

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра технологий фармацевтических препаратов**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
ВЕЩЕСТВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА»**

Выполнил: соискатель высшего образования

Фм18(5,0д)і-15

специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Мохамед Амин АДРАУИ

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры технологий фармацевтических препаратов
к.фарм.н., доцент Александр МАНСКИЙ

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры технологии лекарств
к.фарм.н., доцент Владимир КОВАЛЕВ

Харьков – 2023 год

АНОТАЦИЯ

Современная проблема распространенности стоматологических заболеваний, связанных с воспалением, набирает все большей обеспокоенности, что отражается в отчетах ВООЗ. Квалификационная работа направлена на изучение возможности создания новой лекарственной формы для лекарственного препарата на основе растительного сырья в виде настойки, что даст возможность более эффективного его использования.

Работа состоит из следующих частей: вступление, обзор литературы, выбор методов исследования, экспериментальная часть, общие выводы, перечень использованных литературных источников. Общий объем работы 45 страниц, содержит 6 таблиц, 8 рисунков, 41 источника литературы.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, стоматологические лекарственные средства, вспомогательные вещества, экстракт, технология.

ANNOTATION

The modern problem of the prevalence of dental diseases associated with inflammation is gaining more and more concern, which is reflected in the WHO reports. Qualification work is aimed at studying the possibility of creating a new dosage form for a medicinal product based on plant materials in the form of a tincture, which will make it possible to use it more effectively.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, choice of research methods, experimental part, general conclusions, list of references used. The total volume of work is 45 pages, contains 6 tables, 8 figures, 41 sources of literature.

Key words: medicinal plant materials, dental medicines, excipients, extract, technology.

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных сокращений	4
ВСТУПЛЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ.	9
1.1 Краткая характеристика заболеваний ротовой полости, характеризующихся воспалением	9
1.2 Анализ фармацевтического рынка Украины стоматологических лекарственных препаратов.....	14
РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	20
2.1 Выбор общей методологии исследования.....	20
2.2 Объекты исследования	21
2.3 Методы исследования.....	28
РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	30
3.1 Характеристика получения таблеток для рассасывания.....	30
3.2 Экспериментальная разработка состава	32
3.3 Краткая технология производства в заводских условиях.....	40
Выводы к 3 разделу	44
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	45
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	46

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АНД – аналитическая нормативная документация;

БАВ – биологически-активное вещество;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГФУ – Государственная фармакопея Украины;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ЛП – лекарственный препарат;

ЛС – лекарственное средство;

МОЗ Украины – Министерство охраны здоровья Украины;

НД – нормативная документация;

ОКК – отдел контроля качества;

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. В 2022 году ВОЗ представила Новый Глобальный отчет о состоянии здоровья полости рта, который содержит материалы о заболеваемости со 194 стран мира. В соответствии с отчетом, заболеваниями полости рта страдает почти половина населения земного шара, и $\frac{3}{4}$ из них, это население стран с низким и средним уровнем дохода.

Генеральный директор ВОЗ отмечает, что данной проблеме было уделено недостаточное внимание, хотя их предотвращение возможно с помощью экономически эффективных мер. Таким образом, одним из направлений деятельности организации сегодня стало поддержать страны, чтобы все люди, независимо от своего материального состояния, могли обладать необходимыми знаниями и получать доступные услуги по профилактике и уходу за полостью рта.

Наиболее распространенным заболеванием ротовой полости является кариес, далее следуют заболевания, сопровождающиеся воспалительными процессами в ротовой полости, что при неоказании должного внимания данной проблеме, в конечном итоге, может привести к потере зубов. Бремя стоматологических распространенных заболеваний выражается в следующих цифрах: невылеченный кариес – страдают около 2,5 млрд человек, тяжелое заболевание десен – около 1 млрд человек во всем мире, рак ротовой полости – новых ежегодных случаев около 380 тыс.

Упомянутый отчет подчеркивает неравенство в доступе к стоматологическим услугам, из-за чего страдают уязвимые слои населения: низкий доход, ограниченные возможностями, пожилые, одинокие или те, кто в домах престарелых, отдаленные сельские общины. И эта модель неравенства схожа с моделями других неинфекционных заболеваний: рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, психические расстройства. Факторы риска, в большинстве, тоже общие: высокое потребление сахара, табакокурение и злоупотребление алкоголем, что в целом отражается на гигиене полости рта.

Сегодня только небольшой процент населения имеет доступ к полному спектру услуг необходимых при уходе за полостью рта. Во всем этом выделяют следующие ключевые моменты:

- болезни полости можно предупредить, однако, большинство не может себе позволить стоматологические услуги, что приводит к появлению боли, дискомфорта, изменению характеристики лица и даже смерти;
- заболевания ротовой полости встречается у 3,5 млрд человек;
- основная патология – кариес постоянных зубов;
- заболевания ротовой полости обычно требуют значительных финансовых затрат;
- большинство стран с низким или средним уровнем дохода не имеет возможности для полноценного оказания помощи при заболеваниях ротовой полости.

В отчете представлено много многообещающих возможностей для улучшения состояния здоровья полости рта во всем мире, в том числе:

Таким образом, были сформулированы перспективные критерии выхода из данной ситуации, в основном, направленные на упреждение описанных выше моментов:

- пропаганда сбалансированной диеты, отказ от табака, сокращение алкоголя и доступность к зубной фторсодержащей пасте;
- национальная доступность к сфере оказания данных услуг в том числе за счет первичной медико-санитарной помощи;
- пересмотр кадров в соответствии с потребностями населения и возможное расширение за счет нестоматологических медицинских работников;
- создание и/или совершенствование информационных систем мониторинга состояния здоровья ротовой полости.

Данные проблемы характерны и для населения Украины, тенденции изменений распространенности всех заболеваний полости рта в Украине

отвечают мировым и восточноевропейским, поскольку их показатель постоянно увеличивается, а наиболее распространенные болезни характеризовались не только ростом, но и высокими значениями, к ним относятся: распространенность болезней пародонта, рака губы и ротовой полости, кариес.

Можно предположить, что разработка эффективных лекарственных средств для ухода за ротовой полостью является актуальным вопросом сегодняшнего времени.

Цель работы: создание новой лекарственной формы для имеющегося на фармацевтическом рынке Украины лекарственного препарата с целью расширения возможностей его применения.

Задания исследования:

1. Изучить проблему основных заболеваний ротовой полости, сопровождающихся воспалением на основе периодической научной литературы и данных сети Internet и на основе анализа представленных на фармацевтическом рынке Украины препаратов предложить актуальную разработку;

2. Обосновать направленность в разработке новой лекарственной формы, предложить и навести описание основных и вспомогательных компонентов, методов исследования лекарственной формы, которые планируется использовать в экспериментальной части работы;

3. Предложить технологию получения для дальнейшего составления рецептуры ЛФ, провести анализ основных и вспомогательных компонентов, определить модельные составы, изучить их полупродукты, выбрать оптимальный, провести его исследования в соответствии с действующей ГФУ и описать возможную технологию производства в промышленных условиях.

Объект исследования: выбор лекарственной формы и обоснование экспериментальным путем возможного состава и технологии.

Предмет исследования: исходное сырье, продукты модельных составов, готовый продукт и его технология.

Методы исследования: общепринятые маркетинговые, аналитические, фармако-технологические, статистические в соответствии с действующей ГФУ.

Практическое значение полученных результатов: создание новой лекарственной формы для известного препарата позволит расширить фармацевтический рынок и расширить возможные группы пациентов.

Научная новизна: предложена новая лекарственная форма для существующего лекарственного препарата.

Апробация результатов исследования и публикации: участие в конференции с написанием статьи, которая опубликована в рамках конференции: Аналіз лікарських засобів групи А01А «Засоби для застосування у стоматології» / С. І. Трутаєв, М. А. Адрауї, Л. М. Трутаєва // X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича. В 10-11 травня 2023 року, м. Харків, Україна.

Структура та об'єм кваліфікаційної роботи: робота складається з наступних частин: вступлення, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел. Загальний об'єм роботи 45 сторінок, містить 6 таблиць, 8 рисунків, 41 джерело літератури.

РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1.1 Краткая характеристика заболеваний ротовой полости, характеризующихся воспалением

Первым упоминанием воспаления считается папирус, датированный примерно 1500 лет до н.э. и, в то же время, он считается копией древних текстов, которые по оценкам археологов еще вдвое старше, а понимание этого процесса заняло еще очень много времени. Воспаление рассматривается, как ответная реакция организма на повреждение тканей и появляется как следствие воздействия микробных инфекций, травма, радиация, температура, химически агрессивные агенты и др. Фактическое проявление воспаления выражается в виде покраснения, жара, отека, боли и впервые это было отмечено Парацельсом около двух тысяч лет назад [1].

Воспаление – это неспецифический иммунный ответ в ответ на любое повреждение: патогенные микроорганизмы, травмы, инородные тела или ионизирующее излучение. Он может быть локализованным, субклиническим и временным, если защитные механизмы организма эффективны. Воспаление может быть острым, первично-хроническим или острое воспаление может сохраняться и расширяться, переходя в подострое или хроническое состояние. Воспаления слизистой оболочки полости рта называются в зависимости от их локализации: глоссит – воспаление языка, стоматит – воспаление больших участков слизистой оболочки полости рта, гингивит – воспаление десны, хейлит – воспаление губ. Если вовлекаются более глубокие структуры, это может быть флегмона или абсцесс [2].

Полость рта является одной из наиболее экологически сложных микросред в организме человека, где взаимодействие между хозяином и микробами определяет здоровье и болезнь. Зубы являются единственными функциональными твердыми тканями, простирающимися изнутри наружу человеческого тела и пересекающими ряд других твердых и мягких тканей, окруженных плотной биопленкой, образованной богатейшим набором

бактерии. Регуляция иммунно-воспалительных механизмов при заболеваниях полости рта частично зависит от восприимчивости пациента и факторов окружающей среды [3].

Наиболее распространенные заболевания полости рта, которые сопровождаются воспалением гингивит, пародонтит, стоматит.

Гингивит – это начальная стадия заболевания десен, которую сопровождают кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, признаки воспаления вблизи зуба, выступающее небольшой капсулой. Чрезвычайно важно выявить гингивит своевременно и принять меры до его прогрессирования. Несвоевременное лечение может привести к пародонтиту – серьезной и необратимой стадии заболевания десен, являющейся основной причиной выпадения зубов у взрослого контингента [4].

Пародонтит является более запущенной формой гингивита. На этом этапе появляются гнойные выделения, портятся корневые каналы, а также атрофируется костная ткань. Если вовремя не начать лечение, это может спровоцировать выпадение зубов или появление более серьезных заболеваний полости рта [4].

Пародонтоз является более опасным, поскольку протекает почти бессимптомно. В процессе развития нет болевых ощущений или зубного камня, однако через некоторое время он может перейти в пародонтит. Чаще встречается у пожилых людей, поэтому очень важно регулярно посещать стоматолога. Схематически данные заболевания представлены на рис. 1.1

Полость рта во многом подвергается воздействию ряда потенциальных микробных агентов, в первую очередь из-за своих основных функций: питания и коммуникации. Помимо этих факторов, некоторые виды лечения, применяемые к зубам, могут способствовать отложению зубного налета, связанного с дополнительной прочностью зубов, например, ортодонтия. Чаще всего это заболевание связывают с несоблюдением гигиены полости рта, ослабленным иммунитетом, недостаточно эффективным лечением зубов и протезированием. У некоторых пациентов воспаления появляются из-за

проблем с желудочно-кишечным трактом, как реакция на определенные лекарственные средства или гормональные сбои [5].



Рис. 1.1 Здоровая десна, гингивит, пародонтит

Официальный сайт Центр громадського здоров'я МОЗ України содержит информацию про актуальность стоматологических заболеваний среди населения Украины, их распространенность, факторы риска и необходимость профилактических осмотров и других мероприятий. Для повышения уровня просвещенности населения в Украине отмечается ежегодно 9 февраля Всемирный день стоматолога. Факторы риска заболеваний ротовой полости делят на неизменные, к которым относят возраст и наследственность, и переменные, которые в большей степени связаны с образом жизни каждого отдельного человека. К основным факторам риска возникновения заболеваний полости рта относят: нездоровая пища, курение, злоупотребление алкоголем, недостаточная гигиена полости рта [6].

В соответствии с статистическими данными, воспаление десен является вторым по распространенности стоматологическим заболеванием после кариеса. Проблемы с деснами встречаются у 80 % детей и до 100 % взрослых. Причиной является, что пациенты не уделяют вниманию первым, легким признакам воспаления десен и не считают нужным обратить внимание на причину появления и лечение, часто считая, что эта проблема временная. В то

же время, примерно 50 % случаев заболевания десен приводят к потере зубов. Вопрос опасности заболевания находится в компетенции врача, который определит необходимую схему лечения, специалистов-стоматологов. Обычно лечение включает противовоспалительную терапию [7].

Еще одним распространенным видом заболевания полости рта является стоматит. Стоматит это общий термин для воспаленного и болезненного рта, может нарушить способность человека есть, говорить и спать. Стоматит может возникнуть в любой части рта, включая внутреннюю часть щек, десны, язык, губы и небо. Стоматит – это воспаление слизистой оболочки полости рта, может быть локальным и распространенным. Стоматиты разделяют по тяжести: катаральный стоматит; везикулярный стоматит; афтозный стоматит. Основным признаком стоматита является появление небольших язв на внутренней поверхности щек и губ, языка, десен и других участках полости рта. Заболевание может быть как самостоятельным, так и выступающим симптомом одного из патологических процессов. В основе патологического процесса находятся бактерии, вирусы, грибки, возможны и другие факторы, но для развития заболевания нужен провоцирующий фактор, например: несоблюдение гигиены, инфекционное поражение зубов, заболевания органов ЖКТ, повреждение слизистой рта, ослабление иммунной системы, авитаминоз [8-10].

Последние исследования в развитии воспалительных заболеваний ротовой полости рассматривают вопросы взаимодействия микробиоты полости рта и системных заболеваний, плохое здоровье полости рта связано с рядом патологий. Микробиота полости рта играет роль в поддержании общего состояния здоровья, а ее дисбактериоз влияет на хроническое воспаление и патогенез заболеваний десен. Пародонтит связывают с нейрогенеративными и аутоиммунными расстройствами, хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ревматоидным артритом, респираторными заболеваниями и неблагоприятными исходами беременности. Микробиота хозяина может влиять на развитие иммунных

клеток и иммунные реакции, способствовать развитию аллергических реакций, включая астму и аллергию на арахис. И наоборот, есть также доказательства того, что аллергические реакции в кишечнике могут способствовать изменению состава микробиоты полости рта [11-13].

Следует отметить роль микрофлоры полости рта в течении сердечно-сосудистой патологии. В ходе исследований выявлен высокий риск гематогенного распространения основных пародонтопатогенных микроорганизмов к поверхностям клапанов сердца и последующая колонизация. Поэтому пациенты с клапанной патологией сердца нуждаются в рациональном проведении антибиотикотерапии [14].

Как показал ряд исследований, воспалительные заболевания пародонта могут быть взаимосвязаны с общесоматическими патологиями, в том числе печени, почек, кишечника, легких. Проблему усугубляет замедленное длительное течение пародонтита. На ранних стадиях заболевания у пациентов практически нет жалоб и дискомфорта, поэтому проблему не всегда удается выявить вовремя. Большое количество сосудов получает потенциальное «сообщение» от всего, что попадает в полость рта, с системами органов. Если воспаление протекает в полости рта, вся патогенная микрофлора, вызывающая воспаление, разносится по всему организму. И естественно, если у человека есть орган, пораженный тем или иным патогеном, в том числе коронавирусом, эта микрофлора затрудняет течение этой болезни [15].

Например, к вопросу о распространенности пародонта, был представлен отчет США, который содержит следующую информацию [16,17]:

- более 45 % в возрасте 30 лет и старше имеют пародонт;
- заболевания пародонта увеличиваются с возрастом, в возрасте 65 лет и старше заболевание более чем у 70 %;
- чаще встречается у мужчин, чем у женщин всех слоев общества.

ВОЗ обращает внимание на проблему стоматологических заболеваний, поскольку сегодня, по мере усиления урбанизации и изменения условий жизни распространенность основных болезней полости рта в мире продолжает расти.

Это связывают с недостаточным поступлением фтора в организм, распространением дешевых продуктов питания с высоким содержанием сахаров и ограниченной доступностью первичной стоматологической помощи на местах. Продвижение на рынке продуктов питания и напитков с высоким содержанием сахара, табачных изделий и алкоголя ведет к росту потребления продукции, способствующей развитию патологий полости рта и других НИЗ [18].

И также существует еще одна мировая проблема, это доступность услуг по охране здоровья полости рта. В большинстве стран неравномерное распределение стоматологического персонала и несоответствие численности специализированных медицинских учреждений потребностям населения ограничивает доступ к первичным услугам по охране здоровья полости рта. Seriously препятствовать получению стоматологической помощи может необходимость ее оплаты из собственных средств. Оплата необходимой стоматологической помощи входит в число ведущих причин катастрофических расходов на медицинскую помощь; повышая риск обнищания и утраты экономического благополучия [19].

1.2 Анализ фармацевтического рынка Украины стоматологических лекарственных препаратов

Стоматологические лекарственные средства составляют отдельную группу в АТХ классификации, которая находится в составе средств, влияющих на пищеварительную систему и метаболизм [20]. Препараты для стоматологии подразделяются на А01А В противомикробные и антисептические препараты для местного применения в стоматологии и А01А D другие средства для местного применения в стоматологии. В общем количестве, по данным «Державного реєстру лікарських засобів України» [21], всего зарегистрировано в 1 квартале 2023 года 88 лекарственных средств для применения в стоматологии и группы А01А В и А01А D в количественном

выражении составляют 20 и 68 позиций соответственно. Анализ ассортимента в зависимости от страны производителя представлен на рис. 1.2.

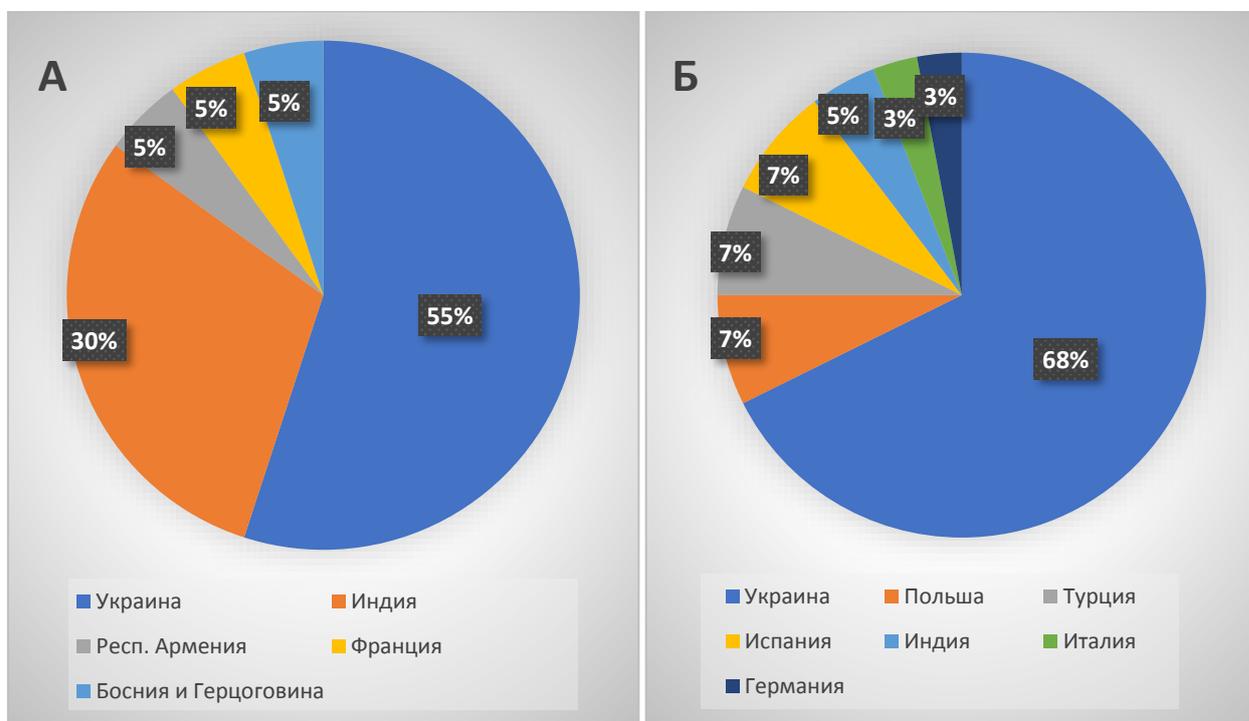


Рис. 1.2 Анализ стран, представляющих лекарственные средства группы стоматологические препараты: А – А01А В; Б – А01А D.

В соответствии с полученными данными, фармацевтический рынок представлен в большем количестве продукцией украинских производителей в обеих группах, что составляет 55 и 68 % соответственно. Также было отмечено, что в количество препаратов украинских производителей входит не только ЛС на основе синтетических субстанций, но и их комбинации с природными БАВ, фитопрепараты и лекарственное растительное сырье.

Проведенный анализ лекарственных форм группы стоматологических лекарственных средств показан на рис. 1.3.

Анализ лекарственных форм показал, что в группе А01А В гель наиболее часто встречающаяся ЛФ, в группе А01А D – спрей, ЛРС, раствор д/рот. полости. Следует уточнить, что раствор для ротовой полости включил в

себя несколько наименований, которые в реестре значатся, как раствор, раствор для ротовой полости, раствор зубной, жидкость.

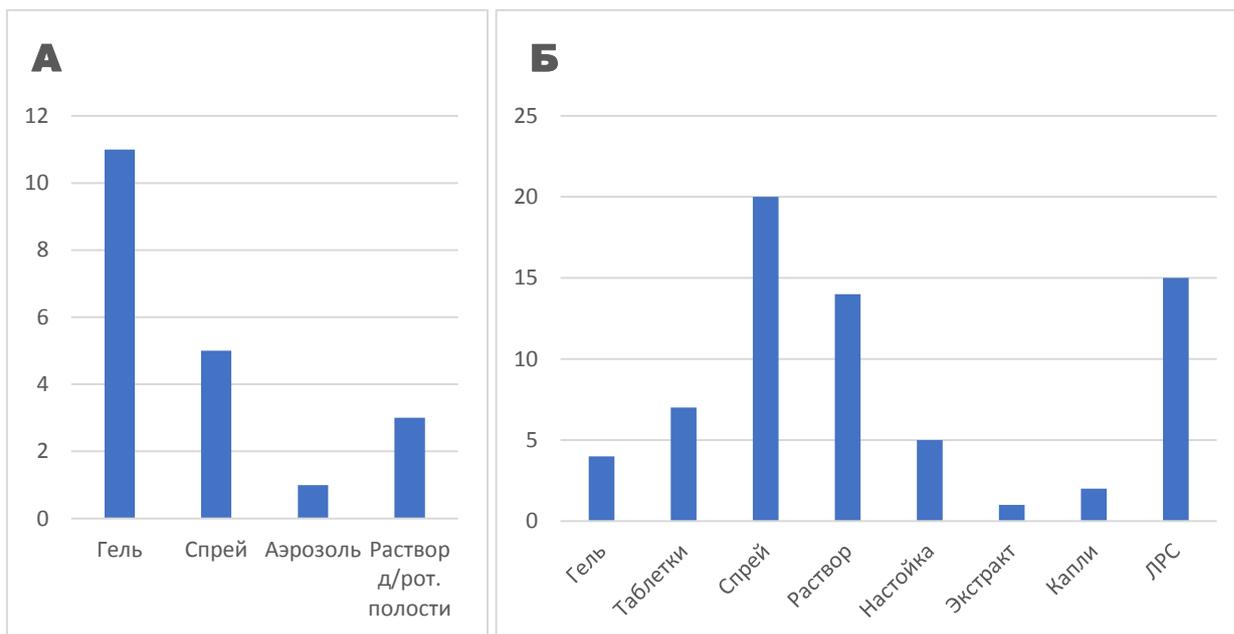


Рис. 1.3 Анализ лекарственных форм лекарственных средств для стоматологии: А – А01А В; Б – А01А D

Следующим этапом анализа ЛП для применения в стоматологии стало изучение составов действующих веществ в зависимости от лекарственной формы и производителей. Было установлено, что группа А01А В с преобладающим количеством ЛФ гель не содержит лекарственных средств с растительными компонентами, за исключением препаратов прополиса, которые относятся к «А01А В11 Различные препараты». Эти препараты представлены тремя украинскими производителями в виде аэрозоля и спрея. Препараты в лекарственной форме «гель зубной» представлены 6 производителями, и все в комбинации действующих веществ метронидазола бензоат с хлоргексидина глюконатом, отличаются изменением пропорций АФИ и, в некоторых случаях, вкусовыми добавками. Оставшиеся 5 препаратов это раствор для ротовой полости, монокомпонентного состава (гекситидин, клотримазол) и в форме спрея, АФИ – гекситидин.

Таким образом выделены все АФИ данной группы: метронидазола бензоат с хлоргексидина глюконатом в комбинации, препараты прополиса, гекситин, клотримазол.

Анализ стоматологических препаратов «А01А D другие средства для местного применения в стоматологии» показал следующее, что можно выразить тезисно:

- 33 позиции это монопрепараты с бензидамин гидрохлорид и 1 в комбинации с хлоргексидин биглюконат, в составе лекарственных форм раствор для ротовой полости, спрей для ротовой полости, таблетки для рассасывания;
- 15 позиций занимает лекарственное растительное сырье: трава зверобоя, лист эвкалипта, кора дуба, лист шалфея, представленных украинскими производителями Лектравы, Лубныфарм, Виола, Тернофарм;
- 5 позиций в форме настойки: 1 комбинированный состав и 4 моносостав, но все на основе листа эвкалипта от различных производителей;
- 4 позиции гель зубной: 3 выполнены в комбинации лидокаина гидрохлорид с БАВ ромашки аптечной, введенной в состав виде настойки или экстракта и 1 – холина салицилат в комбинации с цеталкония хлорид;
- 3 позиции составляют зубные капли, из них, 2 зарегистрированы, как капли и 1 – раствор зубной, в состав входит: масло мяты перечной, камфора рецемическая и настойка валерианы;
- 2 позиции (жидкий экстракт и жидкость) одинакового растительного состава на основе цветов ромашки, цветы календулы и травы тысячелистника;
- 2 позиции раствор с использованием настойки перца стручкового;
- 2 позиции раствора для ротовой полости на основе экстракта, полученного из цветков ромашки, коры дуб, листья шалфея, травы арники, корневища аира, травы мяты перечной, травы тимьяна и один из составов содержит дополнительно содержит анестезин;

- 1 позиция капли на основе комбинации хлоралгидрата с камфорой рецемической.

Дополнительно, можно выделить, что ЛРС в качестве лекарственного средства присутствует только украинских производителей, фитопрепараты на основе только природных компонентов представлены исключительно украинскими производителями, используются составы с комбинацией природных и синтетических компонентов.

Проведенные анализ показывает возможности в разработке составов стоматологических лекарственных препаратов. Дополнительный обзор литературных научных источников в отношении перспективности применения БАВ лекарственных растений показывает интерес исследователей, как украинских, так и из других стран к поиску новых источников сырья для фитопрепаратов в стоматологии и подтверждение безопасности и эффективности уже существующих. Сегодня фитотерапия является потенциально эффективным конкурентом синтетических и полусинтетических субстанций для лекарственных средств и может быть применена в качестве дополнения к процедурам комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта и гигиены полости рта профессиональной направленности [22-24].

С точки зрения доказательной медицины, лекарственное растительное сырье не может быть лекарственным средством, поскольку, как отмечается в ряде публикаций, недостаточно изучено и требует понимания более глубоких механизмов действия и компонентов, которые за это фармакологическое действие отвечают. Тем не менее, фитотерапевтические направления получают дальнейшее развитие в виде клиникалабораторных исследований в соответствии с принципами доказательной медицины, а современные достижения в различных областях науки позволяют, на необходимом уровне проводить изучение фармакологических свойств лекарственных растений с целью создания новых фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта [25-27].

Лечение стоматологических заболеваний проходит с использованием комплекса препаратов, а как известно, в случае одновременного применения двух и более препаратов возможно взаимодействие лекарств, соответственно увеличение количества медикаментов в период лечения повышает риск возникновения реакций между ними. По оценкам исследователей этот риск может составлять от 5 до 50 %. Одним из способов избежать полипрагмазии является назначение комплексных препаратов. Это касается как традиционных, так и фитотерапевтических средств, что побуждает проводить поиск новых, более эффективных лекарственных средств на основе природных компонентов растений [28, 29].

Важным шагом в развитии украинского фармацевтического рынка есть разработка оригинальных и замещение имеющихся зарубежных лекарственных препаратов, что можно увидеть на примере проведенного анализа. Следует отметить, что существующие фитосредства, которые нашли применение в стоматологической практике, имеют постоянно обновляющуюся информацию об их изучении, которая отражается исследователями в профессиональных изданиях. Кроме представленных в анализе лекарственных растений, при заболеваниях ротовой полости, также могут быть использованы следующие виды ЛРС: ольхи кора, березы почки, имбиря корни, аира корневища, ламинарии листья, алтея корень, чистотела трава, фиалки трава, льна семена, календулы цветы, крапивы листья и др. [30].

Проведенный анализ литературных источников и состояния фармацевтического рынка Украины позволяет сделать вывод, что накопленные экспериментальные и клинические данные о лечебных свойствах растений показывают перспективность их использования в комплексном лечении воспалительных заболеваний ротовой полости. Тема разработки новой лекарственной формы для фитопрепарата, который зарегистрирован и используется в стоматологической практике, является актуальной.

РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Выбор общей методологии исследования

Доставка лекарственных средств пероральным путем остается наиболее выгодным по сравнению с другими путями введения лекарственных средств. Однако традиционные составы в виде настоек имеют некоторый ряд ограничений, например, такие как приготовить раствор для полоскания ротовой полости, использовать данный метод лечения вне дома, ограничения из-за применения этанола в производстве настоек и экстрактов, что влечет дополнительные ограничения для некоторых групп пациентов. Все эти возникающие проблемы побуждают различные фармацевтические отрасли производить и разрабатывать новые твердые пероральные лекарственные формы. Также, как и обычные таблетки, они могут состоять из одного или более действующих компонентов, могут включать комбинации синтетических веществ и природных БАВ или их самостоятельного применения.

Таблетки для рассасывания обеспечивают различные преимущества с точки зрения соблюдения пациентом режима лечения, быстрого начала действия, длительного времени удерживания, повышения биодоступности, простоты производства, локализованного действия, контролируемого эффекта, возможно уменьшение частоты дозирования. Они также могут включать препараты, принадлежащие к разным терапевтическим группам и различного происхождения, для лечения различных заболеваний, связанных с полостью рта, в том числе и характеризующихся местными воспалительными процессами, например, такие как гингивит, пародонтит, появление язв во рту, стоматит.

Данный вид таблеток может быть получен с использованием широкодоступного фармацевтического сырья и использования технологии изготовления обычных таблеток. Такой подход позволит устранить нежелательные моменты со стороны использования лекарственной формы в виде настойки.

2.2 Объекты исследования

Основные действующие компоненты.

В работе использованы сухие экстракты трех компонентов растительного происхождения: цветы ромашки, цветы календулы и тысячелистника трава. Данный состав соответствует препарату Ротокан. Все сырье относится к фармакопейному и содержит соответствующие ссылки на ДФУ. Обладает многолетним опытом применения и достаточной доказательной базой, хорошо изучено и содержит безопасный для использования состав биологически активных веществ.

Ромашки цветы. ГФУ 2.0 Т.3. С. 445

Ромашка лекарственная – *Chamomilla recutita*. Цветы ромашки аптечной – хорошо известный вид ЛРС, полученного из семейства сложноцветных. В настоящее время это очень любимое и широко используемое лекарственное растение в народной и традиционной медицине. Его мультитерапевтическая, косметическая и питательная ценность была установлена за годы традиционного и научного использования и исследований.

Растение однолетнее травянистое. Стебель прямой, цилиндрический, голый, разветвленный, высотой 15-50 см. Листья очередные, голые, сидячие, дважды или трижды перисторассеченные на тонкие, узкие, нитевидные сегменты. Цветки мелкие, собраны на концах стебля в полушаровидные или конические корзины; цветоложе удлинненно-коническое, голое, полое; краевые цветки пестичные, язычковые, белые, срединные – двуполые, трубчатые, желтые, сверху пятилопастные; обертка черепицеобразная, многорядная. Плод – семянка. Общий вид растения представлен на рис. 2.1.

Биологическое действие и применение. Препараты ромашки лекарственной увеличивают секреторную деятельность пищеварительных желез, стимулируют желчевыделения и возбуждают аппетит, устраняют спазмы органов брюшной полости, оказывают болеутоляющее, противовоспалительное, противоаллергическое, антимикробное действие.



Рис. 2.1 Ромашка лекарственная – *Chamomilla recutita* (L.).

При наружном применении препараты ромашки оказывают противовоспалительное, обезболивающее, эпителизирующее, антимикробное и антимикотическое действие. Настой цветков ромашки употребляют для полоскания при воспалении слизистых ротовой полости, для омовения гнойных ран, язв, геморроидальных узлов, спринцевание при кольпите, эндоцервиците и др. Из цветков ромашки изготавливают препараты ромазулан, ротокин, алором, гербогастрин, фитон, комистад-гель, растролит, цветки входят в состав сборов арфазетин, элекасол, противогеморроидальный. Ромашку без язычковой используют только снаружи так же, как аптечную. В народной медицине от простуды (противовоспалительное и потогонное действие), при нарушении менструального цикла, как эффективное средство при гельминтозах у детей.

Календулы цветы. ГФУ 2.0 Т.3. С. 398.

Растение однолетнее травянистое со своеобразным запахом. Стебель прямостоячее, разветвленное. 30-60 см высотой, опушенное короткими железистыми волосками. Листья очередные; нижние – удлинено-обратнояйцевидные, черешковые, верхние – ланцетовидные, сидячие. Цветки собраны в верхушечные корзинки диаметром до 5 см. Обертка серовато-зеленая, одно-, двухслойная; листочки линейные, заостренные, густоопушенные. Цветоложе слегка выпуклое, голое. Краевые цветки язычковые, пестичные, длиной 15-28, шириной 3-5 мм, с изогнутой короткой опушенной трубкой, трезубчатым отгибом, вдвое превышающим обертку, и четырьмя-пятью жилками. Цветки расположены в две-три строчки у немахровых и в 10-15 строк у махровых форм. Пестик с изогнутой нижней одногнездой завязью, тонким столбиком и двухлопастной рыльцем. Срединные цветки трубчатые с пятизубчатым венчиком. Цвет краевых цветков красновато-оранжевый, оранжевый, ярко- или бледно-желтый; срединных – оранжевый, желтовато-коричневый или желтый. Плод – семянки разной формы. Общий вид цветов календулы представлен на рис. 2.2.



Рис. 2.2 Календула лекарственная – *Calendula officinalis* L.

Применяется как противовоспалительное и спазмолитическое средство. Способствует снижению концентрации холестерина в крови. Флавоноиды календулы в эксперименте обнаружили противовоспалительную и желчегонную активность.

Тысячелистника трава. ГФУ 2.0 Т.3. С. 296

Растение многолетнее травянистое, рассеянно-опушенное, стебель прямостоячий, высотой до 100 см, вверху разветвленный, у основания одревесневший. Листья ланцетные, дваждыперисторассеченные, с многочисленными узкими, заостренными сегментами.

Цветки собраны в корзины, образующие щитовидное соцветие; краевые цветки язычковые, пестичные, белые или розоватые; срединные – трубчатые, двуполые. Плод – семянка. Растение имеет своеобразный ароматный запах. Общий вид растения представлен на рис. 2.3.



Рис. 2.3 Тысячелистник обыкновенный – *Achillea millefolium* L.

Галеновые препараты оказывают эффективное кровоостанавливающее действие и используются при легочных, кишечных, геморроидальных и

носовых кровотечений. Они усиливают секреторную активность желудка, расширяют желчные протоки и увеличивают желчевыделение в двенадцатиперстную кишку, повышают диурез, устраняют спастическую боль в кишечнике. Тысячелистник обыкновенный входит в состав слабительных, аппетитных, желудочных, гипотензивных сборов, препарата ротокан, вундехил. В гомеопатии используется свежее цветущее растение при венозных и артериальных кровотечениях из носа, горла, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки, при внутренних кровотечениях после операций, кровотечениях из ран и после родов.

Лекарственный препарат в виде жидкого экстракта на основе перечисленных растений проявляет следующие фармакологические действия: противомикробное, спазмолитическое, снижает проницаемость капилляров, противовоспалительное, улучшает трофические процессы, гемостатическое: останавливает кровотечение и обеззараживает ткани, ранозаживляющее, обезболивающее, антиоксидантное. В стоматологической практике, данный состав применяют при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки ротовой полости (афтозный и другие стоматиты, язвенно-некротический гингивостоматит).

Вспомогательные вещества.

Изомальт. Изомальт представляет собой сахарный спирт (полиол), состоящий из смеси 6-О- α -D-глюкопиранозил-D-сорбита и 1-О- α -D-глюкопиранозил-D-маннита, которые одновременно получают гидрированием изомальтулозы.

Изомальт был открыт в 1950-х годах и стал заменителем сахара номер один. Известно, что он естественным образом встречается в меде и сахарном тростнике, однако коммерчески получают из в основном из сахарной свеклы. Изомальт более стабильный как химически, так и ферментативно, чем сахароза, что является причиной его многих преимуществ для здоровья, например, низкое влияние или отсутствие влияния на уровень глюкозы в крови, отсутствие кариеса и низкое содержание калорий.

Описание: белый или почти белый порошок, гранулированного или кристаллического вещества, без запаха, негигроскопичен, вкус очень похож на сахар, но характеризуется как мягкая сладость, что составляет примерно 50-60 % от сладости сахарозы.

Микрокристаллическая целлюлоза – очищенная, частично деполимеризованная целлюлоза представляет собой белый, без вкуса и запаха кристаллический порошок, состоящий из пористых частиц. Коммерческая микрокристаллическая целлюлоза отличается по размеру частиц и содержанию влаги, что обуславливает ее свойства и применение. Например, на основе торговой марки Vivapur:

- VIVAPUR® 105 марка со сверхтонкой степенью измельчения, создает приятное ощущение во рту, умеренно маскирует горькие вкусы;
- VIVAPUR® 101 стандартная марка МКЦ, хорошо подходит для влажной грануляции, имеет хорошую прессуемость;
- VIVAPUR® 103 аналог марки МКЦ 101, отличается очень низким содержанием влаги (<1,5%) для применения с активными компонентами, чувствительными к воздействию влаги;
- VIVAPUR® 301 аналог марки МКЦ 101, с увеличенной насыпной плотностью и улучшенной сыпучестью;
- VIVAPUR® 102 стандартная марка МКЦ со средним размером частиц, подходит для большинства активных компонентов, рекомендуется для прямого прессования, обладает хорошей сыпучестью и высокой прессуемостью;
- VIVAPUR® 112 аналог марки МКЦ 102, с очень низким содержанием влаги (<1,5%) для применения с активными компонентами, чувствительными к воздействию влаги.
- VIVAPUR® 302 аналог марки МКЦ 102, с увеличенной насыпной плотностью и улучшенной сыпучестью, хорошо подходит для высокоскоростного таблетирования и для работы с активными компонентами с высокой насыпной плотностью;

VIVAPUR® 102SCG крупнозернистая, МКЦ для прямого прессования

Микрокристаллическая целлюлоза обладает следующими свойствами: малорастворима в 5 % растворе натрия гидроксида; практически нерастворима в воде, разбавленных кислотах и в большинстве органических растворителей; содержание влаги, как правило, менее 5 %, однако разные сорта могут содержать разное количество воды и разную дисперсность; гигроскопична.

В фармацевтической промышленности применяют главным образом как разрыхлитель (5-15 %) или связующее/разбавитель (20-90 %) в таблетках и капсулах (20-90 %) при влажной грануляции и прямом прессовании. Микрокристаллическая целлюлоза является скользящим веществом, адгезивным веществом (5-20 %), адсорбентом (20-90 %) и наполнителем.

Аэросил. (кремния диоксид коллоидный), безводный аморфный диоксид кремния, относится к группе синтетических активных высокодисперсных минеральных наполнителей. В фармации используется как вспомогательное вещество, стабилизатор, гелеобразователь, адсорбент, улучшает текучесть таблетированных, мазевых, гелевых и других смесей. Иногда используется как АФИ (обладает бактерицидными свойствами).

Описание – белый, аморфный, непористый, индифферентный порошок содержит 99,3 % SiO_2 ; имеет высокую дисперсность, частицы сферической или почти сферической формы, удельная адсорбционная поверхность – 50-450 $\text{м}^2/\text{г}$; насыпной объем около 50 $\text{мг}/\text{мл}$, плотность (истинная) – 2,36 $\text{г}/\text{см}^3$; рН водной суспензии – 4,0; не растворим в воде, кислотах и разбавленных щелочах. При концентрации А. в воде в количестве 20 % образует крупчатую массу, которая при растирании превращается в гомогенную мазевидную. Существует несколько марок аэросила, которые различаются в основном по величине удельной поверхности, степени гидрофильности или гидрофобности, а также сочетанием с другими веществами-наполнителями.

Кальция стеарат – соединение кальция и твердых органических кислот. Гидратная форма кальция стеарат характеризуется стабильностью, в отличие от безводной формы, которая при влажности воздуха более 50 % абсорбирует

значительное количество влаги и постепенно переходит в тригидрат. Получение безводного формы производят высушиванием при 105 °С. Описание – мелкий порошок светло-белого цвета с характерным вкусом и слабым запахом стеариновой кислоты; насыпная плотность (до усадки) – 0,159 г/см³; насыпная плотность (после усадки) – 0,286 г/см³; плотность (истинная) – 1,092 г/см³; температура самовозгорания - 250 °С; Тпл - 126-130 °С; удельная поверхность – 1,6–14,8 м²/г; практически нерастворим в этаноле (95 %), эфире и воде; умеренно растворяется в подогретых бензене и этаноле (95%). Несовместим с солями феррума, сильными окислителями и растворами сильных кислот и щелочей.

Применяется в составе лекарственных средств, косметических и пищевых продуктов. Входит в состав таблеток и капсул как скользящее вещество в концентрации 0,25–5,0 %. Поскольку он является гидрофобным веществом, он замедляет скорость растворения твердых лекарственных форм, что приводит его к использованию в минимальных концентрациях. Высокое содержание и длительное смешивание способствуют получению гидрофобных частиц порошка, обладающих незначительной способностью к диспергированию, и поэтому этот параметр требует строгого контроля.

В целом является относительно нетоксичным и не раздражающим веществом, однако при применении в большом количестве может оказывать слабительное действие и раздражать слизистые.

Хранение: в плотно закрытых контейнерах, в сухом прохладном месте.

2.3 Методы исследований

Внешний вид объектов исследования проводили по органолептическим показателям: цвет, запах, вкус.

Определение основных показателей качества сухих экстрактов проводили в соответствии к рекомендации общепринятых методик, представленных в ДФУ 2.0. Основное содержание изложено в разделе «Общие монографии» – «Экстракты» – «Сухие экстракты» С. 1015.

Разработку таблеток для рассасывания проводили, руководствуясь требованиями ДФУ 2.0, соответствующими общей статье на лекарственные формы, «Таблетки» С. 1121 и «Оромукозные лекарственные средства». Использовали общие требования, изложенные в статьях, и руководствовались дополнительными, необходимыми для проведения эксперимента.

Потеря в массе при высушивании экстрактов ГФУ 2.0. п. 2.8.17. С. 385.

В эксперименте использованы следующие, рекомендованные ГФУ методики, для контроля показателей качества:

- истираемость таблеток без оболочки ГФУ 2.0. п. 2.9.7. С. 410;
- устойчивость таблеток к раздавливанию ГФУ 2.0. п. 2.9.8. С. 411;
- разделение таблеток ГФУ 2.0. «Таблетки». С. 1122;
- однородность дозированных единиц ГФУ 2.0. п. 2.9.40. С.490;
- однородность содержания действующего вещества в единице лекарственного дозированного средства ГФУ 2.0. п. 2.9.6. С. 410;
- однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства ГФУ 2.0 п. 2.9.5, С. 409;
- тест «Растворение» для твердых дозированных форм ГФУ 2.0. п. 2.9.3. С. 399;
- распадение таблеток и капсул ГФУ 2.0, п. 2.9.1, С. 395;
- микробиологическая чистота нестерильных ЛС и субстанций для фармацевтического применения ГФУ 2.0. п. 5.1.4. С. 775;
- Ситовой анализ ГФУ 2.0. п. 2.9.12. С. 422.
- Насыпная плотность и плотность после усадки порошков ГФУ2.0, п. 2.9.34. С. 473;
- Текучесть порошков ГФУ 2.0. п.2.9.36. С. 477.

РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Характеристика получения таблеток для рассасывания

Экстракты представляют собой концентрированные вытяжки, которые обычно получают из ЛРС и в зависимости от консистенции, обусловленной содержанием влаги, их разделяют на 3 категории:

- жидкие экстракты – без нормирования влаги, но обычно получают их в соотношении 1:1 (ЛРС : экстрагент);
- густые экстракты – содержание влаги не больше 25%;
- сухие экстракты – содержание влаги не больше 5 %.

Экстракты являются официальной лекарственной формой и требования к качеству описаны в ГФУ. Они могут быть получены любым подходящим методом с использованием любого подходящего экстрагента. После получения насыщенного БАВ экстрагента, проводят отстаивание при температуре 8-10 °С на протяжении 48 часов до образования прозрачной жидкости или могут быть использованы спиртоочистка, применение адсорбентов и др. способы освобождения от балластных веществ, фильтрация.

Получение густых экстрактов связано с дополнительным упариванием вытяжки, обычно, в вакуум-выпарной установке при температурах 40-60 °С до остаточного содержания влаги не более 25 %.

Получение сухих экстрактов связано еще с одной дополнительной стадией – сушка, до остаточной влажности не более 5 %, например, с использованием вакуум-вальцовых сушилок, с последующим измельчением полученной массы в шаровой мельнице. Также сухой экстракт может быть получен без промежуточной стадии сгущения, если она не влияет на качество готового продукта.

Таким образом, процесс производства жидких экстрактов включает в себя стадии: подготовка сырья и экстрагента, получение вытяжки, очистка вытяжки, стандартизация, фасовка, упаковка, маркировка.

Жидкие экстракты, которые используются в виде готовой лекарственной формы, обычно получают с использованием этанола подходящей концентрации, что в конечном итоге, является удобным в обеспечении стабильности ЛП на протяжении его хранения и использования. Однако, применение этанолсодержащих препаратов связано с ограничениями для некоторых категорий пациентов (возраст, состояние здоровья, индивидуальная непереносимость). Также применение жидкой ЛФ для полоскания, применения на турундах не всегда позволяют своевременно провести процедуру, что связано с современным ритмом жизни. По этому является актуальным изменение существующих, эффективных, безопасных, хорошо зарекомендовавших себя ЛП в виде разработки на их основе новой лекарственной формы для расширения удобства и возможностей применения.

Обычно жидкие экстракты, могут быть использованы в виде готовой лекарственной формы, густые и сухие экстракты зачастую используются как АФИ в других ЛФ. Но, дополнительные стадии сгущения и/или сушки для удаления влаги связаны с повышенной температурой, которая может оказывать разрушающий эффект на некоторые виды БАВ, что в свою очередь может изменить фармакотерапевтический и токсикологический профиль препарата.

Исходя из возможности максимального сохранения первоначальных свойств препарата было предложено использовать сорбционные свойства фармацевтических материалов для перевода жидкого экстракта в достаточно сыпучую порошковую массу, для чего использовали пористые носители. К их свойствам относятся однородная структура, высокая удельная поверхность, соответствующий размер пор, необходимый для включения лекарств, и выгодные технологические свойства необходимые для получения таблеток, такие как текучесть порошка, способность к спрессовыванию и т. д.

Пористая структура этих материалов позволяет адсорбировать жидкости и высвободить предсказуемым образом. После внедрения жидкого компонента в пористую структуру носителя формируется твердая система со

свойствами, пригодными для дальнейшей технологической переработки. Проникновение жидкости через пористый материал зависит от объемных и молекулярных свойств жидкости, геометрических и поверхностных свойств носителя. Когда лекарственная форма, содержащая пористый материал, вступает в контакт с растворителем (например, слюна, жидкость ЖКТ), активный ингредиент вымывается или растворяется с поверхности. В дальнейшем лекарство диффундирует через поры, заполненные растворяющей средой.

3.2 Экспериментальная разработка состава

Применение препарата на основе смеси жидких экстрактов ромашки, календулы и тысячелистника в соотношении 2:1:1 связано с его разведением перед проведением процедуры или употребления внутрь. Также обзор литературных источников, показал, что препарат сохраняет свои антимикробные свойства при 20 кратном разведении в отношении *S. Aureus*. Разведение проводится 1 чайная ложка на стакан или на 0,5 стакана теплой воды. Таким образом, для проведения экспериментальных исследований использовали 0,25 г жидкого экстракта, из расчета получения 1 таблетки.

В качестве сорбентов были использованы гранулированный коллоидный кремния диоксид Aeroperl 300 и микрокристаллическая целлюлоза марки Vivapur 112, обладающие высокими адсорбционными свойствами.

Определение фармако-технологических характеристик сорбентов и смесей, полученных после адсорбции, проводили в соответствии с стандартными методиками, описанными в ГФУ 2 издания. Все измерения проводили трижды, результаты представляли в виде средних значений \pm стандартные отклонения. Скорость потока порошковой смеси через отверстие (сыпучесть) определяли с помощью тестера сыпучести (Ing. Havelka, Чехия). Значения насыпного объема и объёма после усадки были использованы для определения соответствующей плотности, в последствии выраженные в

значении коэффициента Хауснера. Общая оценка текучести проведена по ГФУ 2.0. Потери при сушке порошковых смесей оценивали с помощью галогенного анализатора влажности НХ204, Mettler Toledo, Швейцария.

Согласно ГФУ 2.0 для испытания на истираемость использовали десять случайно выбранных таблеток, помещенных в пластиковый барабан прибора для испытания на истираемость (Tar 10, Erweka, Германия).

Испытание на дезинтеграцию проводили с шестью случайно выбранными таблетками из каждой партии и прибором для испытания на дезинтеграцию (ZT4, Erweka, Германия).

Проверка фармако-технологических характеристик представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Фармако-технологическая характеристика сорбентов

№	Параметры	Aeroperl 300	Vivapur 112
1	Насыпная плотность до усадки, г/мл	0,247±0,010	0,402±0,011
2	Насыпная плотность после усадки, г/мл	0,293±0,005	0,490±0,004
3	Коэффициент Гауснера	1,19	1,22
4	Угол природного уклона, град °	26±1	33±1
5	Текучесть массы, г/сек	5,9±0,3	5,1±0,4
6	Потеря в массе при высушивании, %	1,9±0,2	1,4±0,1

Исходя из спецификаций на сырье и данные по исследованию сорбционной активности, были приготовлены образцы с использованием лабораторного смесителя. Для этого в смеситель загружали сорбент и при перемешивании, небольшими порциями добавляли жидкий экстракт до

появления капельной влаги. Полученную массу интенсивно перемешивали при нормальных условиях для равномерного распределения влажности не более 5 %. Полученные образцы были протестированы аналогично исходным сорбентам, результаты представлены в таблице 3.2.

Таблиц 3.2

Фармако-технологическая характеристика после адсорбции

№	Параметры	Aeroperl 300	Vivapur 112
1	Насыпная плотность до усадки, г/мл	0,457±0,014	0,418±0,009
2	Насыпная плотность после усадки, г/мл	0,579±0,011	0,509±0,007
3	Коэффициент Гауснера	1,27	1,22
4	Угол природного укоса, град °	28±1	34±1
5	Текучесть массы, г/сек	5,5±0,3	4,8±0,5

Проведенные испытания показывают пригодность выбранных вспомогательных веществ для сорбции жидкого экстракта с сохранением достаточно хороших свойств сыпучести материала.

Высвобождение АФИ из ЛФ является важным вопросом в обеспечении ее биодоступности, что связано непосредственно с растворимостью действующего вещества и составом вспомогательных веществ, которые могут, как проявлять нейтральные свойства и способствовать более быстрому высвобождению или, наоборот, замедлять его. Далее необходимо было исследовать высвобождение жидкого экстракта из материала для чего проводили эксперимент по методике на растворение с использованием в качестве среды для высвобождения воду очищенную, и проверяли количество перешедшего в нее жидкого экстракта уже через 20 мин (время лечебной

процедуры и как среднее предположительное время нахождения таблетки в полости рта до полного распада). Оценку десорбции производили по количеству перешедшей в раствор доминирующей группы биологически активных компонентов экстракта – суммы флавоноидов, в отношении к количеству в готовом экстракте.

В ходе эксперимента было установлено, что в воде, очищенной по истечении времени, обнаруживается 47,2 % и 59,4 % суммы флавоноидов соответственно для коллоидного диоксида кремния и микрокристаллической целлюлозы. На данном этапе, было показано, что дальнейшая разработка с выбранными адсорбентами является перспективной, но в работе продолжили использовать сорбент МКЦ ввиду более высокого высвобождения действующего вещества. Кроме того, использование в составе таблеток для рассасывания МКЦ является более обоснованным ввиду нейтральности вкусовых характеристик.

В ходе эксперимента рассчитывали получить таблетки массой 1,0 г. В состав дополнительно вводили лубрикант 1 % от массы и наполнители, в качестве которых использовали лактозу, маннит, изомальт в количестве необходимом сформировать 100 % массы.

Таблеточную массу получали с использованием лабораторного гранулятора, в который загружали МКЦ и постенно при постоянном перемешивании вводили жидкий экстракт. Перемешивание производят до равномерного распределения влаги – 15 мин. Массу подсушивали до содержания влаги не более 5 % и далее добавляли один из наполнителей, проводили перемешивание на протяжении 15 мин., после чего добавляли лубрикант и перемешивали еще 5 мин.

Таблетки диаметром 15 мм получали с использованием лабораторного однопуансонного таблеточного пресса под давлением 120 МПа. Кондиционные таблетки проверяли по показателям качества ГФУ: истираемость не более 1 %, время распада для таблеток предназначенных для местного действия в ротовой полости должно составлять не менее 15 мин.

Эксперименты проводили в 3-х повторениях, результат выражали в среднем значении \pm стандартное отклонение, статистическую обработку проводили с помощью Microsoft Excel.

Результаты эксперимента представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Анализ сыпучести масс для таблетирования

№	Параметры	Изомальт	Лактоза	Ксилит
1	Насыпная плотность до усадки, г/мл	0,79 \pm 0,08	0,69 \pm 0,07	0,68 \pm 0,10
2	Насыпная плотность после усадки, г/мл	0,93 \pm 0,03	0,82 \pm 0,03	0,85 \pm 0,04
3	Коэффициент Гауснера	1,18	1,19	1,25
4	Угол природного укуса, град	31 \pm 1	30 \pm 1	39 \pm 1
5	Текучесть массы, г/сек	6,8 \pm 0,4	4,7 \pm 0,7	2,9 \pm 0,4

Анализ сыпучести показал достаточно хорошую способность к текучести порошковой массы всех модельных составов, что является необходимым для равномерного заполнения матрицы при таблетировании. Результат проверки полученных масс модельных составов на основе наполнителей для таблетирования показал пригодность их использования. Далее проводили таблетирование и анализ кондиционных таблеток, что представлено в табл. 3.4.

В ходе эксперимента было установлено, что требования на соответствие ГФУ 2.0 не выдержал состав с ксилитом, где был превышен уровень потери в массе при тесте на истирание, распадаемость не обеспечивает нахождение в месте растворения более 15 мин. и, также, эти таблетки имеют самый низкий, граничный уровень стойкости к раздавливанию. Таблетки полученные на

основе лактозы выдержали испытания фармакопеи, но имеют минимально установленный показатель к времени распадаемости на уровне 17 минут. На наш взгляд, более качественными характеристиками обладает модельный состав с изомальтом, который обеспечивает более длительное (в пределах нормы) нахождение лекарственной формы в месте применения, что характеризуется распадаемостью около 23 мин.

Таблица 3.4

Свойства таблеток модельных составов

№	Вид наполнителя в модельном составе	Стойкость к раздавливанию	Распадаемость	Истирание
Единицы измерения		Н	мин	%
Критерий приемлемости		> 50	> 15	< 1
1	Изомальт	169±4	23,4±0,4	99,9±0,1
2	Лактоза	100±5	16,6±0,2	99,6±0,1
3	Ксилит	58±3	7,0±0,1	97,5±0,2

Для определения вкусо-ароматических характеристик модельного состава был использован профильный метод органолептической оценки. Использовали 5-балльную шкалу: 0 – признак отсутствует; 1 – только узнаваемый или ощущаемый; 2 – слабая интенсивность; 3 – умеренная интенсивность; 4 – сильная; 5 – очень сильная интенсивность. Респондентам предлагали указать оценку от 0 до 5 для каждого состава по общей характеристике вкус, запах и оценить общее сочетание органолептических свойств по предложенным составам.

Следующим этапом необходимо было скорректировать органолептические свойства, поскольку в эксперименте с применением таблеток с адсорбированным экстрактом и без него было показано снижение вкусовых характеристик. Запах характеризуется как специфический, вкус сохраняется горький, несмотря на присутствие сахарозаменителя изомальт. В дальнейшем эксперименте использовали корригенты вкуса и запаха в комбинации в различных соотношениях, что показано в модельных составах и представлено в таблице 3.5.

Оценка полученных показателей была усреднена в количестве респондентов. Анализ результатов, по оценке респондентов представлен на рис. 3.1.

Таблица 3.5

Состав модельных смесей корригентов для таблеток

Компонент	№ состава					
	1	2	3	4	5	6
Сахарин	0,010	0,015	0,020	-	-	-
Аспартам	-	-	-	0,010	0,015	0,020
Кислота лимонная	0,008	0,014	0,02	0,008	0,014	0,02
Ароматизатор «Апельсин»	0,25	0,5	0,75	-	-	-
Ароматизатор «Киви»	-	-	-	0,25	0,5	0,75

Оценка вкусо-ароматических свойств показала большее предпочтение к более «содержательным» составам, но максимальную оценку получил состав №5 в небольшом преимуществе от состава №6. Также было отмечено, что большее предпочтение отдали ароматизатору «киви» и комбинации вкусовых добавок аспартам с лимонной кислотой.

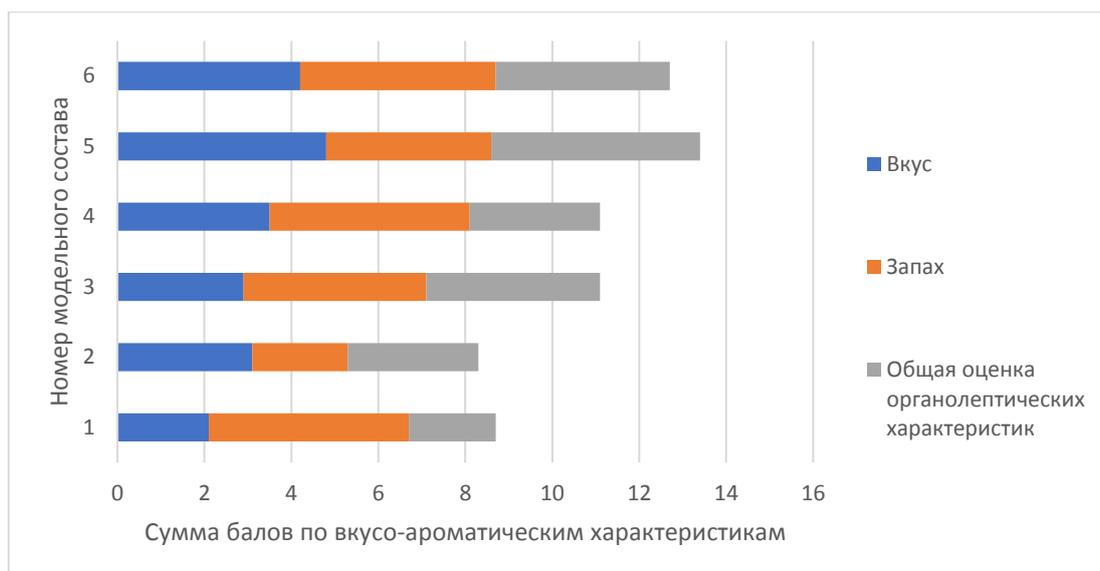


Рис. 3.1 Оценка вкусо-ароматических характеристик

На основе проведенных экспериментальных данных предложен состав таблеток местного действия для рассасывания с использованием жидкого экстракта на основе ЛРС. Состав включает АФИ, адсорбент, наполнитель, вещества для коррекции вкуса, запаха и скользящее вещество. В массовом и процентном соотношении для получения одной таблетки компоненты представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Состав препарата на основе жидкого экстракта

Компонент рецептуры	Масса, г	Процентное соотношение, %
Жидкий экстракт на основе экстрактов ромашки, календулы и тысячелистника в соотношении 2:1:1	0,250 (0,025)	2,5
МКЦ 112	0,160	16
Изомальт	0,771	77,1
Аспартам	0,015	1,5
Кислота лимонная	0,014	1,4
Ароматизатор «Киви»	0,005	0,5
Кальция стеарат	0,01	1,0
Всего:	1,0	100,0

Описание таблеток: светло-коричневые таблетки с слабозаметными коричневыми вкраплениями, имеют легкий свежий запах и умеренно сладкий вкус с легкой кислинкой, круглой формы, плоской поверхностью, с риской и фаской, поверхность гладкая, диаметр – 15,0 мм, высоту $6,0\pm 0,1$ мм. Общая масса таблетки $1,0\pm 0,05$ г. Проверка основных показателей качества таблеток показала соответствие требованиям ГФУ 2.0.

3.3 Краткая технология производства в заводских условиях

Каждый технологический процесс невозможен без правильной установленной последовательности операций, порядка и точности действий для воспроизводимости результата. Одним из требований к организации помещений в соответствии к надлежащей производственной практике является очередность расположения помещений в последовательности технологических процессов. Такой подход обеспечивает рациональное распределение и направление бизнес-потоков, которые выражаются в условиях производственных помещений как человеческий и материальный. Одним из требований к технологическому процессу является его схематическая визуализация, которую принято выражать в виде блок-схемы с указанием материалов, последовательности стадий, используемого оборудования и точек контроля в процессе производства.

Таким образом, на основе полученных данных предложена технологическая блок-схема производства таблеток для местного действия с жидким экстрактом на основе цветов ромашки, цветов календулы и травы тысячелистника в соотношении 2:1:1. Предложенная схема имеет три технологических стадии и блок упаковки, что представлено на рис. 3.2.

Процесс производства таблеток начинается с подготовки технологического воздуха, подготовка дезинфицирующих растворов для санитарной обработки, подготовка производственных помещений и оборудования, подготовка персонала и его технологической одежды к работе.

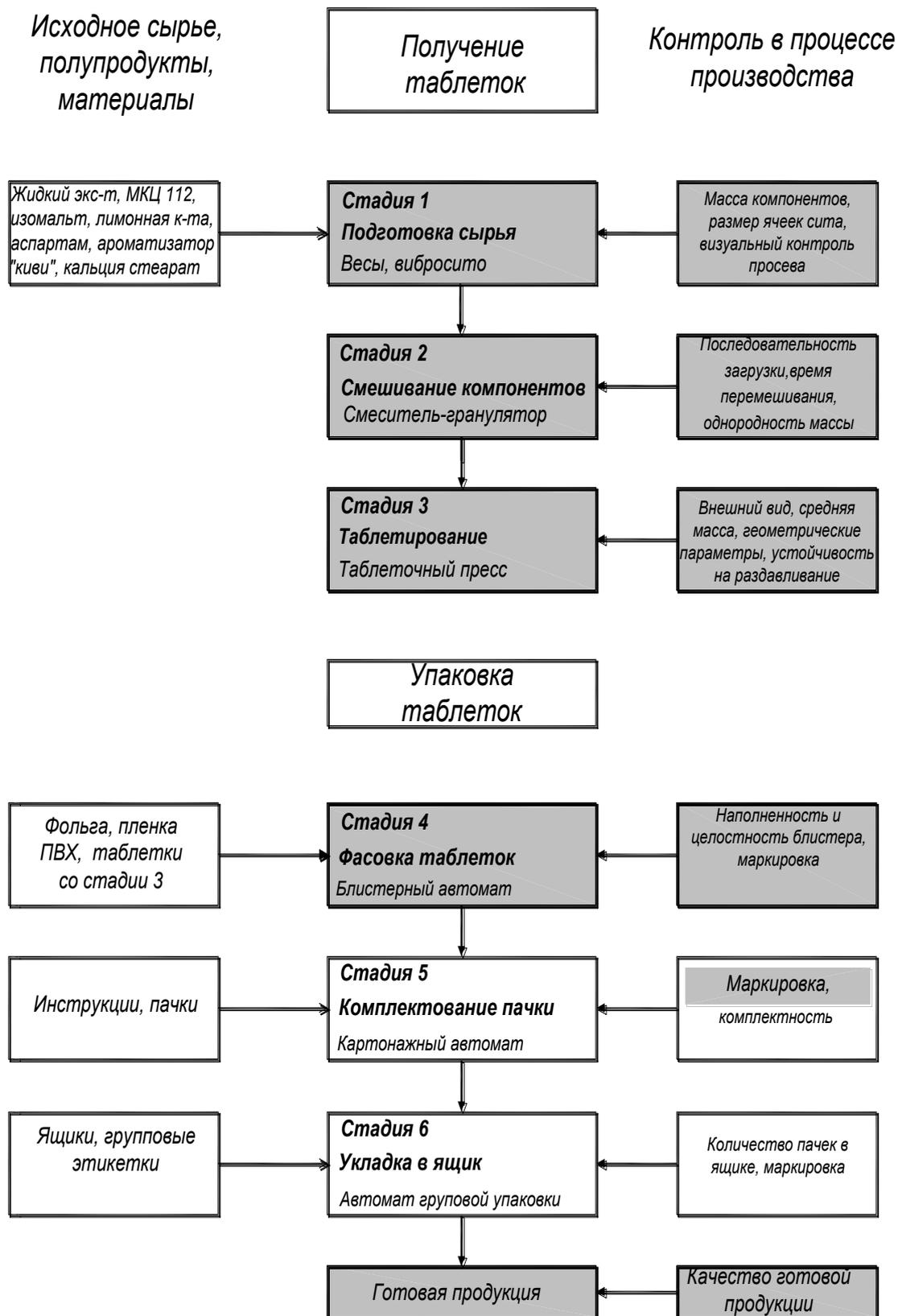


Рис. 3.2 Блок-схема производства таблеток на основе жидкого экстракта

Далее необходимо провести прием сырья и материалов в цех в количестве, необходимом для изготовления утвержденного объема серии препарата. Если объем серии отличается от утвержденного, технолог должен произвести перерасчет количества сырья и материалов по нормам затрат и внести соответствующие записи в протокол производства серии.

Проверить наличие сырья и материалах разрешительный талон от ОКК о разрешении к использованию, что должно быть отдельно для каждого наименования сырья и материала.

Стадия 1. Подготовка сырья. Взвесить необходимое количество АФИ и вспомогательных веществ в отдельные промежуточные емкости с использованием весов необходимой весовой характеристики. Провести просеивание компонентов на вибросите с использованием сетки с необходимым диаметром отверстий. Персоналу, задействованному в подготовке сырья, закончить процедуру закрытием промежуточных емкостей с просеянным сырьем, нанести маркировку на идентификационные этикетки. Передать на стадию смешивание компонентов. В случае обнаружения несоответствий заполнить протокол «Анализ несоответствия в процессе производства», который приложить к протоколу производства серии.

Стадия 2. Смешивание компонентов. Загрузить в смеситель-гранулятор МКЦ 112 и при постоянном перемешивании ввести жидкий экстракт. Перемешивание продолжать на протяжении 15 минут для равномерного распределения влаги. Добавить в смеситель изомальт и провести перемешивание на протяжении 5 минут. Загрузить в смеситель аспартам, лимонную кислоту и ароматизатор, провести перемешивание в течении 5 минут. Последним в состав массы для таблетирования вводим кальция стеарат и проводим перемешивание 5 минут. По завершению перемешивания выгрузить массу для таблетирования в оттарированную промежуточную емкость. Произвести взвешивание массы для таблетирования. Ответственному лицу закрыть емкости с подготовленной к таблетированию смесью, нанести маркировку на тару и передать на следующую стадию.

Стадия 3. Таблетирование. Оператору таблеточного пресса произвести установку пресс-инструмента. Произвести операции по подключению промежуточной емкости с массой для таблетирования в заданное положение для подачи массы в таблеточный пресс. Произвести пробное таблетирование с измерением массы и геометрических характеристик каждой таблетки, полученной из каждой отдельной таблеточной матрицы. При положительном результате проверки перевести таблеточный пресс в рабочий режим и начать таблетирование. В соответствии с регламентом, через установленные промежутки времени, проводить проверку качества таблеток.

Во время таблетирования происходит обеспыливание капсул с помощью обеспыливателя и проверка на включение металлических частиц с помощью детектора. Таблетки, в состав которых попали металлические частицы, улавливаются металлодетектором и собираются в отдельную емкость.

Кондиционные таблетки самотеком выгружаются в промежуточные емкости, заранее отгариованные. Произвести взвешивание. Закрывать и промаркировать емкости. Отправить на карантинное хранение до разрешения на проведение операций по фасовке и упаковке.

Стадия 4-6. Фасовка и упаковка может быть проведена на линии обеспечивающей последовательный режим фасовки таблеток в блистер, укладки блистера и инструкции по медицинскому применению в пачку, укладка пачек в транспортную тару (ящики). Оператору(ам) по упаковке производить настройку оборудования для равномерного потока продукции, проводить выборочный контроль на стадиях упаковки в соответствии и инструкцией по упаковке. В процессе вести постоянный визуальный контроль качества, который может включать: внешний вид блистера, количество таблеток в блистере, качество маркировки, качество склеивания, количество блистеров в пачке, наличие инструкции по медицинскому применению, количество пачек в ящике, наличие талона упаковщика, наполненность ящика, наличие и маркировка групповой этикетки.

Выводы к разделу 3

1. Обоснована цель и возможный путь перевода жидкого экстракта в сыпучую массу для возможности использования ее в технологическом процессе по получению таблеток для рассасывания, что обеспечит местное действие при воспалительных заболеваниях парадонта, методом прямого прессования;

2. Выбраны два наиболее подходящих сорбента (органической и неорганической природы), проведена адсорбция, изучены фармако-технологические показатели полученных масс, что было оценено как хорошая сыпучесть массы для таблетирования;

3. Предложены модельные составы на основе различных наполнителей с, изучены свойства таблеточной массы на их основе и полученных таблеток, что дало возможность выбрать оптимальный наполнитель, лучшими показателями обладали таблетки с изомальтом;

4. Проведено изучение вкусо-ароматических характеристик, что дало возможность, по мнению респондентов, улучшить потребительские качества;

5. Предложен оптимальный состав таблеток местного действия для применения при воспалительных процессах в ротовой полости;

6. Разработана блок-схема технологического процесса и описана краткая технология производства.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен литературный обзор касательно вопросов воспалительных заболеваний ротовой полости, а именно в отношении распространенности в мире, основных заболеваний, сопровождающихся воспалением, проблемы доступности стоматологических услуг;

2. Анализ фармацевтического рынка Украины препаратов группы «A01AD другие средства для местного применения в стоматологии» показал ограниченность лекарственных форм АФИ, что дало возможность предложить разработку новой лекарственной формы для зарегистрированного ЛС;

3. Обосновано ход проведения исследования, предложены и описаны жидкий экстракт и перспективные вспомогательные вещества, приведены возможные испытания для экспериментальных исследований;

4. Обосновано выбор сорбентов, проведено адсорбцию и изучены фармако-технологические свойства полученных смесей;

6. Выбор наполнителей позволил предложить модельные составы, изучить свойства таблеточных масс и готовых таблеток на их основе, что дало возможность определить изомальт как оптимальный наполнитель;

7. Проведено корректировку вкуса и запаха таблеток, что дало возможность повысить их потребительские свойства на основании оценки респондентов;

8. Предложено оптимальный состав, основные показатели качества, технология изготовления таблеток для местного действия в ротовой полости с использованием жидкого экстракта на основе биологически активных веществ лекарственного растительного сырья.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Silva L. A. Literature Review of Inflammation and Its Relationship with the Oral Cavity. *Glob J Infect Dis Clin Res.* 2016. Vol. 2(1). P. 001-007.
2. Ткачук Д. В. Якими бувають захворювання зубів? Режим доступу: <https://dentaderm.ua/yakymy-buvayut-zahvoryuvannya-zubiv/>
3. Nasturk, H., Kantarci, A., & Van Dyke, T. E. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Frontiers in immunology.* 2012. 3. 118.
4. Лікування запалення ясен у домашніх умовах народними засобами [Електронний ресурс]. Офіційний сайт ПРАТ «Ліктрави» Режим доступу: <https://liktravy.ua/useful/articles/likuvannya-zapalennya-yasen-u-domashnikh-umovakh-narodnyumu-zasobamy>
5. Eke PI, Lu H, Zhang X, et al. Geospatial distribution of periodontists and US adults with severe periodontitis. *J Am Dent Assoc.* 2019. Vol. 150(2). P. 103–110.
6. Захворювання ротової порожнини: що варто знати і як уберегтися. [Електронний ресурс]. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Режим доступу: <https://phc.org.ua/news/zakhvoryuvannya-rotovoi-porozhnini-scho-varto-znati-i-yak-uberegtisya>
7. Шабріна А. Все про запалення ясен: види захворювань, симптоми, необхідність лікування, наслідки, профілактика. Режим доступу: <https://dante.com.ua/vse-pro-zapalennya-yasen/>
8. Запалення в ротовій порожнині: основні причини. Режим доступу: <https://itmed.org/articles/zapalennya-v-rotoviy-porozhnyni-osnovni-prychyny-/>
9. Broder J. Stomatitis. <https://www.webmd.com/oral-health/guide/stomatitis-causes-treatment>
10. Stomatit [Електронний ресурс]. MSD Manual Режим доступу: <https://www.msmanuals.com/professional/dental-disorders/symptoms-of-dental-and-oral-disorders/stomatitis>

11. Carlos M. Moreno, Ellie Boeree, Claudia M. Tellez Freitas and K. Scott Weber. Immunomodulatory role of oral microbiota in inflammatory diseases and allergic conditions *Allergy. Infections and Microbiome*. 2023. Vol 4. <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1067483>
12. Deo P. N., Deshmukh R. Oral microbiome: unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019. Vol. 23(1). P. 122–8.
13. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020. Vol. 30(6). P. 492–506.
14. Мазур І. П. Інфекційно-запальні процеси в ротовій порожнині: сучасні аспекти фармакологічної терапії та профілактики. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/61385-nfektcjnozapanl-protcesi-vrotovj-porozhnin--suchasn-aspekti-farmakologchno>.
15. Батіг В.М., Кавчук О. М., Кіюн І. Д. Взаємозв'язок захворювань ротової порожнини та COVID-19. Офіційний сайт Буковинського державного медичного університету. Режим доступу: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/vzayemozvyazok-zahvoryuvan-rotovoyi-porozhnyny-ta-covid-19/>.
16. Periodontal Disease Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/cdc-info/index.html>.
17. Eke P, Thornton-Evans G, Wei L, Borgnakke W, Dye B, Genco R. Periodontitis in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014. *J Am Dent Assoc*. 2018. Vol. 149(7). P. 576–586.
18. Oral health [Електронний ресурс]. WHO Режим доступу: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
19. Global oral health status report Towards universal health coverage for oral health by 2030. [Електронний ресурс]. WHO Режим доступу: <https://www.who.int/team/noncommunicable-diseases/global-status-report-on-oral-health-2022>
20. Компендіум – лікарські препарати [Електронний ресурс]: Режим доступу: <https://compendium.com.ua/>

21. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]: Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
22. Shulga L. I. Лікування запалення ясен народними засобами. *Phytopreparations in dentistry: current state and prospects of creation. Klinichna farmatsiya, farmakoterapiya ta medychna standartyzatsiya*. 2011. Vol. 3-4. P. 151-156.
23. Moghadam E. T., Yazdanian M., Tahmasebi E., et al. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: In vitro, in vivo and clinical studies. *J Pharmacol*. 2020. Vol. 15(889):173665.
24. Moro M. G., Silveira Souto M. L., Franco G. C. N., Holzhausen M., Pannuti C. M. Efficacy of local phytotherapy in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A syst. review. *J Periodontal Res*. 2018. Vol. 53(3). P. 288-297.
25. Салюк О. Д., Герасимчук П. Г., Зайцев Л. О. та ін. Фітопрепарати в комплексному лікуванні запальних захворювань парадонту. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Том 6, № 5 (33). С. 38-44.
26. Safiaghdam H, Oveissi V, Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R. Medicinal plants for gingivitis: a review of clinical trials. *Iran J Basic Med Sci*. 2018. Vol. 21(10). P. 978-991.
27. Ryabokon E. N., Steblyanko L. V., Baglyk T. V., Katurova G. F., Kurzanova A. V. Антимікробна активність комплексних препаратів на рослинній основі. Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції «Впровадження наукових досягнень університетських клінік в практику охорони здоров'я». Запоріжжя; 26-27 жовтня 2017. С. 52.
28. Зупанець І. А. Report at a press conference, organized by pharmacy company Bionorika Kiev; 2016 Apr 12.]. 2016. Vol. 3(71). P. 117-120.
29. Камуна Т. Ф., Radzyshevskaya E. B. Experience of usage of herbal preparation Stomatofit in the treatment of inflammatory diseases of the oral mucosa in the practice of a dentist. *Dentaklub*. 2016. Vol. 9. P. 53-56.
30. Шульга Л.І., Ролік С.М., Плис С.В., Поветкін С.О. Деякі аспекти локального застосування рослинних лікарських засобів у терапії

стоматологічних захворювань. Режим доступу: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/11772/1/226-229.pdf>

31. Мікрокристалічна целюлоза. Огляд. [Електронний ресурс]. Promoboz. Режим доступу: https://promoboz.com/wp-content/uploads/2020/03/JRS_PharmOtr0178_WEB.pdf

32. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «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.

33. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для фармац. ВНЗ / НФаУ ; авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін.; за ред. І. М. Перцева. - Х. : Золоті сторінки, 2016. - 599 с

34. Теоретичні основи фармацевтичної технології : навч. посіб. / Є. В. Гладух, І. В. Сайко, О. О. Ляпунова, Д. П. Солдатов. – Харків : НФаУ, 2016. – 203 с.

35. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.

36. Фармацевтична галузь [Електронний ресурс]: Режим доступу - <http://promoboz.com/>

37. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух [та ін.]. – 2-ге вид., випр. та допов. – Харків : НФаУ : Новий Світ–2000, 2018. – 526 с.

38. Технологічне обладнання фармацевтичної та біотехнологічної промисловості [Текст] : підруч. для ВНЗ III-IV рівнів акредитації / М. В. Стасевич [та ін.] ; Нац. ун-т "Львівська політехніка", НФаУ. – Львів : Новий Світ-2000, 2016. – 410 с.

39. Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів: українсько-латинсько-російсько-англійський : навч. посіб. для студентів вищ.

навч. закл. / уклад.: І. М. Перцев [та ін.] ; за ред. проф. В. П. Черних. – Вінниця : Нова Книга, 2014. – 824 с.

40. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». – Київ : МОЗ України, 2020. – 338 с.

41. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра технологий фармацевтических препаратов
Уровень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
Технологий
фармацевтических препаратов

Александр КУХТЕНКО

“16” июня 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Мохамед Амин АДРАУИ

1. Тема квалификационной работы: «Обоснование состава вспомогательных веществ для создания новой лекарственной формы стоматологического препарата», руководитель квалификационной работы: Александр МАНСКИЙ, к.фарм.н., доцент, утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходные данные к квалификационной работе: таблетки, технология, ЛРС, жидкий экстракт, адсорбция.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо раскрыть): вступление, обзор литературы, объекты и методы исследования, экспериментальная часть, выводы, список использованных источников литературы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 6, рисунков – 8.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Александр МАНСКИЙ, доцент заведения высшего образования кафедры Технологий фармацевтических препаратов	16.06.2022	16.06.2022
2	Александр МАНСКИЙ, доцент заведения высшего образования кафедры Технологий фармацевтических препаратов	16.06.2022	16.06.2022
3	Александр МАНСКИЙ, доцент заведения высшего образования кафедры Технологий фармацевтических препаратов	16.06.2022	16.06.2022

7. Дата выдачи задания: «16» июня 2022 года.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ р/п	Название этапов квалификационной работы	Сроки выполнения этапов квалификационной работы	Примечания
1	Раздел 1. Обзор литературных источников	Сентябрь – Октябрь 2022	Выполнено
2	Раздел 2. Объекты и методы исследования	Ноябрь 2022	Выполнено
3	Раздел 3. Экспериментальная часть	Декабрь 2022 - Февраль 2023	Выполнено
4	Оформление работы и рецензирование	Март 2023	Выполнено
5	Подача работы в ЭК	Апрель 2023	Выполнено

Соискатель высшего образования _____ Мохамед Амин АДРАУИ

Руководитель квалификационной работы _____ Александр МАНСКИЙ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі технологій фармацевтичних препаратів			
Адрауї Мохамед Амін	Обґрунтування складу допоміжних речовин для створення нової лікарської форми стоматологічного препарату	Justification of the composition of auxiliary substances for the creation of a new dosage form of a dental preparation	доцент Манський О.А. доцент Ковальов В.В.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

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

№ 113050 від « 5 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Адрауї Мохамед Амін, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу допоміжних речовин для створення нової лікарської форми стоматологічного препарату / Justification of the composition of auxiliary substances for the creation of a new dosage form of a dental preparation», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

19%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Мохамед Амин АДРАУИ

на тему: «Обоснование состава вспомогательных веществ для создания новой лекарственной формы стоматологического препарата»

Актуальность темы. Незначительные проявления воспалительных процессов ротовой полости, при неоказании должного внимания, в конечном итоге, могут привести к потере зубов. Кроме того, данная проблема стала настолько распространенной, что попала в центр внимания ВОЗ. Анализ фарм. рынка Украины показал ограниченный ассортимент лекарственных средств для стоматологии, что говорит об актуальности данной темы.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Автором предложено подход для получения твердой лекарственной формы с использованием в качестве АФИ жидкого экстракта. Исследования показали возможность использования высокоэффективных сорбентов для предотвращения влияния температурного воздействия, а также, предложена технология применения прямого прессования для производства таблеток.

Оценка работы. В процессе выполнения квалификационной работы автор показал умение применять системный подход в достижении поставленных целей, что заслуживает высокой положительной оценки.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа соответствует требованиям и может быть представлена в ЭК НФаУ.

Научный руководитель _____ Александр МАНСКИЙ

"12" апреля 2023 р.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр
специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Мохамед Амин АДРАУИ

на тему: «Обоснование состава вспомогательных веществ для создания
новой лекарственной формы стоматологического препарата»

Актуальность темы. Несмотря на современные достижения в области медицины и многообещающей доступности медицинских услуг, ВОЗ обращает внимание, что различными заболеваниями ротовой полости обременены половина населения земного шара. Незначительные воспалительные процессы без должного внимания заканчиваются потерей зубов, в то время, когда даже профилактические стоматологические процедуры остаются недоступными для большей половины пациентов.

Теоретический уровень работы. Теоретический материал изложен на должном уровне, помогает в достижении цели и решении поставленных задач.

Предложения автора по теме исследования. Автором предложена разработка новой ЛФ для зарегистрированного ЛС в форме жидкого экстракта.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Результатом работы есть теоретически обоснованный и экспериментально изученный подход к получению таблеток на основе жидкого экстракта.

Недостатки работы. Существенных недостатков, влияющих на изложение теоретического материала или эксперимент исследования не выявлено.

Общий вывод и оценка работы. Автор показал умение применять полученные теоретические и практические навыки. Квалификационная работа заслуживает высокой оценки и может быть представлена в ЭК НФаУ.

Рецензент _____

доц. Владимир КОВАЛЕВ

"20" апреля 2023 г.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 10 від 24 квітня 2023 року

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

Секретар: к. фарм. н., доц. Січка 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. Січка А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І.

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: «Обоснование состава вспомогательных веществ для создания новой лекарственной формы стоматологического препарата»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фм18(5,0д)і-15 групи НФаУ 2023 року випуску Мохамед Амин АДРАУИ

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Олександр МАНСЬКИЙ
Рецензент к.фарм.н., доц. Володимир КОВАЛЬОВ

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фм18(5,0д)і-15 групи Мохамед Амін АДРАУИ

(ім'я, прізвище)

на тему: «Обоснование состава вспомогательных веществ для создания новой лекарственной формы стоматологического препарата»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Мохамед Амін АДРАУІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Усовершенствование состава таблеток валидол».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Мохамед Амін АДРАУІ виконав кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олександр МАНСЬКИЙ

«12» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Мохамед Амін АДРАУІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
Технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«24» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ___ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Владимир ЯКОВЕНКО /