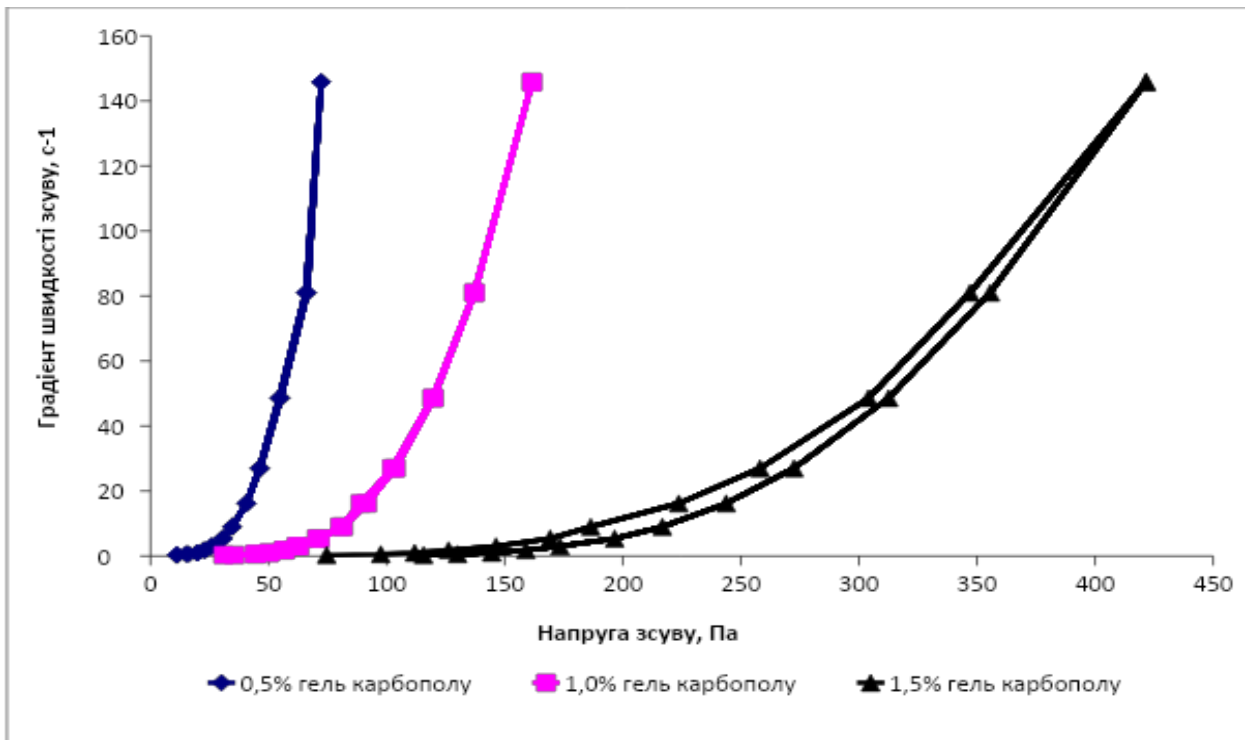


Рис. 3.1. Реограми плинності гелів карбополу

Усі зразки мають неньютонівський тип течії, а саме пластичний. Плин системи починається після деякого значення зусилля зсуву, що виражене у градієнті швидкості зсуву. До початку плинності система веде себе як тверде пружне тіло, а після досягнення граничного значення системі притаманні пластичні властивості, тобто система здатна до намазування.

Збільшення концентрації карбополу на 0,5% в значній мірі збільшує структурну в'язкість гелю. Вибір концентрації карбополу обумовлюється кількістю діючих речовин які плануються вводитися, оскільки останні можуть суттєво вплинути на значення в'язкості, знижуючи або навпаки підвищуючи її значення. В фармацевтичній практиці досить часто використовується 1% гель карбополу, як носій активних компонентів.

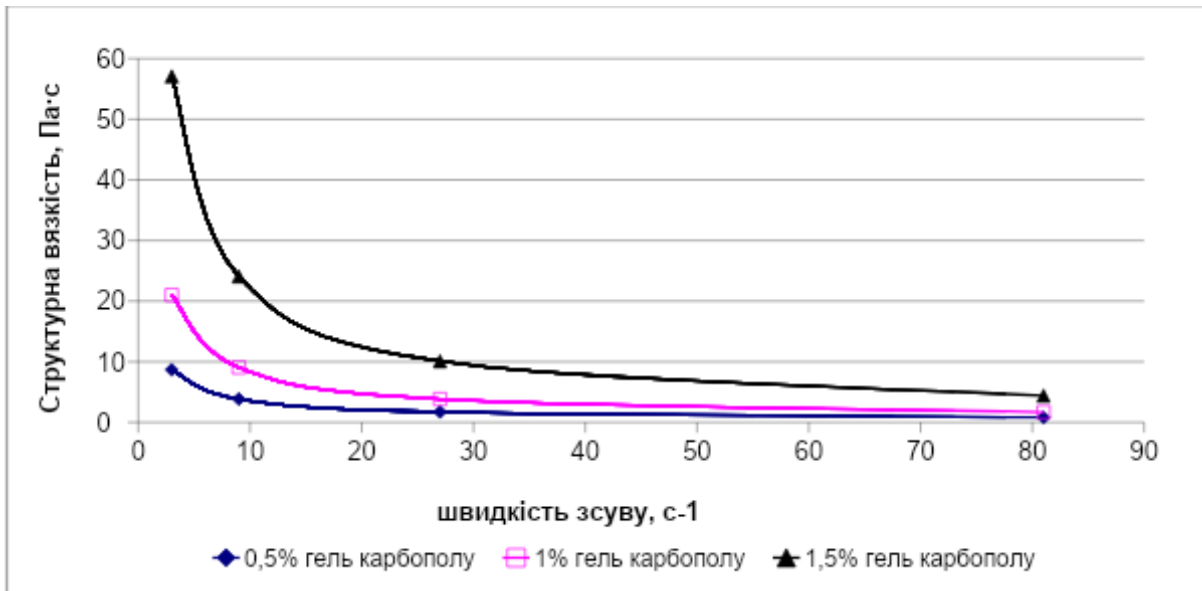


Рис. 3.2. Залежність структурної в'язкості гелів карбополу від швидкості зсуву.

Надання лікарському засобу відповідних показників біодоступності – одне з найважливіших питань розробки нового лікарського засобу. Значний вплив на біодоступність препарату має вид носія лікарської речовини та характер її розподілу в препараті. Введення діючої речовини до складу препарату може проводитися як по типу суспензії, так і у вигляді розчину, при розчиненні субстанції у відповідних розчинниках.

При розробці лікарських засобів місцевого застосування із вмістом малорозчинних або нерозчинних у воді лікарських речовин широко використовуються гідрофільні неводні розчинники або їх суміші із водою. До гідрофільних неводних розчинників відносяться спирт етиловий, ізопропанол, пропіленгліколь, гліцерин, макроголи 200-600, диметилсульфоксид та ін. Завдяки своїм властивостям, деякі із гідрофільних неводних розчинників, можуть виконувати пом'якшуючу, зволожуючу дію, функцію пенетраторів, солюбілізаторів чи структуроутворюючих допоміжних речовин.

3.2 Вибір допоміжних речовин в складі гелю

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

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

Найбільш часто сорбіт використовується у таких концентраціях: як зволожувач — 3–15%, наповнювач і зв'язувальна речовина — 25–90%, засіб для контролю вологи в таблетках — 3–10%, в ін'єкціях — 10–25%, в оральних розчинах — 20–35% і суспензіях — 70%, зубних пастах — 20–60%, емульсіях для зовнішнього застосування — 2–18%;

Як пластифікатор желатину і целюлози — 5–20%, замітник гліцерину і пропіленгліколю — 25–90% , для запобігання прилипанню кришечок у сиропах і еліксах — 15–30%

Запропонований склад гелю наведено в таблиці :

Таблиця 3.1

Склад зразків (РЯД 1)

Назва речовин	Склад, %			
	Зразок №1_1	Зразок №1_2	Зразок №1_3	Зразок №1_4
Декспантенол	5,0			
Карбопол	1,0			
10% розчин трометамолу	до рН 5-6			
Пропіленгліколь	10			
Твін-80	0,5	1,0	1,5	2,0
Сорбіт	20			
Вода очищена	до 100%			

Таблиця 3.2

Склад зразків (РЯД 2)

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

Вимірювання реологічних параметрів зразків гелю проводили на ротаційному віскозиметрі “Реотест - 2” (Німеччина) із коаксіальними циліндрами за методикою Державної Фармакопеї України. Дослідження проводили при температурі (25±0,1) °С (максимальна температура зберігання лікарського засобу). За результатами вимірювання будували реограми

залежності напруги зсуву (τ) від градієнта швидкості зсуву (D_t) а якими визначали межу текучості, тип течії та наявність тиксотропних властивостей.

Реограми плинущ зразків гелю

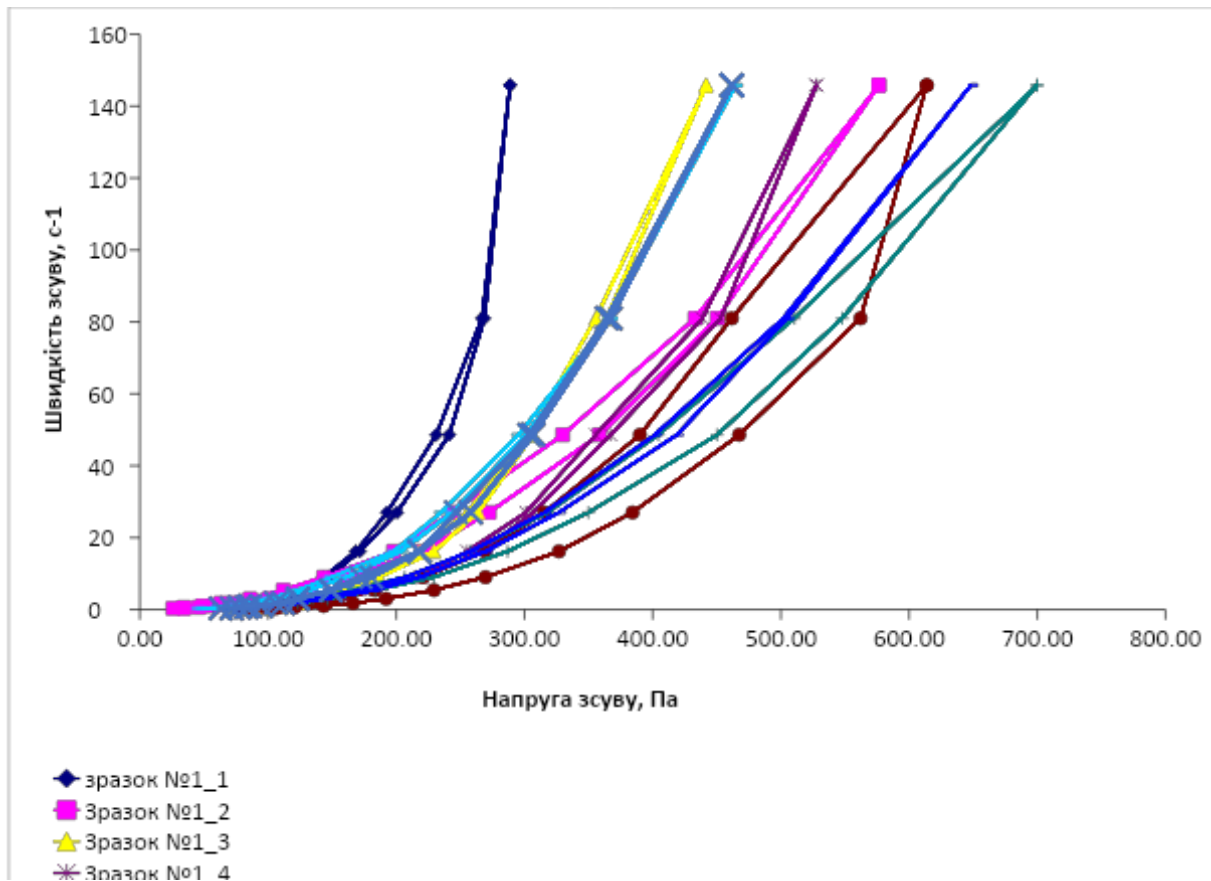


Рис. 3.3 Реограми плинущ зразків гелю

Як видно із рисунків, на яких відображено залежність властивостей гелю, усі зразки мають неньютонівський тип течії:

- при збільшенні швидкості зсуву криві напруги зсуву плавно зростають.

Побудовані криві плинущ досліджуваних зразків свідчать також про те, що їх плин починається не відразу, а лише після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. В межах спадаючої напруги в'язкість зразків поступово відновлюється. Це підтверджує пластично-в'язкі та тиксотропні властивості досліджуваних гелей. При цьому характерно, що в період зменшення напруги зсуву відновлення структури запізнюється.

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

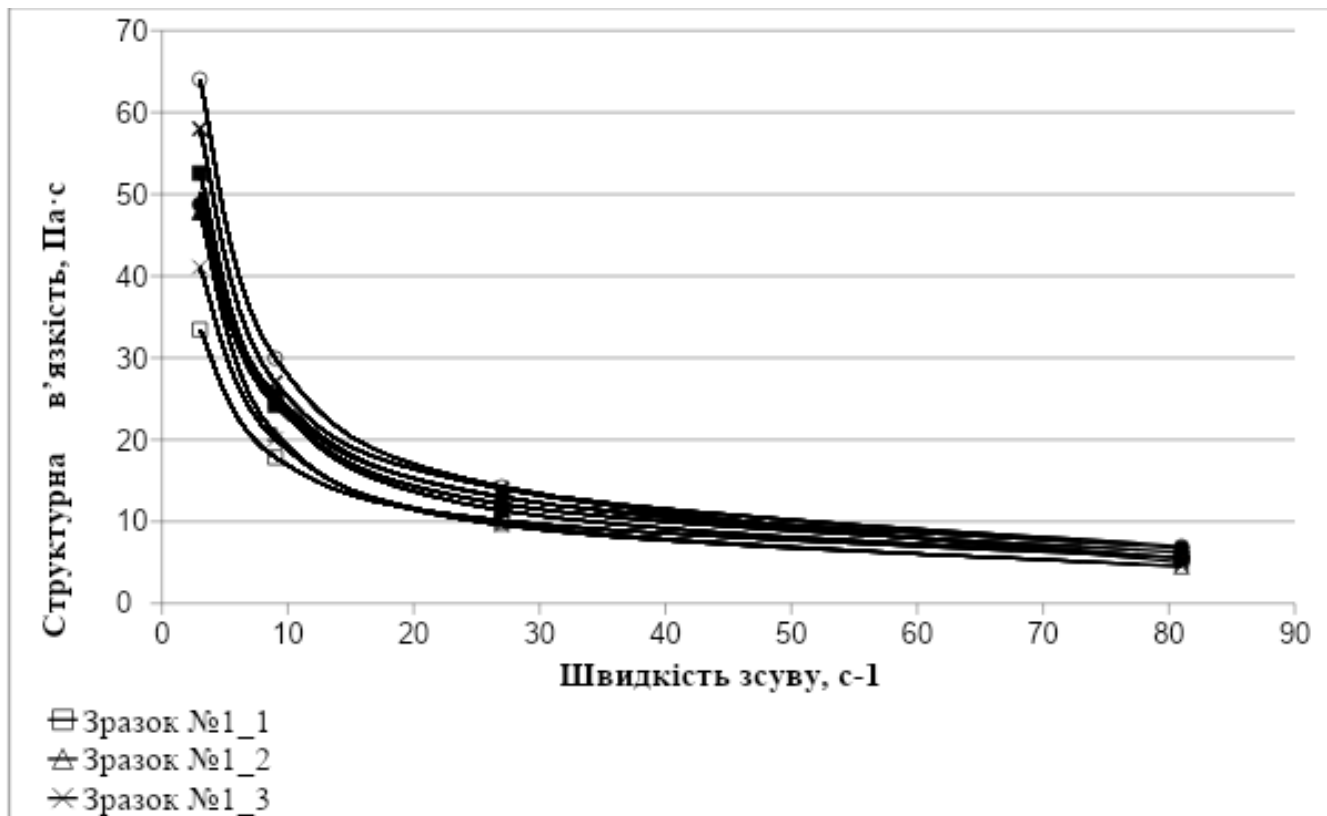


Рис. 3.4 Залежність структурної в'язкості від градієнту швидкості зсуву

Концентрація сорбіту у складі гелю виявляє поліфункціональні функції: коригента смаку, осмотичного активного компонента та пластифікатора. Осмотичну активність виражають у кількості адсорбованої рідини у відсотках. Для досліду готували зразки гелю із різною концентрацією сорбіту: 10%, 15% та 20%. Методику визначення осмотичної активності наведено у розділі 2.

Результати експериментальних досліджень наведено рис.

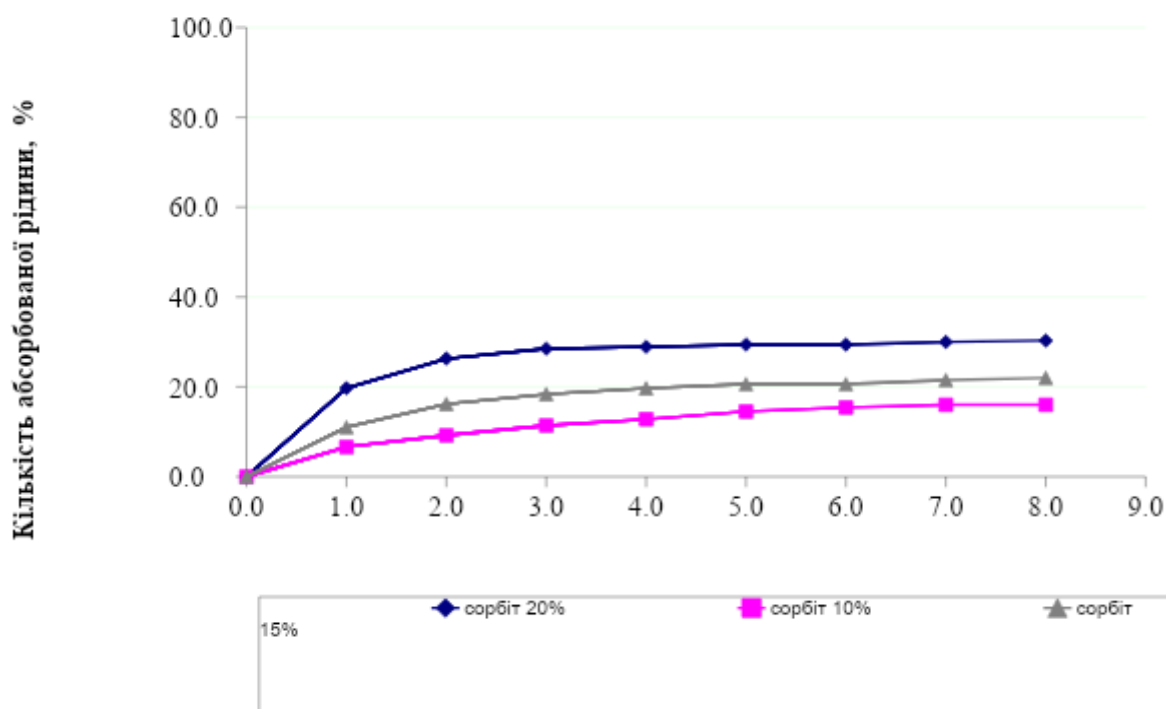


Рис. 3.5 Кінетика абсорбції рідини зразками гелю в залежності від вмісту сорбіту

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

Таким чином склад гелю наведено в таблиці

Таблиця 3.3

Склад гелю

Назва речовин	Склад, %
Декспантенол	5,0
Карбопол	1,0
10% розчин трометамолу	до рН 5-6
Пропіленгліколь	10
Твін 80	0,5
Сорбіт	20
Вода очищена	до 100%

3.3 Короткий опис технології виробництва гелю

Стадія 1. Підготовка сировини.

У збірниках на вагах зважують необхідну кількість декспантенолу, карбополу, трометамолу, пропіленгліколю, сорбіту, твіну 80 та води очищеної.

Стадія 2. Приготування розчину трометамолу.

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

Стадія 3. Приготування розчину сорбіту.

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

Стадія 4. Приготування гелевої основи.

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

Стадія 5. Отримання гелю.

У реактор-гомогенізатор із гелевою основою послідовно додають розчин сорбіту та декспантенол. Від отриманого гелю відбирають пробу для проведення контролю якості проміжної продукції та передають у ВКЯ. Після отримання результатів про відповідність усім показникам якості гелю відвантажують у збірник за допомогою стислого повітря під тиском 0,5-0,7 МПа.

Стадія 6. Дозування гелю в туби.

Гель при кімнатній температурі транспортують порціями в бункер тубонаповнюючого автомата і дозують по 25 г у туби алюмінієві для медичних цілей, з мембраною та з латексним кільцем за ТУ У

28.7-25463020-006-2003, виробництва ТОВ “Тубний завод”, м. Харків.

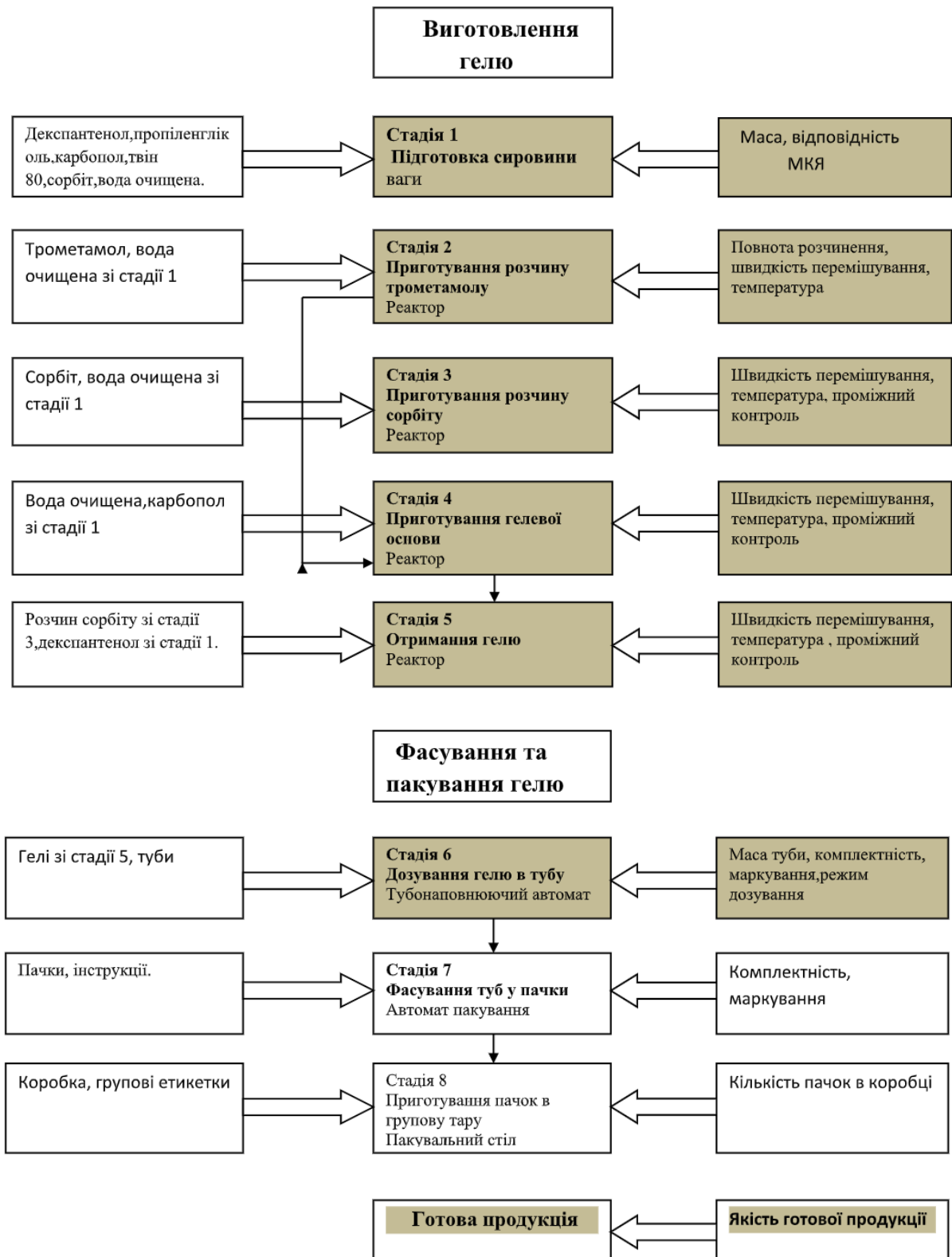
Періодично на вагах здійснюється контроль маси гелю, що фасують у туби.

Стадія 7. Пакування туб в пачки.

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

Стадія 8. Пакування в групову тару.

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



Висновки до розділу 3

- 1) В результаті проведених фізико-хімічних, реологічних, технологічних та біофармацевтичних досліджень розроблено гель на карбопольній основі комбінованої дії для лікування запальних захворювань пародонту.
- 2) Розроблена технологія виготовлення гелю та складена технологічна схема виробництва гелю.
- 3) Короткий опис технології виробництва гелю з декспантенолом та наведена ілюстрована схема.

Висновки

В кваліфікаційній роботі вирішено питання розробки складу стоматологічного гелю із вмістом декспантенолу.

1. Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо основних аспектів лікування стоматологічних захворювань.
2. За аналізом маркетингових досліджень встановлено, що вітчизняний фармацевтичний ринок досліджуваних препаратів, характеризується сприятливим середовищем для споживачів з погляду економічної доступності ЛЗ.
3. Враховуючи результати наукових та експериментальних досліджень обґрунтовано склад та запропоновано технологію отримання гелю для лікування пародонту з вмістом декспантенолу. Експериментальними дослідженнями обґрунтовано вид та кількість допоміжних речо

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аркуша А.А. Дослідження структурно-механічних властивостей мазей для визначення оптимуму концентрацій: дис. ...канд. фармац. наук: 15.00.01 / А. А. Лист. - Х., 1982. - 184 с.
2. Власенко І. О., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я. та ін. Результат лікування захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет із застосуванням лікарських плівок «Метронім-плівка» // Укр. журн. клін. лаб. мед. – 2011. – № 2. – С. 97–101.
3. Воловик Н. В. Розробка гелевих основ з карбомірами для м'яких лікарських засобів / Н. В. Воловик, М. О. Ляпунов // Вісник фармації. - 2001. - № 3 (27). - С. 51.
4. Воловик Н. В. Розробка і стандартизація протизапальних препаратів у формі гелів : дис. ... канд. фарм, наук : 15.00.03 / Н.В. Воловик. – Х., 2008. – 174 с.
5. Гриновець І. С., Калинюк Т. Г., Гриновець В. С. та ін. Опрацювання стоматологічних лікарських плівок для лікування хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота // Експеримент. клін. фізіол. біохім. – 2012. – № 2. – С. 97–103.
6. Давтян Л.Л., Коритнюк О.Я., Лук'янчук Л.І. Стоматологічні пародонтальні плівки як перспективна лікарська форма // VIII конгрес Світової Федерації Українських лікарських товариств. Тези доповідей. - Львів-Трускавець, 2000.- С. 342
7. Державна Фармакопея України / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”.
8. Дослідження асортименту стоматологічних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України / Л.І. Шульга, Т.С. Безценна, О.Ф. Пімінов [та ін.] // Запорозький мед. журн. – 2012. – №5. – С. 110–113. Кравченко Л.С.

9. Заяць Т.І., Жуковська Л.О., «Профілактика стоматологічних захворювань» навчальний посібник видавництво «Новий світ-2000» Львів- 2008.
10. Леус П.А. Реалізація масових програм профілактики карієсу зубів та хвороб пародонту з використанням наукових фактів доказової медицини та стоматології / П.А. Леус // Вісник стоматології. - 2010. - №3. - С. 91-96.
11. Мікробіологічна та імунологічна характеристика пародонтитів та гінгівітів з актиномікотичною етіологією / Н.А. Агаєва // Міжнародний мед. журн. - 2010. - №3. - С. 102-106.
12. Наказ МОЗ України від 26.06.2002 р. № 235 «Про затвердження Класифікатора лікарських форм» / Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=1113>
13. Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських форм для стоматології: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. / Л.Л. Давтян. – К., 2006. – 42 с.
14. Полушкін П. М., Посібник до вивчення курсу «Історія медицини» [Електронний текст] / Д.: ДНУ, 2016. – 242 с.
15. Pakin S., Fluorimetric determination of pantothenic acid in foods by liquid chromatography with post-column derivatization // Journal of Chromatography A.–2004.–Vol.1035 (1). –P. 87–95.
16. «THE BEST INNOVATOR IN SCIENCE -2022» Organized by Innovative Academy -С. 344-352.
17. Хоменко Л.А., Біденко Н.В., «Сучасні засоби екзогенної профілактики захворювань порожнини рота».Київ «Книга плюс» 2001.
18. Юргель Н.В., Посібник для підприємств фармацевтично промисловості: методичні рекомендації: у III частинах / -М., 2007-.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний

Кафедра Технологій фармацевтичних препаратів

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«22» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Єлизаветі ШАТОХІНІЙ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка стоматологічного гелю із вмістом декспантенолу», керівник кваліфікаційної роботи: Ольга КУТОВА, к. фарм. н., доцент закладу вищої освіти, затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року №239
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: січень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Дослідження властивостей основи емульгелю. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з вмістом декспантенолу. Аналіз фармацевтичного ринку препаратів із декспантенолом.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць -4 , рисунків -6.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
1	Ольга КУТОВА, доцент закладу вищої освіти, доцент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	22.09.2022	22.09.2022
2	Ольга КУТОВА, доцент закладу вищої освіти, доцент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	08.10.2022	08.10.2022
3	Ольга КУТОВА, доцент закладу вищої освіти, доцент кафедри технологій фармацевтичних препаратів	15.10.2022	15.10.2022

7. Дата видачі завдання 22 вересня 2022 _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень 2022	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень 2022	виконано
3	Проведення експерименту	жовтень-грудень 2022	виконано
4	Оформлення результатів та подання роботи до ЕК	Грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Єлизавета ШАТОХІНА

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Ольга КУТОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Шатохіна Єлизавета Олександр	Розробка стоматологічного гелю із вмістом декспантенолу	Development of dental gel containing dexpanthenol	доц. Кутова О.В.	доц. Калюжна О.С.

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

Вірно: провідний фахівець

К. С. Конотон

—

ВИСНОВОК

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

№ 110819 від «27» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Шатохіної Єлизавети Олександрівни, 3 курсу, 226Ф20Фм(2,63)-02 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка стоматологічного гелю із вмістом декспантенолу / Development of dental gel containing dexpanthenol», 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

2%

16%

ВІДГУК

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

Єлизавети ШАТОХІНОЇ

на тему: «Розробка стоматологічного гелю із вмістом декспантенолу»

Актуальність теми. У сучасній фармацевтичній і стоматологічній практиці створення нових ефективних засобів для лікування гострих і хронічних запальних процесів порожнини рота набуває важливе значення. Слід зазначити, що ці хронічні запальні процеси є причиною не тільки локальних запалень, а й впливають на загальний стан організму. У переліку ускладнень, які викликані хворобами пародонту, значна кількість запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, порушення функції травлення, вплив на психоемоційну сферу, зниження резистентності організму до впливу інфекційних та інших факторів.

Тому робота над створенням сучасних лікарських засобів для профілактики і лікування захворювань пародонту та слизової оболонки рота на сьогодні є однією з актуальних проблем сучасної медицини та фармації.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час виконання експериментальних досліджень було визначено склад компонентів препарату та проведено підбір допоміжних речовин з метою отримання стоматологічного гелю для лікування пародонту.

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

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

Науковий керівник _____

Ольга КУТОВА

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

на тему: «Розробка стоматологічного гелю із вмістом декспантенолу»

Актуальність теми. Запалення і біль супроводжують багато хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота (гінгівіт, пародонтит, стоматит, червоний плоский лишай, герпес та ін.). Найбільш раціональною формою для місцевого лікування захворювань пародонту і запалень слизової є гелі. Завдяки своїм фармакотехнологічним і біофармацевтичним властивостям гелі забезпечують рівномірне і локальне вивільнення діючих речовин, тим самим створюючи їх високу терапевтичну концентрацію в місцях використання без значного підвищення рівня лікарської речовини в системній циркуляції. Ще однією перевагою перед лікарськими розчинами, які часто використовуються в стоматології, є можливість гелів протягом тривалого часу утримуватися на поверхні слизової оболонки, забезпечуючи її обробку лікарською речовиною. Тому розробка нових лікарських засобів для лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота є однією з актуальних в сучасній стоматології.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження при підборі складу стоматологічного гелю з вмістом синтетичних компонентів та експериментально обґрунтована.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автором проведені фармакотехнологічні дослідження з підбору складу стоматологічного гелю.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведено детальний аналіз фармацевтичного ринку препаратів для лікування пародонту, досліджено вплив допоміжних речовин на властивості

гелевої основи. Результати експериментальних робіт можуть бути впроваджені у серійне промислове виробництво.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови, русизми, помилки в оформленні.

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

Рецензент

доц. Ольга КАЛЮЖНА

«15» грудня 2022 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу

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

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

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

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему Розробка стоматологічного гелю із вмістом декспантенолу

здобувача вищої освіти випускного курсу 226Ф20Фм(2,6з)-02 групи НФаУ 2023 року випуску

ШАТОХІНОЇ Єлизавети

(прізвище, ім'я та по батькові)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. КУТОВА Ольга

Рецензент к.фарм.н., доц. Ольга КАЛЮЖНА

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 3 курсу 226Ф20Фм(2,6з)-02 групи ШАТОХІНОЇ Єлизавети
(прізвище, ім'я та по батькові)

на тему Розробка стоматологічного гелю із вмістом декспантенолу

Голова

завідувач кафедри,
д. фарм. н., проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Єлизавета ШАТОХІНА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка стоматологічного гелю із вмістом декспантенолу»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Єлизавета ШАТОХІНА виконала кваліфікаційну роботу на належному рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ольга КУТОВА

«07» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
Технологій фармацевтичних препаратів

_____ Олександр КУХТЕНКО

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« ____ » _____ 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, проф.

_____ /Олег ШПИЧАК/