

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕЛІКСИРУ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм20(4,6з)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми «Фармація»

Ольга ПАЛАМАРЧУК

Керівник: асистент кафедри промислової технології ліків
та косметичних засобів, к.фарм.н.

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології ліків, к.фарм.н. доцент

Світлана ОЛІЙНИК

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 58 сторінок, 11 таблиць, 7 рисунків, список літератури з 45 найменування.

З метою лікування та профілактики запальних процесів у ротовій порожнині було розроблено зубний еліксир на основі рослинних компонентів (екстракт кори дуба, суміш ефірних олій). До складу еліксиру також входить натрію фторид для профілактики карієсу та спирт, що виконує функцію антисептика. На підставі проведених технологічних досліджень та характеристик готового продукту запропоновано раціональний склад еліксиру та технологію його одержання.

Ключові слова: зубний еліксир, ротова порожнина, карієс, захворювання пародонту, коригент.

ANNOTATION

The qualification work contains 58 pages, 11 tables, 7 figures, a list of literature with 45 titles.

In order to treat and prevent inflammatory processes in the oral cavity, a dental elixir based on plant components (oak bark extract, a mixture of essential oils) was developed. The elixir also includes sodium fluoride for the prevention of caries and alcohol, which performs the function of an antiseptic. Based on the technological research and characteristics of the finished product, a rational composition of the elixir and the technology of its production were proposed.

Key words: dental elixir, oral cavity, caries, periodontal disease, corrigent.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ПЕРСПЕК- ТИВА СТВОРЕННЯ ЕЛІКСИРУ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРО- ВИНИ	8
1.1. Принципи лікування та профілактики запальних захворювань по- рожнини рота	8
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	22
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІ- ДЖЕНЬ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	23
2.1 Актуальність створення лікарського препарату у формі еліксиру для лікування та профілактики запальних процесів ротової порожнини	23
2.2 Допоміжні речовини для одержання еліксиру для орального за- стосування	28
2.3 Коригенти органолептичних показників, які використовуються при одержанні рідких лікарських форм для зовнішнього застосування	33
2.4 Об’єкти та методи досліджень	38
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	40
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕЛІКСИРУ ДЛЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ	41
3.1 Аналіз аптечного асортименту еліксирів та ополіскувачів для ро- тової порожнини на ринку України	41
3.2. Розробка складу стоматологічного еліксиру для лікування та профілактики запальних захворювань ротової порожнини	49
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	57
ВИСНОВКИ	58
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	59
ДОДАТКИ	64

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДР – допоміжні речовини

ДФУ – Державна фармакопея України

ЗЗПР – запальні захворювання порожнини рота

ЛП – лікарський препарат

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

СОПР – слизова оболонка порожнини рота

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогоднішній день запальні захворювання порожнини рота (ЗЗПР) є важливою проблемою сучасної стоматології та медицини загалом. Вони поширені серед різних вікових груп, мають значний вплив на якість життя пацієнтів. За даними звіту експертів ВООЗ, стоматологічні захворювання виявляються у 75–95 % дітей і майже у 100 % дорослих. Така велика поширеність ЗЗПР підкреслює необхідність розширення асортименту стоматологічних препаратів.

Для лікування цих захворювань застосовується комплексна терапія, яка включає різні способи введення лікарських засобів, зокрема місцеве використання у формі полоскань. Полоскання ротової порожнини є одним із найефективніших методів доставки активних компонентів безпосередньо до уражених ділянок, що забезпечує швидкий терапевтичний ефект.

Усі стоматологічні рідини для полоскання, які представлені сьогодні на ринку, можна поділити на ополіскувачі та зубні еліксири. Зубні еліксири, на відміну від звичайних ополіскувачів, містять активні інгредієнти, які забезпечують не лише освіження дихання, але й мають лікувальні властивості. Вони сприяють зміцненню ясен, запобігають їх кровоточивості, проявляють протизапальний ефект, покращують очищення поверхні зубів та перешкоджають утворенню зубного нальоту [1].

Тому актуальним напрямком для лікування та профілактики стоматологічних захворювань є створення нового лікарського препарату у формі еліксиру, який поєднує в собі природні компоненти, такі як рослинні екстракти та ефірні олії з протизапальними та загоювальними властивостями, а також спирт як антисептик [1].

Мета та завдання дослідження. Розробка складу та технології одержання еліксиру для лікування запальних процесів ротової порожнини. Для досягнення поставлених завдань в ході роботи необхідно було забезпечити послідовне виконання наступних завдань:

- провести літературний аналіз по темі, проаналізувати підходи до лікування та профілактики ЗЗПР;
- вивчити актуальність розробки лікарського препарату у формі еліксиру для лікування запальних процесів ротової порожнини;
- теоретично обґрунтувати склад діючих речовин стоматологічного еліксиру;
- проаналізувати асортимент еліксирів та ополіскувачів для ротової порожнини, представлених на фармацевтичному ринку України та обґрунтувати перспективу розробки нового продукту;
- провести вивчення коригентів смаку та запаху на основі органолептичних досліджень, обрати коригенти та їх концентрацію;
- запропонувати технологію одержання еліксиру для ротової порожнини з урахуванням постадійного контролю параметрів виробництва, напівпродуктів та готового препарату.

Об'єкт дослідження – еліксир для ротової порожнини; АФІ: екстракт кори дуба та натрію фторид; допоміжні речовини: суміш ефірних олій, гліцерин, сорбіт, кислота лимонна, спирт, вода очищена.

Предмет дослідження. Встановлення раціональних АФІ та допоміжних речовин у складі еліксиру для лікування та профілактики запальних процесів ротової порожнини; проведення необхідних фізико-хімічних та технологічних випробувань; обґрунтування технології виробництва стоматологічного еліксиру.

Методи дослідження. У даній кваліфікаційній роботі досліджено наступні властивості:

- органолептичні:
 - зовнішній вигляд;
 - колір;
 - запах;
 - смак;
- фізико-хімічні:
 - потенціометричне визначення рН;

- пікнометричне визначення вмісту етанолу.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень було представлено на XI Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» у м. Харків, 28 листопада 2024 року.

Структура та обсяг кваліфікації роботи. Робота складається основних п'яти частин: вступ, три розділи та список використаної літератури. Зміст роботи описано на 58 сторінках основного тексту, що включає 11 таблиць, 7 рисунків та 1 технологічну схему.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ ЕЛІКСИРУ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

1.1 Принципи лікування та профілактики запальних захворювань порожнини рота

Захворювання ротової порожнини та ураження слизової оболонки є одними з найпоширеніших медичних проблем. За даними звіту експертів ВООЗ, стоматологічні захворювання виявляються у 75–95 % дітей і майже у 100 % дорослих. Однією з причин високого рівня стоматологічної захворюваності є несвоєчасне звернення за медичною допомогою. Соціологічні дослідження показали, що 90,7 % опитаних відвідують стоматолога лише при появі гострого зубного болю, тоді як лише 4,5 % роблять це з профілактичною метою. Найпоширенішими стоматологічними захворюваннями у світі є карієс, пародонтит, інфекційні та онкологічні захворювання, а також травматичні та вроджені патології ротової порожнини [2].

Ранні ознаки запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР) найчастіше спостерігаються у віці від 10 до 20 років, причому гінгівіт виявляється у 80 % дітей. Натомість важка форма пародонтиту діагностується у 15–20 % пацієнтів віком від 35 до 44 років. Експерти зазначають, що каріозні та запальні захворювання ротової порожнини є основними причинами втрати зубів. На глобальному рівні близько 30 % людей похилого віку не мають природних зубів [2].

Карієс зубів, запальні захворювання пародонту та порожнини рота сьогодні – це захворювання, які спостерігаються досить часто. Пов'язані вони в першу чергу з наявністю патогенної мікрофлори в ротовій порожнині. Основною причиною є бактерії, що містяться в нальоті [3, 5].

Інші причини ураження слизової оболонки рота можуть бути пов'язані з дисфункцією різних органів і систем організму, наприклад:

- порушення гігієни порожнини рота;
- неправильне харчування, у тому числі неповноцінне і незбалансоване за вмістом вітамінів, мікроелементів, білків;
- зневоднення організму, а також стан, що призводить до пересушування слизової оболонки;
- травма слизової (наприклад зубними протезами), у тому числі хімічні та термічні опіки;
- гормональні коливання, що призводять до імунних перебудов (вагітність, менопауза тощо);
- анемія;
- хронічні хвороби (респіраторні, онкологічні та серцево-судинні захворювання, діабет, алергія);
- куріння та зловживання алкоголем [6].

Запальні захворювання порожнини рота залежно від анатомічної локалізації, підрозділяються на істинно одонтогенні, що пов'язані з ураженням тканин зуба (карієс, пульпіт); пародонтальні, що пов'язані з ураженням періодонта (періодонтит), ясен (гінгівіт) та тканин пародонту (пародонтит); не-одонтогенні, що пов'язані з ураженням слизових оболонок (стоматит) та запалення великих слинних залоз (рис. 1.1) [6].



Рис. 1.1 Запальні захворювання ротової порожнини

Карієс зубів – це захворювання твердих тканин зуба, яке веде до руйнування емалі та дентини зуба, що призводить до виникнення спочатку пошкодження, а потім порожнини в тканині зуба [4, 6].

Його причиною є бактерії, які утворюють зубний наліт. Це найпоширеніше захворювання ротової порожнини – за даними ВООЗ, воно вражає зуби 60-90% дітей і майже всіх дорослих. Карієс – це не просто захворювання твердих тканин зуба, а насамперед бактеріальна інфекція різного ступеня [5,7]. Карієс може призвести до запалення зубного нерва (*пульпіт*), а згодом і до ураження тканин періодонту (*періодонтит*). Він також може стати причиною утворення інфекційних вогнищ біля коріння зубів. Іноді карієс викликає значне руйнування тканин, що може призвести до необхідності їх видалення [6].

Існує дві основні клінічні профілактичні стратегії для зниження ризику карієсу зубів: місцеве застосування фтору та застосування герметика для фісур. Докази показують, що фтор є більш ефективним, ніж кальцій, фтор зміцнює емаль зуба, робить її більш стійкою до кислоти, що виробляється бактеріями, і його можна знайти в різних формах і концентраціях, таких як зубна паста, зубні ополіскувачі, гелі та лаки [8]. Основні лікарські форми, що містять фтор наведені в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Лікарські форми, що містять фтор

Лікарська форма	Концентрація фтору	Найменування засобу
Зубні пасти, що містять фтор: фторид натрію, моно фторфосфат натрію, амінофторид або олафлур,фторид алюмінію,фторид	від 1000 до 1500 ppm фтору	«SENSODYNE (Сенсодин) Відновлення і захист з фтором 75 мл» (1450 ppm фтору), «PARODONTAX (Пародонтакс) з фтором 75 мл» (1450 ppm фтору), «LACALUT (Лакалут) Анти-карієс 75 мл» (1475 ppm фтору),

Продовження табл. 1.1.

олова та ін.		«BLEND-A-MED (Блендамед) Анти- карієс 7 5 мл» (1450 ppm фтору), «COLGATE (Колгейт) потрійна дія, 150 мл» (1450 ppm фтору)
Зубні ополіскувачі, що містять фторид натрію, олафлур	0,05% фториду натрію, що відповідає розчину з приблизно 225 ppm – 300 ppm фтору	«Lacalut (Лакалут) Актив 300 мл» (225 ppm фтору), «Meridol (Мерідол) 400 мл» (250 ppm фтору), «Listerine Total Care 250 мл» (300 ppm фтору), «Elmex Sensitive Plus 400 мл» (250 ppm), «Кін (Kin) для ротової порожнини проти карієсу з фтором 500 мл» (226 ppm фтору)
Зубні гелі, що містять амінофторид, фторид натрію	12 500 ppm фтору	«Paro Swiss amin fluor gel для інтенсивної профілактики карієсу 25 г» (12500 ppm фтору), «Elmex Gelee Гель для інтенсивної профілактики карієсу 25 г» (12 500 ppm фтору)
Зубні лаки, що містять фторид натрію	містять 5% фториду натрію, що відповідає 22600 ppm фтору	«Ремінералізуючий лак Sherbet Fluoride Varnish 5%, 50 унідоз» (22600 ppm фтору) «Ftoroplen (Фтороплен, фтор-лак) 12 г, Latus», «Fluor Protector 7 г»

Захворювання пародонту, так само як і карієс зубів, отримали дуже широке поширення. За даними ВООЗ, близько 95% дорослого населення планети та 80% дітей мають ті чи інші ознаки захворювання пародонту. Па-

родонт – це комплекс тканин, які оточують зуб і забезпечують його фіксацію в щелепних кістках. У цей комплекс включають ясна, періодонтальну зв'язку, що сполучає корінь зуба з кістковою лункою, кісткову тканину альвеолярних відростків і цемент кореня зуба [9].

Основною причиною захворювання пародонту є погана гігієна порожнини рота, що призводить до накопичення патогенної мікробної біоплівки (нальоту) на ясенному краї та під ним [10, 11].

Серед усіх захворювань пародонту 90-95% припадає на запальні, такі як гінгівіт і пародонтит (рис 1.2). Гінгівіт та пародонтит – це дві пов'язані форми захворювання. Спочатку захворювання пародонту проявляється як гінгівіт, який є оборотним запаленням м'яких тканин пародонту. Це призводить до кровоточивості та набряку ясен, а згодом залучає й інші структури пародонту [12].

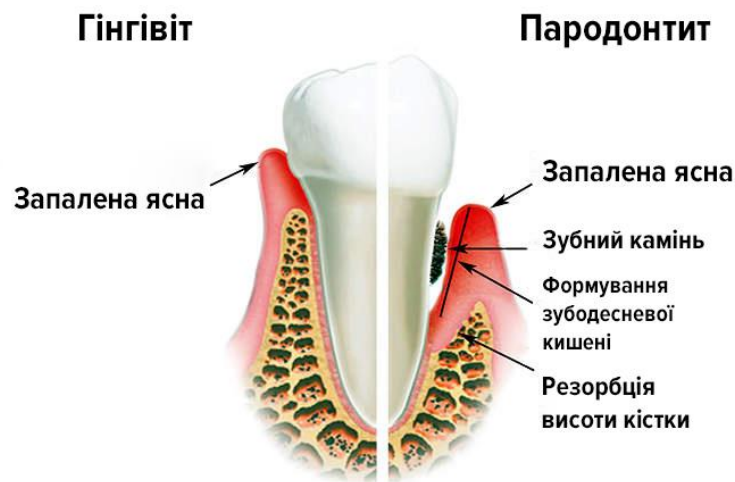


Рис. 1.2 Захворювання пародонту

Гінгівіт – це запальний стан тканини ясен, який найчастіше викликається бактеріальною інфекцією. На відміну від періодонтиту, немає втрати прикріплення і, отже, міграції епітелію з'єднання. Захворювання обмежене областю м'яких тканин ясенного епітелію та сполучної тканини [14].

Існують різні форми гінгівіту залежно від клінічних проявів, тривалості інфекції, тяжкості та етіології. Але найчастішим варіантом вважається хроні-

чна форма гінгівіту, викликана нальотом. Клінічно тканини ясен характеризуються набряком, почервонінням, болючістю, блиском поверхні та кровоточивістю при обережному зондуванні. Гінгівіт рідко викликає спонтанну кровотечу і зазвичай безболісний, тому багато пацієнтів не розпізнають захворювання та не звертаються за допомогою [15].

У сприйнятливих осіб із ослабленою імунною відповіддю гінгівіт може призвести до пародонтиту, який поступово руйнує опору пародонтальної тканини, включаючи кістку, що оточує зуби [12, 13].

Пародонтит – запальний процес, в який втягуються всі структури пародонту. Він характеризується руйнуванням опори пародонтальної тканини, що проявляється клінічною втратою прикріплення, наявністю пародонтальних кишень, кровоточивістю ясен і рентгенологічно оціненою втратою альвеолярної кістки. Пародонтит може зрештою призвести до втрати зубів і негативно впливає на функцію жування, естетику та якість життя [10].

Головною метою лікування захворювань пародонту є усунення запалення, що виникає в яснах та області зубоясенного з'єднання, і поступово поширюється на всі тканини пародонту. Терапія пацієнтів із пародонтальними захворюваннями повинна здійснюватися комплексно, цілеспрямовано та максимально індивідуально. Вона охоплює як місцеве, так і загальне лікування з використанням ефективних консервативних, хірургічних, ортопедичних та фізіотерапевтичних методів. Важливою складовою терапії захворювань пародонту є застосування медикаментозних засобів [16].

Відповідно до літературних джерел, доцільно використовувати такі фармакотерапевтичні групи для місцевої медикаментозної терапії: препарати з протимікробною та антисептичною дією; засоби з протизапальним ефектом; для місцевого знеболювання; препарати з антигомотоксичною дією; а також засоби, що стимулюють кератогенез [18].

Основні способи використання лікарських засобів при пародонтиті включають: зрошення (полоскання, інгаляції, аерозольні обробки, промивання під тиском зі шприца, ротові ванночки); аплікації на ясна; інстиляції (вве-

дення) в парадонтальні кишені; лікувальні пов'язки; ін'єкції в ясневий сосочок, по перехідній складці, підшкірно та внутрішньом'язево; фізіотерапевтичні методи введення (електрофорез, фонофорез, магнітофорез) [17, 18].

Не менш поширеним захворюванням порожнини рота є *стоматит* – запалення слизової оболонки рота, яке характеризується появою болючих висипань (афт, виразок, ранових поверхонь). Залежно від природи ураження, стоматити поділяються на інфекційні (вірусні, бактеріальні, грибові) та неінфекційні, які виникають внаслідок патологічної реакції імунної системи, травм слизової або як наслідок гіпо- та авітамінозів. Серед загальних причин появи всіх типів стоматитів можна виділити: імунодефіцити, захворювання шлунково-кишкового тракту, неправильна гігієна ротової порожнини, порушення гігієнічних норм, зміни нормальної мікрофлори порожнини рота тощо [6].

Вірусні стоматити найчастіше викликані вірусом простого герпесу, вітряної віспи, грипу, парагрипу, аденовірусами. Бактеріальні ураження слизової оболонки рота переважно викликані стрептококами і стафілококами [6].

Ерозивний стоматит розвивається через розмноження диплококів у порожнині рота. Найчастіше ерозії виникають через зниження місцевого імунітету після перенесеного грипу, ангіни тощо [6].

Кандидозний стоматит, що викликаний грибами роду *Candida*, зазвичай розвивається у стані імунодефіциту (внаслідок терапії імуносупресорами, ВІЛ-інфекції, тяжкого загального стану) або як ускладнення після антибіотикотерапії [6].

Лікування стоматиту є комплексним і в значній мірі залежить від причин захворювання. Головні терапевтичні заходи зосереджені на усуненні причин стоматиту, проведенні антибактеріальної та противірусної терапії, стимуляції імунної системи та покращенні гігієни ротової порожнини. Лікування запальних захворювань ротової порожнини складається із загальної та місцевої терапії, і включає лікарські препарати як місцевого, так і системного застосування, що мають протимікробну, протигрибову, протизапальну,

анальгезуючу, протиалергенну, імунокорегуючу та ін. дії. Загальна терапія передбачає призначення антибактеріальних, антисептичних та комбінованих препаратів [6].

На сьогоднішній день серед численних лікарських засобів антисептики мають перевагу, оскільки мікробні штами повільніше набувають до них резистентності в порівнянні з антибіотиками. Крім того, антисептики рідше викликають дисбактеріоз, оскільки їх дія часто обмежується місцевим застосуванням. Це означає, що вони не впливають на всю мікрофлору організму, як це може статися з системними антибіотиками [19].

Антисептичні засоби (антисептики) – це сполуки, які мають потужну протимікробну активність широкого спектра. Вони взаємодіють з білками мікробних клітин, викликаючи їх коагуляцію або інші суттєві порушення структури, що призводить до загибелі або зупинки росту мікроорганізмів. Однак одним із недоліків є те, що антисептики пригнічують не лише патогенну мікрофлору, але й сапрофітну. Незважаючи на це, їх ефективність і простота використання забезпечують широке застосування в пародонтології та включення в склад зубних паст [2].

Як вітчизняні, так і зарубіжні дослідники використовують кілька груп антисептиків: галогени – (йод, похідні хлору тощо); похідні бігуаніду (хлоргексидин, алексидин, октепдин), четвертинні амонієві сполуки (сетилпіридину хлорид, бензалконію хлорид), фенолові сполуки (тимол, евкаліптол, 2-фенілфенол тощо), оксигенувальні агенти (водню пероксид, калію перманганат тощо), фториди (натрію фторид, натрію монофторфосфат тощо); детергенти (0,5 – 1% розчин етонію, 0,01 – 0,035% розчин або 0,5% мазь мірамістину, димексид 0,25 – 2% розчин, 0,25% розчин декаметоксину) та препарати рослинного походження (сангвіритрин, ротокан тощо) [19].

Для патогенетичного впливу на запалення використовують *нестероїдні протизапальні препарати*, які є інгібіторами синтезу простагландинів, такі як гель диклофенаку, мазі індометацину та ібупрофену. Ці препарати можуть

застосовуватися у вигляді аплікацій на ясна або інстиляцій у пародонтальні кишень [20].

При наявності серйозних показань у випадках захворювань пародонта можуть бути призначені *антибіотики*. Для ефективного використання антибіотикотерапії важливо визначити чутливість мікрофлори пацієнта до конкретних антибіотиків. У пародонтології рекомендується застосовувати такі антибіотики: група тетрациклінів (доксидиклін, окситетрациклін); група макролідів (еритроміцин, азитроміцин, мідекаміцин, джозаміцин); група лінкозамідів (лінкоміцин, кліндаміцин); група пеніцилінів (амоксидилін) в поєднанні з клавулановою кислотою та комбіновані препарати, які містять антибіотики та протипротозойні препарати, наприклад, цифрат СТ (містить ципрофлоксацин та тинідазол) [20].

Останнім часом у лікуванні захворювань пародонту, окрім професійних гігієнічних процедур та застосування антибіотиків і антисептиків, все більше уваги приділяється пробіотикам [21]. *Пробіотики* – живі мікробні культури, можуть бути корисними при запальних захворюваннях ротової порожнини, таких як гінгівіт, пародонтит, стоматит. Вони сприяють відновленню нормального мікробіоценозу, особливо після антибактеріальної терапії, знижують запалення і покращують загальний стан ротової порожнини [22].

У стоматології, зокрема, активно застосовуються два штами:

1. *Lactobacillus reuteri* Prodentis («БіоГая Продентіс пастилки») – відомий своєю здатністю знижувати рівень запалення, зменшувати формування зубного нальоту, покращувати здоров'я ясен.

2. *Streptococcus salivarius* («Бактобліс таблетки ородисперсні») - сприяє балансуванню мікрофлори і може зменшувати кількість патогенних бактерій.

Здатність цих лактобацил сприяти зменшенню зубного нальоту та вмісту пародонтопатогенів і карієсогенних бактерій підтверджена за допомогою низки експериментальних і клінічних плацебо-контрольованих досліджень. G. Preidis і співавтори (2011) з'ясували, що *L. Reuteri* Prodentis нейтралізують віруси та бактерійні токсини, запобігають розвитку запалення й індукують

продукцію імуноглобуліну А. Випробування А. Bronkhorst і співавтори (2011) виявило, що жувальна гумка з пробіотиком *L. Reuteri Prodentis* сприяла зменшенню кількості карієсогенних мікроорганізмів *Streptococcus mutans* удвічі [21, 23].

Місцева терапія захворювань ротової порожнини включає застосування засобів з діючими речовинами різних груп (антисептики, протимікробні, протизапальні засоби) у вигляді різних лікарських форм, до яких відносять розчини, ополіскувачі, еліксири, настойки, спреї, порошки, мазі, гелі, пасти, плівки.

В табл. 1.2 наведено асортимент лікарських засобів та основні лікарські форми, що застосовуються для лікування запальних захворювань порожнини рота [25, 26].

Таблиця 1.2

**Асортимент лікарських засобів для лікування запальних
захворювань порожнини рота**

Найменування засобу, виробник	Лікарська форма	Основні діючі речовини	Показання до застосування
«Стоматидин», Босналек, Республіка Боснія- Герцеговина	Розчин для ротової порожнини	Гексетидин	Захворювання тканин пародонта – гінгівіт, пародонтит; до й після хірургічних операцій у ділянці ротової порожнини; допоміжний засіб гігієни ротової порожнини; при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота, такі, як стоматит, глосит, кандидомікоз

Продовження табл. 1.2.

«Ангілекс-Здоров'я (Angilex-Zdorovye)», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	Розчин/спрей для ротової порожнини	Гексетидин; холіну саліцилат; хлорбутанолу гемігідрат у перерахуванні на хлорбутанол	Інфекційно-запальні захворювання ротової порожнини; біль при прорізуванні зубів; засіб гігієни при післяопераційному догляді за ротовою порожниною; захворювання тканин пародонта— гінгівіти, генералізований пародонтит
«Тантум Верде», Азіенде Кіміке Ріуніте Анжеліні Франческо А. К. Р. А. Ф. С. п. А., Італія	Розчин/спрей для ротової порожнини	Бензидаміну гідрохлорид	Симптоматичне лікування подразнень та запалень ротоглотки; болю, зумовленого гінгівітом, стоматитом, фарингітом; у стоматології після екстракції зуба або з профілактичною метою
«Орасепт», Фамар А.В. Е. Авлон Планта/ Famar A.V.E. Avlon Plant, Греція	Спрей оральний	Фенол	Інфекційно-запальні захворювання ротової порожнини та глотки (ангіна, фарингіт, тонзиліт, стоматит, гінгівіт, пародонтит)
«Хелпекс Лар», Мові Хелс ГмбХ	Спрей для ротової порожнини	Хлоргексидину диглюконат, бензидаміну гідрохлорид	Запальні та інфекційні захворювання ротової порожнини і глотки, що супроводжуються болем, запаленням та подразненням

Продовження табл. 1.2.

«Солкосерил», Легасі Фарма- сьютікалз Світселенд ГмбХ / Legacy Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Швей- царія	Дентальна адгезивна паста	Депротеїнізо- ваний гемоде- риват крові те- лят, полідока- нол	Захворювання СОПР (еро- зії, афти, виразки); захворювання тканин па- родонта, травматичні ура- ження слизової оболонки; при ускладненому прорізу- ванні зубів
«Метрогіл ден- та», Юнік Фа- рмасьютікал Лабораторіз, Індія	Гель для ясен	Метронідазолу бензоат, хлор- гексидину глю- конат	Гінгівіти (гострий виразко- во-некротичний гінгівіт Венсан, хронічний гінгівіт, катаральний і гіпертрофіч- ний); генералізований па- родонтит, хронічний і заго- стрений перебіг; хронічний рецидивний афтозний сто- матит; зубний біль при ін- фекційно-запальних проце- сах у ротовій порожнині
«Холісал», Фармзавод Єльфа А.Т./Pharmaceu- tical Works Jelfa S.A., Польща	Гель для ротової порожнини	Холіну саліци- лат, цеталконію хлорид	Запальні процеси слизової оболонки порожнини рота; ерозії та виразки ротової порожнини; гінгівіти; па- родонтити тощо

Продовження табл. 1.2.

«Камідент – Здоров'я», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».	Гель для ротової порожнини	Лідокаїну гідрохлорид, ромашки квіток настойка (1:8,5) (екстрагент – етанол 70 %), тимол	Лікування легких форм уражень ясен і слизової оболонки порожнини рота інфекційного генезу губ разом із утворенням пухирців, гінгівітів і глетчерної еритеми
«Ротокан» , АТ «Лубнифарм», Україна	Екстракт рідкий	Квіти ромашки, квіти календули, деревій	У стоматологічній практиці при запальних захворюваннях слизової оболонки порожнини рота (афтозний та інші стоматити, виразково-некротичний гінгівостоматит)
«Стоматофіт», Фітофарм Кленка С. А., Польща	Розчин для ротової порожнини	Арніки трава, дуба кора, лепехи кореневища, м'яти перцевої листя, ромашки лікарської квітки, чебрецю трава, шавлії листя	Серозно-гнійні запалення ясен порожнини рота; пародонтит, гінгівіт, стоматит; кровоточивість ясен, пародонтоз; грибкове запалення порожнини рота
«Хлорофіліпт», «Галичфарм», Україна	Розчин спиртовий	Екстракт з листя евкаліпту	Місцеве лікування тканин пародонта; афтозні та виразкові ураження СОПР

Продовження табл. 1.2.

« Дефлю Сіль- вер полоскан- ня», Чарлі ПП, Ук- раїна	Порошок для приго- тування розчину	Сіль морська, гідрокарбонат натрію, колоїд- ний розчин срі- бла, калію йо- дид, екстракти ісландського моху, ромашки, шавлії, кори верби, кален- дули, ефірні олії евкаліпта, м'яти, чайного дерева, анісу, тимол	Гострі та хронічні уражен- ня горла та ротової поро- жнини: тонзиліт, фарингіт, ларингіт, стоматит
--	---	---	---

Таким чином, на сьогоднішній день існує широкий вибір лікарських засобів та лікарських форм, які можна і доцільно застосовувати при запальних захворюваннях ротової порожнини, враховуючи загальний стан пацієнта, перебіг захворювання, наявність супутніх хвороб та фармакологічні характеристики різних груп препаратів. Це дозволить значно підвищити ефективність фармакотерапії стоматологічних захворювань, забезпечити її безпечність, оптимізувати витрати та поліпшити якість життя пацієнтів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Захворювання ротової порожнини та ураження слизової оболонки є одними з найпоширеніших медичних проблем. До них відносять: ураження тканин зуба (карієс, пульпіт); пародонтальні захворювання, пов'язані з ураженням періодонта (періодонтит), ясен (гінгівіт) та тканин пародонту (пародонтит), а також, захворювання, що пов'язані з ураженням слизових оболонок (стоматит) та запаленням великих слинних залоз.

2. Лікування цих захворювань складається із загальної та місцевої терапії, і включає лікарські препарати як місцевого, так і системного застосування, що мають протимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгезуючу та ін. дії.

3. Асортимент лікарських засобів для лікування запальних захворювань ротової порожнини включає широкий спектр препаратів у вигляді різних лікарських форм, до яких відносять розчини, ополіскувачі, еліксири, настойки, спреї, порошки, мазі, гелі, пасти та плівки.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Актуальність створення лікарського препарату у формі еліксиру для лікування та профілактики запальних процесів ротової порожнини

Полоскання ротової порожнини є ефективним профілактичним заходом, який необхідно проводити після кожного прийому їжі. У процесі полоскання відбувається механічне очищення поверхні зубів від залишків їжі, нальоту, з ясен і зубоясенних кишень. У результаті регулярного полоскання попереджається розвиток патологічних процесів і покращується кровообіг у тканинах ротової порожнини [24, 27].

Перші згадки про полоскання порожнини рота зустрічаються в китайській медицині. Їх використовували при запаленні ясен. У єврейській медицині рекомендувалося лікувати захворювання ясен розчином із трав і оливковою олією. У Середні віки в Європі до моди увійшли зубні еліксири, які виготовляли лікарі і ченці, а рецепт тримали в секреті. У XIV столітті у Франції цей засіб гігієни виготовляли з настоєм ароматних трав (м'яти, лаванди), додаючи в нього лимон [24].

Спочатку полоскання порожнини рота застосовувалося як додатковий інтенсивний догляд при появі проблем ясен, але зараз ополіскувачі стали невід'ємним атрибутом домашньої гігієни порожнини рота, вони більш багатofункціональні й здатні вирішити не тільки проблеми із запаленням ясен. Усі рідини для полоскання, які представлені сьогодні на ринку, можна поділити на ополіскувачі та зубні еліксири, які є ефективними засобами індивідуальної гігієни порожнини рота, доповнюючи дію зубної щітки та пасти [24].

Зубні еліксири представляють собою прозорі ароматизовані водно-спиртові розчини, що містять антисептичні, поверхнево-активні, дезодоруючі та в'язучі компоненти (ароматичні олії, ментол, ванілін, танін, настоянки лі-

карських трав). Більшість еліксирів зміцнюють ясна, запобігають кровоточивості, покращують очищення поверхні зубів, попереджають утворення зубного нальоту і дезодорують порожнину рота [28].

Для використання відповідну кількість еліксиру розчиняють у воді й використовують для полоскання. Одним із типів зубних еліксирів є бальзами, які складаються з емульсії, що містить багато лікарських засобів та біологічно активних компонентів. Для використання необхідну кількість бальзаму розчиняють у воді і застосовують для полоскання [28].

Ополіскувачі зубні - гігієнічні засоби, які, на відміну від еліксирів, майже не містять етилового спирту. До їх складу входять практично ті ж активні речовини і з такими ж властивостями, що й еліксири. Їх застосовують для полоскання без розведення. Крім того, ополіскувачі переважно призначають для освіження дихання та підтримки загальної гігієни ротової порожнини. Вони не завжди мають лікувальний ефект [28].

Усі зубні еліксири можна поділити на дві групи: гігієнічні та лікувально-профілактичні. Гігієнічні еліксири призначені для полоскання порожнини рота (15-25 крапель на склянку води) з метою її очищення від залишків їжі, для дезодорації та ароматизації. Гігієнічні еліксири, як правило, можуть добре приховувати неприємний запах, але не усувають його причини, тому їхня користь є обмеженою. Лікувально-профілактичні еліксири залежно від активних компонентів, які входять до їх складу, можуть мати антимікробну, протизапальну, протикаріозну і дезінфікуючу дію, надавати загоюючий, кровоспинний і болезаспокійливий ефект [21].

В табл. 2.1 наведені основні діючі речовини еліксирів та їх фармакологічна дія.

Таблиця 2.1

Діючі речовини зубних еліксирів, їх фармакологічна дія

Діюча речовина	Фармакологічна дія	Найменування еліксиру
Хлоргексидину	Антисептик, перешкоджає	«Хлоргексидин Дента

Продовження табл. 2.1.

біглюконат	утворенню зубної бляшки, пригнічує запальні процеси у яснах та слизовій оболонці, має тривалий бактерицидний ефект	0.12% еліксир зубний», «Clorhexidina Lacer»
Декаметоксин	Антисептик, протимікробна дія	«Цикорій»
Натрію фторид	Зміцнює зубну емаль і має протикаріозний ефект	«Ксідент», « Біодент-3»
Лізоцим	Природний фермент, який має здатність розчиняти клітинну оболонку бактерій і грибів, пригнічувати розмноження вірусів, мукопротекторна дія	«Лізомукоїд», «Лізо-дент»
Цетавлон	Володіє високими очисними властивостями, ефективно знижує швидкість утворення нальоту, створюючи на поверхні зубів і слизової оболонки позитивний заряд	«Апельсиновий», «Санодент», «Грейпфрутовий», «Біодент-4», «Лізо-дент».
Біофлавоноїди	Протизапальна та пародонто-протекторна дія	«Апельсиновий» (містить гесперидин) , «Грейпфрутовий» , «Біодент-4», «Лісний», «Львівський», «Евкалипт»

Продовження табл. 2.1.

Екстракти лікарських рослин	Екстракт з коріння цикорію надає зубному еліксиру не тільки протизапальну, але і потужну ранозагоювальну дію. Екстракт м'яти перцевої має заспокійливу, знеболювальну, антисептичну та судинорозширювальну дію	«Цикорій», «Біодент-3», «Біодент-4»
Ефірні олії	Антисептики, усунення зубного нальоту і профілактика гінгівіту	«Апельсиновий» (ефірна олія апельсину), «Грейпфрутовий» (ефірна олія грейпфруту)
Ментол	Протимікробна, протизапальна дія	«Біодент-3», «Грейпфрутовий», «Лізодент», «Санодент»

Усі лікувально-профілактичні еліксири використовуються для ополіскування ротової порожнини двічі на день: вранці та ввечері, після чищення зубів. Кількість крапель еліксиру на склянку води визначається залежно від мети використання: для профілактики – 15-25 крапель; для лікування - 30-50 крапель; для припікального ефекту – 60-100 крапель. Розчин слід ретельно пропустити між зубами, а для досягнення максимального лікувального ефекту рекомендується утриматися від їжі протягом 30-60 хвилин після полоскання.

На жаль, багато зубних еліксирів, представлених на ринку, містять в якості активної речовини потужні антисептики: хлоргексидину біглюконат, триклозан тощо. Це препарати з високою антимікробною активністю, але їх

застосування призводить до пригнічення не тільки патогенної, а й сапрофітної мікрофлори. Спектр штамів мікроорганізмів досить широкий, але постійне застосування будь-якого антисептика з часом стає неефективним, оскільки при їх надмірному споживанні можливе виникнення резистентності патогенних штамів до існуючих антимікробних препаратів, яка призводить до зниження ефективності лікування і, як наслідок, до загострення запального процесу [3].

У зв'язку з усім вищевикладеним стає очевидним, що розробка профілактичних та лікувальних еліксирів і ополіскувачів для порожнини рота, що містять біоактивні фітокомплекси за відсутності побічних ефектів, є одним із найперспективніших напрямів розвитку стоматологічних виробів. З огляду на наявні літературні джерела, найбільш перспективним є використання деяких олій та екстрактів, що містять жирні та ефірні олії, дубильні речовини, антиоксиданти, флавоноїди [3].

Основними перевагами зубних еліксирів є те, що вони: очищають важкодоступні міжзубні проміжки, куди не потрапляє зубна щітка; справді добре освіжають дихання; їх зручно та легко використовувати протягом дня; вони поєднують антисептичні, протизапальні та зволожуючі властивості; широкий вибір еліксирів дозволяє підібрати продукт відповідно до індивідуальних потреб (наприклад, для чутливих зубів або для зміцнення ясен). Крім того, еліксири зазвичай мають приємний смак і аромат, що робить їх більш привабливими для пацієнтів, особливо дітей [3].

До недоліків зубних еліксирів можна віднести: сухість у роті (деякі еліксири можуть містити спирт або інші компоненти, які викликають сухість у роті, що може бути неприємним і навіть сприяти розвитку карієсу); алергічні реакції (деякі люди можуть мати алергію на певні інгредієнти, що містяться в еліксирах); висока концентрація цукру (еліксири містять цукор або підсолоджувачі, які можуть сприяти розвитку карієсу, якщо їх використовувати надто часто); зміна мікрофлори ротової порожнини, подразнення слизової оболонки рота або ясен, особливо при частому використанні [3, 29].

Проте, незважаючи на недоліки, створення лікарського препарату у формі еліксиру для лікування та профілактики запальних процесів ротової порожнини є перспективним напрямком у стоматології. Завдяки своїй зручності, комплексній дії та можливості швидкого всмоктування, еліксири можуть стати ефективним засобом для покращення здоров'я ротової порожнини. Подальші дослідження та розробки в цій галузі відкривають нові можливості для лікування та профілактики запальних процесів ротової порожнини.

2.2 Допоміжні речовини для одержання еліксиру для орального застосування

Для приготування еліксиру для орального застосування використовують різні допоміжні речовини, адже вони виконують кілька важливих функцій. По-перше, вони стабілізують формулу, запобігаючи розкладу активних інгредієнтів. По-друге, ці речовини покращують розчинність активних компонентів, що сприяє їх ефективнішому всмоктуванню в організмі. Крім того, допоміжні речовини забезпечують консистенцію, впливаючи на в'язкість та текстуру продукту, а також, виконують роль консервантів, які подовжують термін придатності еліксирів (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Допоміжні речовини у складі еліксирів [30, 31]

Назва ДР	Функціональне призначення
<i>1. Розчинники</i>	
Вода (Aqua)	Основний розчинник для багатьох активних фармацевтичних інгредієнтів органічної та неорганічної природи.
Спирт (Alcohol)	Ефективно екстрагує активні інгредієнти з рослин, трав і інших джерел, що робить його корисним для створення настоянок та еліксирів; має антимікробні властивості, що допомагає

Продовження табл. 2.2.

	запобігти росту бактерій і грибків, продовжуючи термін зберігання. Зазвичай застосовують етиловий спирт у концентрації 10-20%.
<i>2. Зволожувачі</i>	
Гліцерин (Glycerin)	Зволожувач: гліцерин має властивість утримувати вологу, що допомагає зберігати зволоженість ротової порожнини і запобігає сухості; надає легкий солодкий смак та приємну текстуру. Завдяки своїм зволожуючим властивостям, гліцерин може допомагати захищати слизову оболонку рота від подразнень.
Пропіленгліколь (Propylene Glycol)	Допомагає утримувати вологу, запобігаючи сухості слизової оболонки; ефективно розчиняє інші активні інгредієнти, що забезпечує їх рівномірний розподіл у формулі еліксира; покращує текстуру еліксиру; має певні антимікробні властивості, що може сприяти підтримці здоров'я ротової порожнини.
Пантенол (Panthenol)	Має сильні зволожуючі властивості, що допомагає підтримувати оптимальний рівень вологи в ротовій порожнині; стимулює процеси загоєння тканин, що робить його ефективним у лікуванні запалень ясен, виразок або інших ушкоджень слизової оболонки; має протизапальну дію, що допомагає зменшити запалення і подразнення в ротовій порожнині.
<i>3. Солюбілізатори, загусники</i>	

Продовження табл. 2.2.

Полісорбати (Polysorbate)	Солубілізатор ефірних олій і модифікатор в'язкості: допомагає змішувати водні та олійні компоненти, створюючи стабільні емульсії для забезпечення однорідної текстури еліксира; покращує всмоктування активних інгредієнтів через слизову оболонку ротової порожнини; знижує поверхневий натяг рідини, що сприяє рівномірному розподілу еліксира при застосуванні.
Полоксамери (Poloxamer)	Здатні стабілізувати емульсії, що дозволяє рівномірно розподілити активні інгредієнти та інші компоненти в рідині. Це сприяє покращенню біодоступності активних речовин. Завдяки своїй структурі, полуксамери можуть регулювати в'язкість еліксиру, що робить його більш приємним для вживання і полегшує процес ковтання.
Гідрогенізована рицинова олія (ПЕГ-40) (PEG-40 Hydrogenated Castor Oil)	Поєднує в собі властивості емульгатора і розчинника. Застосовується для солубілізації ефірних олій, парфумерних композицій, вітамінів та гідрофобних активів.
Сополімер PVM/MA (PVM/MA Copolymer)	Це полікарбонова смола, утворена з вінілметилового ефіру та малеїнового ангідриду або малеїнової кислоти. Виконує роль загусника. Завдяки своїй здатності утворювати плівку, забезпечує захисний бар'єр на поверхні слизової оболонки рота; має зволожуючі властивості та покращує адгезію активних інгредієнтів до слизової оболонки, що дозволяє їм діяти триваліший час.

<i>4. Консерванти</i>	
Бензоат натрію (Sodium benzoate)	Є популярним консервантом, який використовується в еліксах для ротової порожнини завдяки своїм антибактеріальним та протигрибковим властивостям. Його основне функціональне призначення полягає в подовженні терміну зберігання продукту, запобіганні розвитку мікроорганізмів та підтриманні безпеки використання еліксирів.
Калію сорбат (Potassium sorbate)	Консервант, основне призначення полягає в запобіганні росту патогенних мікроорганізмів, таких як бактерії та гриби, що можуть викликати псування продукту та знижувати його ефективність.
<i>5. Підсоложувачі, коригенти смаку</i>	
Сорбітол (Sorbitol, E420)	Належить до групи цукрових спиртів. Надає приємний смак без значного впливу на рівень цукру в крові, що робить його безпечним для людей з діабетом; покращує текстуру еліксиру, надаючи йому більш приємну консистенцію та може мати певні карієс-протидійні властивості
Сахарин натрію (Sodium Saccharin)	Штучний підсолоджувач, який надає еліксірам приємний солодкий смак, що робить їх більш привабливими для споживачів.
<i>6. Регулятори pH</i>	

Продовження табл. 2.2.

Кислота лимонна (Citric acid)	Регулятор рН, сприяє підтриманню оптимального рівня кислотності продукту, це допомагає стабілізувати активні інгредієнти, запобігаючи їх розпаду; має антимікробні властивості, що дозволяє їй боротися з розвитком шкідливих мікроорганізмів у ротовій порожнині.
<i>7. Ароматизатори</i>	
Ароматизатор (Parfum)	Парфумерна віддушка, призначена для надання приємного аромату. Ароматизатори можуть бути натуральними (екстракти рослин, ефірні олії) або синтетичними.
<i>8. Барвники</i>	
CI 19140 (FD&C Жовтий № 5)	Азотний барвник жовтого кольору, синтетичного походження (продукт перероблення камяного вугілля).
CI 42090 (Синій блискучий FCF (Brilliant Blue FCF))	Синтетичний харчовий барвник. Діамантовий синій колір.
CI 42053 (Зелений міцний FCF (Fast Green FCF))	Барвник зеленого кольору.
CI 16035 (Харчовий барвник «Червоний чарівний»)	Кислотний моноазобарвник червоного кольору.

Таким чином, допоміжні речовини є важливими для забезпечення ефективності, безпеки та зручності використання еліксирів.

2.3 Коригенти органолептичних показників, які використовуються при одержанні рідких лікарських форм для зовнішнього застосування

Останніми роками активно розширюється асортимент лікарських засобів у формі рідких лікарських форм для зовнішнього застосування, таких як ополіскувачі та еліксири. Оскільки, ці засоби залишаються в ротовій порожнині тривалий час та взаємодіють зі слизовою оболонкою, органолептичні властивості є важливою складовою їхньої ефективності та прийнятності для пацієнтів. Органолептичні властивості лікарських препаратів оцінюються комплексно і включають комбінацію смакових відчуттів, запаху та консистенції. Найпростішим з точки зору технології і одним з найпоширеніших методів корекції органолептичних показників є введення коригентів [32].

Коригенти – допоміжні речовини (різні ароматизатори або смакові добавки), що додаються до лікарського препарату з метою виправлення смаку, запаху та кольору [33].

Оскільки рідкі лікарські форми для зовнішнього застосування повинні мати задовільні споживчі характеристики, важливим є правильний вибір коригенту смаку та ароматизатора.

Для корекції смаку рідких оральних лікарських засобів найчастіше використовують підсолоджувачі. *Підсолоджувачі* – це речовини, які застосовуються для поліпшення сприйняття та маскування гіркого смаку деяких лікарських речовин. Їх можна розділити на дві великі групи – натуральні та штучні (рис.) [34].

Натуральні підсолоджувачі – це підсолоджувачі, які в основному отримують із натуральних продуктів і рослинних препаратів без будь-яких хімічних модифікацій під час виробництва чи процедур екстракції. Вони найбільш поширені в природі, їх легше добувати, вони поживні, мають низьку калорійність і надзвичайно солодкі (у 100-10 000 разів солодші, ніж штучні підсолоджувачі). Природні підсолоджувачі включають моносахаридні вуглеводи (глюкоза і фруктоза), дисахаридні вуглеводи (сахароза і лактоза) і поліольні

вуглеводи, також відомі як цукрові спирти (сорбіт, ксиліт, маніт, лактит і мальтит) [35].

Штучні підсолоджувачі включають сахарин, цикламат, аспартам та сукралозу. Їх називають високоінтенсивними підсолоджувачами, оскільки вони забезпечують солодкість при використанні невеликої кількості. Однак ці штучні або непоживні підсолоджувачі не містять енергії (або містять її в незначній кількості у випадку аспартама). Інтенсивні підсолоджувачі вважаються некарієсогенними, оскільки, на відміну від ферментованих вуглеводів, вони не можуть слугувати джерелом енергії для мікроорганізмів зубного нальоту, а також з них неможливо отримати мікробну кислоту та полісахариди [34, 35].



Рис. 2.1 Класифікація підсолоджувачів

Важливо пам'ятати, що підсолоджувачі не лише поліпшують смакові якості готового продукту, але й мають здатність впливати на фізико-хімічні та технологічні характеристики активних компонентів. Це може включати зміни в розчинності, стабільності, текстурі та навіть термінах зберігання препаратів. Тому необхідно враховувати ці аспекти при розробці нових лікарських форм і технологій виробництва, оскільки підбір правильного підсолоджувача може суттєво покращити якість кінцевого продукту.

Окрім підсолоджувачів, для покращення смаку можуть використовуватись *ароматизатори*, які також допомагають маскувати неприємні смаки та запахи активних інгредієнтів. В рідких лікарських формах для зовнішнього застосування їх використовують для створення приємного запаху, що сприяє більш комфортному прийому лікарських засобів. У випадку з еліксирами та ополіскувачами для ротової порожнини, правильний вибір ароматизатора може підвищити їх ефективність, оскільки приємний аромат та смак стимулює регулярне використання цих засобів.

Ароматизатори класифікуються як натуральні, ідентичні натуральним та штучні залежно від їх походження [36].

Натуральні ароматизатори отримують з рослинної або тваринної сировини за допомогою фізичних, мікробіологічних або хімічних методів, таких як процес екстракції, процес ферментативної дистиляції, або мікробної діяльності. Методи екстракції можуть включати екструзію, екстракцію розчинником або дистиляцію. Їх одержують із плодів, ягід, овочів, ЛРС у вигляді ефірних олій, екстрактів, настоїв тощо. Різновидом натуральних ароматизаторів є есенції – водно-спиртові витяжки або дистиляти летких речовин з рослинної сировини (лимонна, апельсинова, м'ятна і коріандрова харчові ароматичні есенції) [37, 38].

Складна летка олія (анісова олія), альдегід (ванілін), імбирна олія, олія перцевої м'яти та олія лемонграсу – це кілька прикладів натуральних ароматизаторів. Сучасне використання натуральних ароматизаторів обмежене, оскільки вони нестабільні, а їх якість непередбачувана [38, 39].

Ароматизатори ідентичні натуральним – це складні композиції запашних речовин або хімічні сполуки, ідентифіковані в сировині рослинного чи тваринного походження, які отримують хімічним синтезом або виділяють із натуральної сировини із застосуванням хімічних методів. Серед них – цитраль і цитронелаль із запахом цитрусових, цитронелілацетат і ліналілацетат – запах бергамоту, ліналілформіат (коріандр), бензальдегід (мигдаль), 2-фенілетанол (троянда), ліналоол, гераніол (яблука, виноград, абрикоси та ін.),

коричний альдегід (кориця, какао, кава), гексанова, октанова та інші кислоти (полуниця, чорниця тощо); у грибах виявлено 1-октен-3-ол, у малині - 3-(4-гідроксифеніл)-2-бутанон. Ці ароматизатори мають у складі мінімум один компонент, ідентичний натуральному [37, 38].

Штучні ароматизатори – це хімічні сполуки, які не виявлені у сировині рослинного або тваринного походження або суміші окремих синтезованих ароматичних хімічних речовин, які можуть бути ідентичними натуральним ароматизаторам. До них відносять: етилванілін (використовується як заміник натурального ваніліну), етилмальтол та аліловий ефір феноксиоцтової кислоти. Зазвичай їх одержують шляхом хімічного синтезу або через реакції, що імітують природні процеси. На відміну від натуральних ароматизаторів, штучні ароматизатори зазвичай стабільні, мають більш тривалий термін зберігання, тому їх частіше використовують у лікарських засобах [40].

Барвники – кольорові допоміжні речовини, які призначені для надання привабливості фармацевтичним ЛП, маскування неприємного кольору деяких ЛП, захисту світлочутливих АФІ від шкідливого руйнування дії світла [41].

Барвники поділяють на три групи: неорганічні (мінеральні), органічні (синтетичні) та природні (рослинні та тваринні) [41].

Неорганічні або мінеральні барвники – це група барвників, що складаються з неорганічних сполук, зокрема оксидів, гідроксидів або сульфідів металів. Ці речовини характеризуються своєю стійкістю до світла. Діапазон кольорів, яких ми можемо отримати за допомогою цих речовин, менший, ніж у органічних барвників. Сьогодні для фарбування ліків використовуються переважно жовті та червоні оксиди заліза (E172), а також титану діоксид (E170), карбонат кальцію, гідроксид заліза, оксид заліза, вугілля медичне, алюміній [42].

Органічні барвники – це синтетичні хімічні сполуки, які виявляють інтенсивне забарвлення. Вони мають широкий спектр відтінків більшої інтенсивності кольору, ніж натуральні барвники. Вони більш доступні та дешевші,

ніж натуральні барвники. Їх поділяють на п'ять груп, серед них найпоширенішими у фармації є:

1. Азобарвники – азорубін (E122), амарант (E123), жовтий «сонячний захід» (E110), червоний чарівний AG (E192), понсо 4R (E124), тартразин (E102), чорний блискучий BN (E151).
2. Трифенілметанові – синій патентований V (E131) та діамантовий синій (E133).
3. Індигоїдні – індигокармін (E132).
4. Ксантенові – еритрозин (E127).
5. Хінолінові – хіноліновий жовтий (E104) [42].

Важливою характеристикою синтетичних барвників є їх фарбувальна здатність, а також стійкість до світла, окисників, відновників, зміни рН.

Природні барвники – речовини з різною хімічною будовою та різноманітними фізико-хімічними властивостями, які отримують екстракцією з різних частин рослин, дерев або продуктів тваринного походження. Їх колір зумовлений наявністю в їх складі антоціанів, каротиноїдів, флавоноїдів, хлорофілів та інших сполук. Загалом природні барвники менш стійкі до дії світла, тепла та певних значень рН, ніж інші групи барвників. Однак вони мають перевагу в тому, що вони мають широку прийнятність. Найбільш часто використовувані природні барвники у фармацевтичних продуктах: кармін (отримують із висушених тіл самок комах кошениль), хлорофіл, куркумін, бетаїн, антоціани [43].

Отже, коригенти органолептичних показників дуже важливі при отриманні рідких лікарських форм для зовнішнього застосування, особливо ополіскувачів та еліксирів для ротової порожнини, оскільки вони покращують споживчі властивості (смак, запах, колір), підвищують стабільність препарату, створюють позитивний психологічний ефект у пацієнтів та сприяють однорідності лікарської форми. Це все разом підвищує прийнятність і ефективність препаратів.

2.4 Об'єкти та методи досліджень

Для вирішення поставленого завдання, одержання еліксиру комплексної дії для лікування та профілактики запальних процесів ротової порожнини, нами було використано АФІ рослинного походження та допоміжні речовини, що широко застосовуються у фармацевтичній практиці. Їх перелік та функціональні властивості наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Характеристика компонентів, обраних для дослідження

Компонент	Функціональне призначення
Екстракт кори дуба Натрію фторид Олія шипшини	Забезпечення фармакологічного ефекту
Олія грейпфруту Олія апельсину Олія лимону Олія лемонграса Олія меліси Олія сосни Олія евкаліпту Ваніль	Забезпечення фармакологічного ефекту, коригент запаху та смаку
Гліцерин	Солубілізатор, стабілізатор, розчинник ефірних олій
Сорбіт	Коригент смаку
Кислота лимонна	Регулятор рН
Спирт 70%	Розчинник, консервант, забезпечення фармакологічного ефекту
Вода очищена	Розчинник

Контроль якості експериментальних зразків та готового продукту проводили за параметрами, наведеними в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Органолептичні та фізико-хімічні показники еліксиру

Назва показника
1. Зовнішній вигляд зубного еліксиру
2. Колір
3. Запах зубного еліксиру
4. Смак зубного еліксиру
5. Водневий показник рН 6,0 - 9,0
6. Вміст етанолу

Для визначення органолептичних показників зразків використовували методи наведені в ДФУ, а саме **Визначення прозорості і ступеня каламутності рідин** (ДФУ 2.2.1, 2-е видання).

Визначення смаку проводили органолептично за методом оцінки коригентів, запропонований А. І. Тенцовою. Метод заснований на розмежуванні інтенсивності сприйняття відчуттів і емоцій при проведенні аналізу. Органолептична оцінка випробовуваного коригента проводилася групою з 10 осіб за п'ятибальною системою. З отриманих даних виводили індекс смаку як середнє арифметичне від всіх свідчень для осіб, що брали участь у випробуваннях. Чим більше числовий індекс, тим вище маскуючий потенціал коригента.

Визначення запаху проводили органолептично. Випробовуваний розчин розподіляли тонким шаром на годинниковому склі діаметром від 6 см до 8 см; через 5 хв визначали запах або приходять до висновку про його відсутність

рН одержаних зразків визначали потенціометрично за методикою ДФУ, описаною в статті 2.2.3.

Вміст етанолу визначали пікнометричним методом згідно з методикою ДФУ, описаній у статті 2.9.10.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Основним способом використання лікарських засобів для профілактики та лікування захворювань ротової порожнини є полоскання, яке може здійснюватися за допомогою ополіскувачів та еліксирів. Ці засоби містять активні інгредієнти, які допомагають знижувати запалення, знищувати шкідливі бактерії, освіжати дихання та зміцнювати емаль зубів.

2. Створення лікарського препарату у формі еліксиру для лікування та профілактики запальних процесів ротової порожнини є перспективним напрямком у стоматології. Подальші дослідження та розробки в цій галузі відкривають нові можливості для лікування та профілактики запальних процесів ротової порожнини.

3. Для приготування еліксиру для орального застосування використовують різні допоміжні речовини: розчинники, зволожувачі, солубілізатори, консерванти та коригенти (ароматизатори, барвники, підсолоджувачі), які виконують ряд важливих функцій.

4. Для одержання еліксиру комплексної дії було використано АФІ рослинного походження і натрію фторид, а також допоміжні речовини, що широко застосовуються у фармацевтичній практиці.

5. Наведено характеристику інгредієнтів, обраних для отримання еліксиру для ротової порожнини, а також методи дослідження готового еліксиру, які дозволяють оцінити якість та споживчі властивості продукту.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕЛІКСИРУ ДЛЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

3.1 Аналіз аптечного асортименту еліксирів та ополіскувачів для ротової порожнини на ринку України

Ми провели аналіз асортименту еліксирів та ополіскувачів для ротової порожнини, які наявні на фармацевтичному ринку України. Результати представлені в табл. 3.1

Таблиця 3.1

Аналіз асортименту еліксирів/ополіскувачів для ротової порожнини

Найменування засобу, форма випуску	Діючі речовини	Допоміжні речовини	Виробник, країна виробника	Ціна, грн
Еліксир гігієнічно-профілактичний для ротової порожнини «Йодинол, 100 мл»	Калію йодид, йод	Вода очищена, спирт полівініловий	Хімфармзавод "Червона зірка", ПАТ, Україна	72,00
Еліксир для порожнини рота «The Doctor Ромашковий, 500 мл»	Екстракти: квіток ромашки, листя шавлії; сік алое, фторид натрію,	Вода, сорбітол, пропіленгліколь, спирт, гліцерин, полісорбат 20, сахарин натрію, гідрогенізована рицинова олія PEG-40,	Фармацевтична фабрика Ельфа, Україна	122,00

Продовження табл. 3.1.

	цетилпіридинію хлорид, калію хлорид.	сополімер PVM/МА, ароматизатор, бензоат натрію, калію сорбат, натрію сульфат, бензиловий спирт, лімонен, ліналоол, СІ 16255, СІ 19140, СІ 42090		
Ополіскувач для порожнини рота «Доктор Біокон проти пародонтозу, ромашка і календула, 300 мл»	Екстракти: п'явки, календули, ромашки; вітамін С, фторид натрію, ментол	Вода, сорбітол, гліцерин, полівінілпіролідон, цетеарет, бронопол, барвник Е133	ТОВ «Біокон», Україна	54,50
Ополіскувач для порожнини рота «Лісовий Бальзам Кора дуба і ялиця, при кровоточивості ясен, 250 мл»	Екстракти: кори дуба, ялиці, кропиви, ромашки, деревію, звіробою, чистотілу; сік алое, фторид натрію, хлорид цетилпіри-	Вода, гліцерин, гідрогенізована рицинова олія PEG-40, ароматизатор, лимонна кислота, ЕДТА, феноксіетанол, сополімер PVM/МА, бензоат натрію, гідроксид натрію, сахарин натрію, сульфат натрію, бензиловий	ТОВ «Юнілевер Україна»	88,50

Продовження табл. 3.1.

	динію	спирт, евгенол, лімонен, СІ 19140, СІ 42090		
Ополіскувач для порожнини рота «Dr. Aloe, 250 мл»	Екстракти: алое, ехінацеї, кори дуба, шавлії, ромашки; олія листя евкаліпта, олія м'яти, олія ялиці білої, ментол	Вода, сорбітол, гліцерин, лаурилсульфат натрію, сахарин натрію, ЕДТА, ароматизатор, калію сорбат, бензоат натрію, СІ 42090, СІ 19140	ТОВ «КФК «Еліксир», Україна	95,00
Ополіскувач для порожнини рота «Propolis Parodont гігієнічний, 250 мл»	Екстракти: ромашки, календули, деревію; прополіс	Вода, сорбітол, PEG-40 гідрогенізована рицинова олія, ароматизатор, 2-бромом-2-нітропропан-1,3-діол	Georg BioSystems, Україна	60,00
Ополіскувач для порожнини рота «Listerine (Лістерин) Зелений чай, 250 мл»	Екстракт листя камелії, кофеїн, евкаліптол, метилсаліцилат, тимол, натрію	Вода, сорбітол, пропіленгліколь, полоксамер 407, натрію лаурилсульфат, ароматизатор, сахарин натрію, бензойна кислота, натрію	Johnson & Johnson, Італія	82,30

Продовження табл. 3.1

	фторид, ментол	бензоат, сукралоза, CI 16035, CI 42090		
Ополіскувач для порожнини рота «Listerine Total Care Teeth Priotection Захист зубів, 250 мл»	Евкаліптол, цинку хлорид, натрію фторид, ментол	Вода, сорбітол, пропіленгліколь, полоксамер 407, натрію лаурилсульфат, ароматизатор, бензойна кислота, натрію бензоат, натрію сахарин, сукралоза, CI 16035, CI 42090.	Johnson & Johnson, Італія	129,00
Ополіскувач для порожнини рота «Lacalut Aktiv (Лакалут Актив), 300 мл»	Олафлур, сульфат цинку, лактат алюмінію, хлоргексидину біглюконат	Вода, гліцерин, пропіленгліколь, PEG-40 гідрогенізована рицинова олія, ароматизатор, ацесульфам калію	Dr.Theiss Naturwaren GmbH, Німеччина	148,10
Ополіскувач для ротової порожнини «President Professional з хлоргексидином 0,2%, 100 мл»	Хлоргексидину біглюконат, цитрат натрію	Вода, ксиліт, пропіленгліколь, гідрогенізована касторова олія PEG-40, полоксамер 407, ароматизатор, сахарин натрію, бензоат натрію, лимонна кислота, CI 42090	Betafarma S.p.A., Італія	87,00

Продовження табл. 3.1

Ополіскувач для ротової порожнини «Кін (Kin) Gingival проти зубного нальоту з хлоргексидином 0,12% ,250 мл»	Хлоргексидину біглюконат, фторид натрію	Вода, гліцерин,пропіленгліколь , гідронізована рицинова олія PEG-40 , ароматизатор, сукралоза, лимонна кислота	Laboratorios Kin The Company, Іспанія	157,50
Ополіскувач для порожнини рота «PIERROT (Пірот) з хлоргексидином 250 мл»	Хлоргексидину біглюконат, натрію фторид	Вода, гліцерин, гідрогенізована рицинова олія PEG-40, поллоксамер 407, пантенол, алантоїн, ароматизатор,метилпарабен натрію, сахарози лаурат, лимонна кислота, натрію сахарин, натрію бензоат, , калію ацесульфам, спирт, CI 16035	Laboratorios cosmodent, Іспанія	195,20
Ополіскувач для порожнини рота «GUM (Гам) Paroex 0,12%	Хлоргексидину біглюконат, цетилпіридинію хлорид,	Вода, гліцерин,пропіленгліколь , гідрогенізована рицинова олія PEG-40 , ароматизатор,	Lab.boniquet s.a.u., Іспанія	321,80

Продовження табл. 3.1

хлоргексиди-ну 300 мл»	цитрат на-трію	сукралоза, лимонна кислота, CI 14720		
Ополіскувач для порожни-ни рота «Meridol (Ме-рідол) 400 мл»	Олафлур, фторид олова, цин-ку лактат	Вода, гліцерин, кси-літол, ароматизатор, сахарин, сукралоза, CI 42051	Colgate-Palmolive, Польща	185,10
Ополіскувач для порожни-ни рота «Elmex (Ел-мекс) Sensitive Plus, 400 мл»	Олафлур, фторид на-трію	Вода, пропіленглі-коль, гідрогенізова-на рицинова олія PEG-40, гліцерин, ароматизатор, бен-зоат натрію, левулі-нова кислота, леву-лінат натрію, PVP, сахарин, гідрок-сиетилцелю-лоза, анізат натрію	Colgate-Palmolive, Польща	174,70

Проведений аналіз аптечного асортименту еліксирів та ополіскувачів для ротової порожнини, представлених на фармацевтичному ринку України показав, що існує широкий вибір продуктів, які відповідають різним потре-бам споживачів. Вони наявні як імпорного, так і українського виробництва. У результаті сегментаційного аналізу за виробничою ознакою виявлено, що співвідношення між лікарськими засобами вітчизняних та іноземних вироб-ників складає 40% та 60% відповідно. Серед українських виробників лідером з виробництва ополіскувачів для ротової порожнини є ТОВ «Юнілевер Укра-їна», засоби якого представлені серією «Лісовий Бальзам» та складають 20%. Крім того, значний обсяг продукції на фармацевтичний ринок України над-

ходить від ТОВ «Біокон» (серія ополіскувачів «Доктор Біокон») – 13% та Фармацевтична фабрика «Ельфа» (серія еліксирів для порожнини рота «The Doctor») – 7% (рис. 3.1).

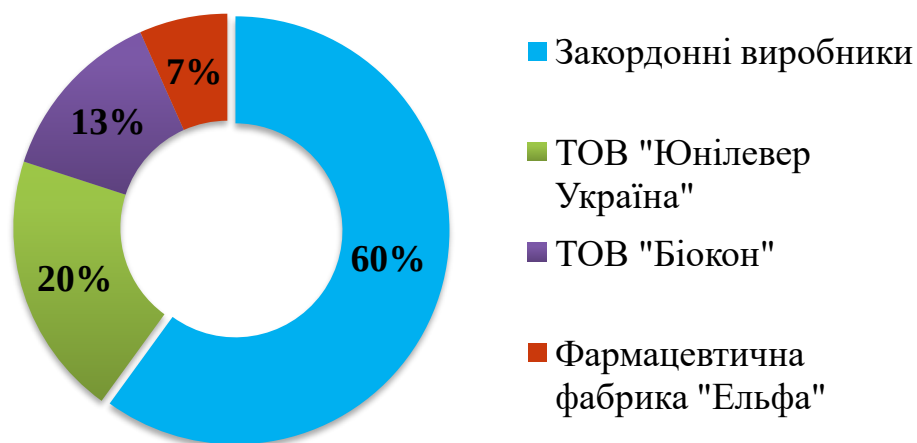


Рис. 3.1 Діаграма співвідношення еліксирів/ополіскувачів для ротової порожнини вітчизняного та закордонного виробництва

Аналіз за складом показав, що більшість засобів виготовляється на основі синтетичних субстанцій – 53% [1]. Існує також ряд еліксирів та ополіскувачів на рослинній основі, хоча їх на ринку лише 12% від загального асортименту. Рослинні екстракти, такі як квітки ромашки, календули, листя м'яти перцевої, листя шавлії, деревію, кропиви, звіробою, кора дуба та сік алое, забезпечують лікувальний ефект та безпечне використання. Ці природні компоненти можуть бути ефективною альтернативою синтетичним засобам завдяки своїм антисептичним, протизапальним і заспокійливим властивостям.

Також існують комбіновані засоби, які займають важливе місце на ринку ополіскувачів для ротової порожнини – 35% (рис.3.2). Вони поєднують в собі як синтетичні, так і рослинні компоненти. Комбіновані засоби містять антисептики, такі як хлоргексидин, разом із рослинними екстрактами, що підсилюють їхню дію. Наприклад, комбінація хлоргексидину з екстрактом ромашки або шавлії може забезпечити потужний протизапальний ефект, що

особливо важливо при лікуванні гінгівіту або інших запальних процесів слизової порожнини рота.



Рис. 3.2 Розподіл еліксирів/ополіскувачів для ротової порожнини за складом

Окрім того, переважна більшість ополіскувачів («Доктор Біокон», «Listerine», «Lacalut Aktiv», «Meridol», «Elmex») містять сполуки фтору, що зміцнюють зубну емаль і запобігають карієсу.

Результати аналізу фармацевтичного ринку показали, що асортимент лікарських засобів для профілактики та лікування запальних захворювань ротової порожнини складається переважно з ополіскувачів, які містять потужні антисептики – хлоргексидин та цетилпіридінію хлорид, що перешкоджають утворенню зубної бляшки, пригнічують запальні процеси у яснах та слизовій оболонці та мають тривалий бактерицидний ефект. Але існують обмеження щодо використання ополіскувачів на їх основі. Ними не можна користуватися більше двох тижнів, оскільки це може призвести до пригнічення не тільки патогенної, а й сапрофітної мікрофлори та дисбактеріозу, а також негативно вплинути на емаль зубів [1, 12, 44].

Таким чином, було встановлено, що асортимент лікарських засобів у вигляді еліксирів та ополіскувачів без хлоргексидину (рис. 3.3) є обмеженим – 12% та представлений як вітчизняними (ополіскувачі серії «Доктор Біокон», «Dr. Aloe», «Propolis Parodont»), так і закордонними виробниками (ополіскувачі серії «Listerine», «Meridol», «Elmex») Ці засоби зазвичай призначені

для профілактики запальних захворювань ротової порожнини, таких як гінгівіт та пародонтит, а також для підтримки загальної гігієни рота [1].

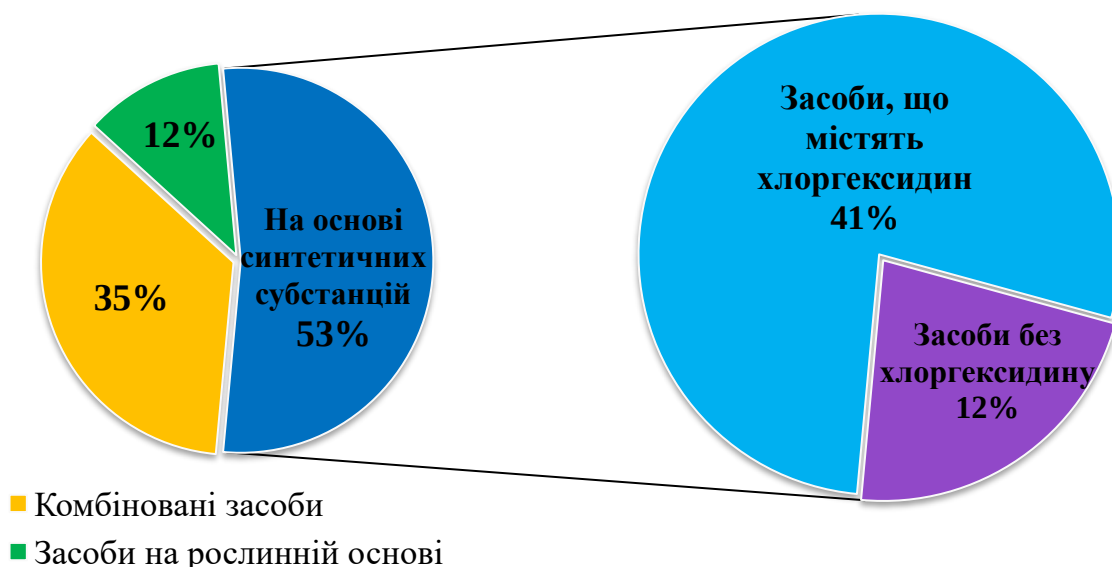


Рис. 3.3 Розподіл еліксирів/ополіскувачів для ротової порожнини за вмістом хлоргексидину

Тому перспективним є створення еліксиру на рослинній основі, який містить спирт в якості антисептика, що дозволить тривало використовувати його не лише для профілактики, а й для лікування стоматологічних захворювань [1].

3.2 Розробка складу стоматологічного еліксиру для лікування та профілактики запальних захворювань ротової порожнини

До складу зубних ополіскувачів, як правило, входить **спирт етиловий**, який виконує функції розчинника та консерванта, пригнічуючи зростання мікробів в готовому продукті і забезпечує припікаючий і дубильний вплив на слизову ротової порожнини. Має кровоспинні властивості. Спирт - хороший розчинник багатьох органічних речовин. Зменшує кількість піни, що утворюється, або повністю запобігає її появі. Окрім низки позитивних технологічних властивостей спирт етиловий є високоефективним антимікробним компонентом, який дозволяє його додати до складу препарату, який розробляється, в

якості АФІ. Спирт 70%-ний має виражену антимікробну дію, при цьому сила стерилізації прирівнюється до 3%-ного розчину фенолу або 0,1%-ну розчину сулеми. Із збільшенням концентрації спирту його антимікробні властивості знижуються, тому що в цих випадках спирт викликає денатурацію білків, що перешкоджає його проникненню в глиб тканин, тому дезінфікуючий ефект буде поверхневим. Тому до складу розчину, що розробляється на основі літературних даних запропоновано введення спирту етилового в якості консерванта, розчинника та антисептичного компонента [45].

Препарати дуба мають в'яжучу та протизапальну дію. Танін (основна діюча частина дубильних частин кори) при зіткненні з раною з'єднується з білками, утворюючи захисну плівку, що оберігає тканину від місцевого подразнення, внаслідок чого зменшується запалення та біль. Танін взаємодіє з білками мікроорганізмів, зупиняє їх зростання або призводить до їхньої загибелі. Тому до складу еліксиру було запропоновано введення *екстракту кори дуба* в якості АФІ [45].

Натрію фторид – твердий порошок без кольору та запаху. Добре розчиняється у воді та безводному фтороводорі. Нерозчинний у етиловому спирті. В медицині використовується в стоматології для профілактики захворювань тканин зуба. Тому до складу еліксиру його було введено в якості АФІ для профілактики карієса [45].

Для корекції органолептичних показників запропоновано введення в якості компонентів для маскування запаху *віддушку яка представляє собою суміш ефірних олій у різних пропорціях*, які окрім ароматизації і надання смакових якостей забезпечать антибактеріальну дію, що у поєднанні з екстрактом та спиртом етиловим забезпечують ефективну протизапальну, дезодоруючу та кровоспинну дію еліксиру. Згідно з літературними даними вводили віддушку у кількості 1-2% від загального об'єму. Для забезпечення введення ефірних масел в середовище вода-спирт їх попередньо розчиняли у гліцерині. Гліцерин в даному випадку виступає як розчинник, солубілізатор,

стабілізатор та забезпечує пом'якшуючу дію на слизову ротової порожнини.

Гліцерин вводився у суміш у кількості 6-10% від загального об'єму розчину.

Розрахунки проводились у пробних зразках по 10 мл за оцінки коригентів, запропонований А. І. Тенцовою (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Оцінка органолептичних показників еліксиру при введенні
натуральних ароматизаторів**

Зразок N	Склад	Пропорція	Органолептична характеристика	Бали за Тенцо- вою
1.	Чистий зразок		Різко виражений запах спирту та екстракту кори дуба	1
2.	Олія меліси, евкаліпту, сосни, грейпфруту	3:2:2:2	Масло евкаліпта переважає, характерний запах	3
3.	Олія грейпфруту, апельсину, лимону	1:2:1	Приємна цитрусова комбінація, проте відчувається надлишок апельсина	3
4.	Олія грейпфруту, апельсину, лимону	2:1:1	Приємна цитрусова комбінація, проте відчувається надлишок грейпфруту	3
5.	Олія грейпфруту, апельсину, лимону	1:1:2	Приємна цитрусова комбінація, проте відчувається надлишок лимону	3
6.	Олія грейпфруту, апельсину, лимону	2:2:2	Цитрусовий аромат занадто виражений	2
7.	Олія грейпфруту, апельсину, лимону	1:1:1	Приємна цитрусова комбінація. Оптимальна, ненав'язлива	4

Продовження табл. 3.2.

8.	Олія грейпфруту, апельсину, лимону, екстракт ванілі	1:1:1:2	Злегка концентрований гіркуватий аромат ванілі. Не бажана комбінація. Необхідно щось для пом'якшення аромату	2
9.	Олія грейпфруту, апельсину, лимону, екстракт шоколаду	1:1:1:3	Приємне поєднання цитрусу та шоколаду. М'який, приємний аромат	5
10.	Олія грейпфруту, апельсину, лимону, екстракт шоколаду	1:1:1:2	Аромат шоколаду слабо виражений, бажане підвищення вмісту шоколадної есенції	4
11.	Олія грейпфруту, апельсину, лимону, шоколадна есенція	1:1:1:4	Аромат шоколаду сильно виражений, бажане зменшення вмісту шоколадної есенції	3
12.	Олія грейпфруту, апельсину, лимону, шоколадна есенція, ваніль	1:1:1:3:2	Приємний свіжий, солодкий аромат. Ідеально підходить у використанні в ополіскувачах для дітей	5

Слід зазначити, що введення ефірних олій значно покращило запах еліксиру, що розробляється, але щодо смаку необхідне було введення підсолоджувала, в якості якого було використано *сорбіт*. На основі органолептичних досліджень смаку було запропоновано введення сорбіту у кількості 3-5% від загального об'єму розчину.

Слина – прозорий в'язкий секрет слинних залоз, що має слаболужну реакцію. Кислотність слини залежить від швидкості слиновиділення. Зазвичай кислотність змішаної слини людини дорівнює 6,8-7,4 рН, але при великій швидкості слиновиділення досягає 7,8 рН. Тому засіб, який розробляється

повинен мати кислотність, яка б відповідала фізіологічному стану ротової порожнини [45].

В ході досліджень нами було обрано склад еліксиру, рН якого за результатами досліджень варіював від 8, 2 до 8,36, а це не відповідає вимогам до засобів для ротової порожнини, тому необхідне введення для корекції рН ще одного компоненту. Серед регуляторів водневого показника було обрано кислоту лимонну (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Дослідження рН експериментальних зразків еліксиру

Кількість лимонної к-ти, %	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45
Значення рН зразка	8,06	7,96	7,76	7,68	7,42	7,39	7, 23	7,11	6,87

Таким чином в ході роботи було запропоновано склад еліксиру, який наведено в табл. 3.4

Таблиця 3.4

Склад та функціональне призначення інгредієнтів еліксиру , що розробляється

Компонент	Вміст, %	Функціональне призначення
Екстракт кори дуба рідкий	10	Забезпечення фармакологічного ефекту
Натрію фторид	1	Забезпечення фармакологічного ефекту
Олія грейпфруту Олія апельсину Олія лимону	2	1. Забезпечення фармакологічного ефекту 2. Коригент запаху та смаку
Гліцерин	6	1. Солюбізатор 2. Стабілізатор 3. Розчинник ефірних олій

Продовження табл. 3.4.

Сорбіт	3	Коригент смаку
Кислота лимонна	0,3	Регулятор рН
Спирт 70%	50	1. Розчинник 2. Консервант 3. Забезпечення фармакологічного ефекту
Вода очищена	До 100	Розчинник

У зв'язку з тим, що препарат який розробляється є рідкою формою для зовнішнього застосування, контроль якості проводився за показниками вимогам ТУ 10-04-16-108-88 «Зубні еліксири», результати наведеними у табл. 3.5

Таблиця 3.5

Показники якості еліксиру для ротової порожнини

Показник якості	Допустимі норми	Відповідність готового продукту
Зовнішній вигляд	Однорідна прозора рідина	Відповідає
Колір	Світло-коричневий	Відповідає
Запах	Приємний аромат зі свіжими нотками	Відповідає
Смак	Свіжий приємний солодкуватий	Відповідає
рН	6,5 - 7,8	Відповідає
Вміст етанолу, %	55 - 70	Відповідає

Згідно з результатами проведених досліджень щодо підбору оптимального якісного та кількісного складу еліксиру для ротової порожнини та тех-

нології його одержання розроблено рідку лікарську форму яка за всіма споживчими та якісними показниками відповідає стандартам, що регламентують якість.

Враховуючи одержані експериментальні дані досліджень, можна зробити висновок про доцільність випуску запропонованого рідкого засобу у флаконах по 100 або 200 мл зі скла або полімерного матеріалу для забезпечення герметичності при зберіганні. Для цього нами запропоновано схеми промислового виробництва з урахуванням обладнання та параметрів виробництва.

Процес одержання розчину включає в себе підготовчі стадії. Основний технологічний процес включає наступні стадії: відважування та відмірювання компонентів, просіювання, приготування розчину з введенням лимонної кислоти та сорбіту, розчинення ефірних олій у гліцерині, та приготування готового продукту шляхом поєднання напівпродуктів зі стадії 1 та 2 з додаванням спирту етилового 70%. Останньою стадією є стадія пакування, маркування і відвантаження готової продукції.

Процес виробництва повинен проводитись з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог, спрямованих на попередження мікробного забруднення сировини, напівпродуктів та готової продукції. З цією метою необхідно проводити санітарну підготовку виробництва, що включає підготовку приміщень, технологічного обладнання та персоналу до роботи, яка наводяться у технічному регламенті виробництва та стандарті підприємства "Санітарна підготовка виробництва".

Речовини, що поступають на стадію підготовки сировини, повинні супроводжуватись документами вхідного контролю, які підтверджують відповідність їх якості нормативно-технічній документації (мати аналітичний паспорт згідно до вимог НТД), а також повинні бути перевірені на мікробіологічну чистоту; на етикетці повинно бути вказано виробник, номер серії або партії, дата виготовлення, термін придатності, умови зберігання.

Технологічний процес характеризується простотою та економічністю. Використання сучасного обладнання дозволяє скоротити ланцюг технологічних операцій, що в свою чергу дозволяє знизити мікробну контамінацію напівпродуктів та готових виробів, втрати при виробництві та підвищує його рентабельність. Таким чином, було запропоновано спосіб отримання еліксиру для ротової порожнини і складено технологічну схему його виробництва, яку наведено на рисунку 3.4.

Технологічна схема виробництва еліксиру

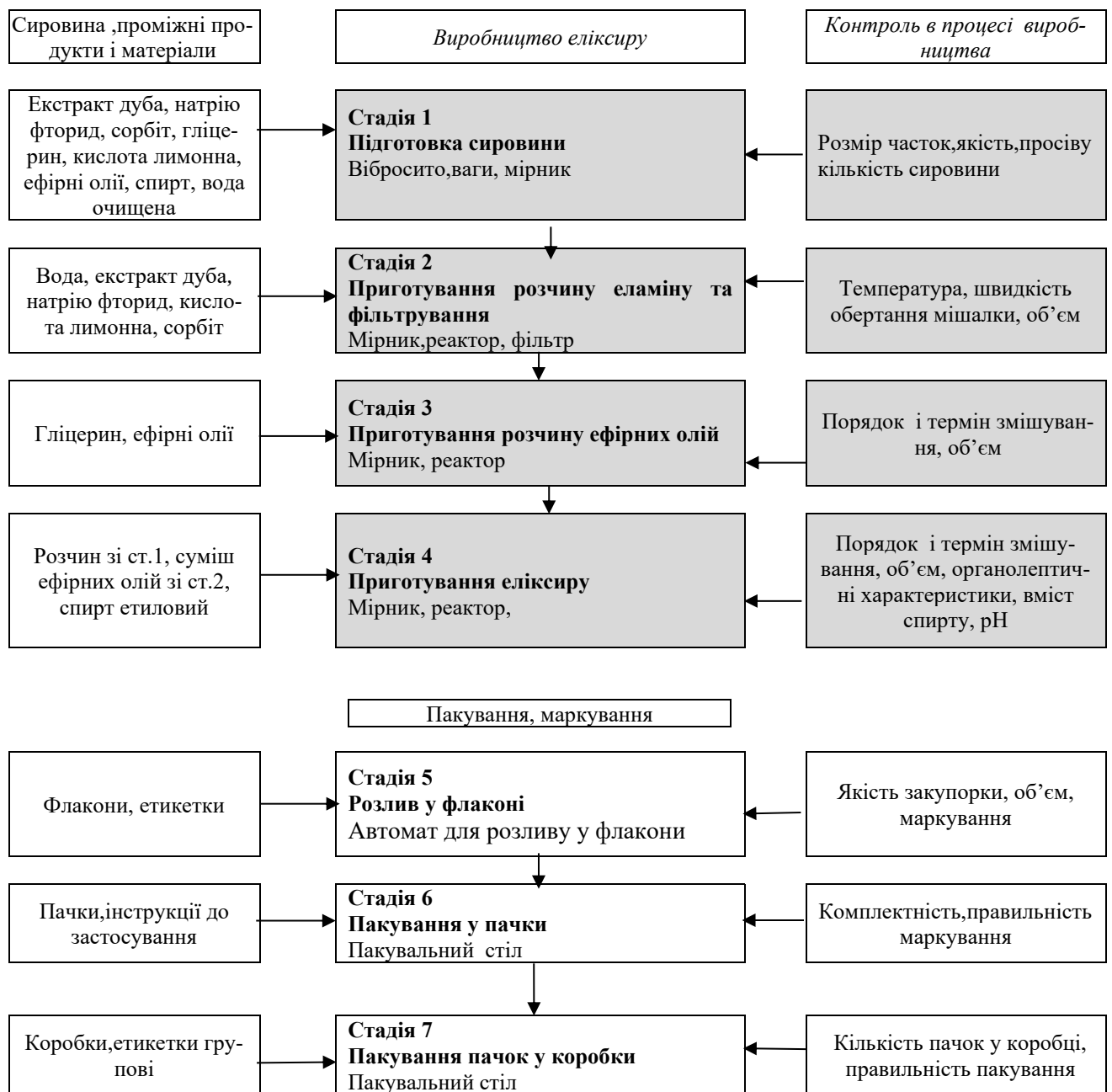


Рис. 3.4 Технологічна схема виробництва еліксиру

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено аналіз аптечного асортименту еліксирів та ополіскувачів для ротової порожнини, представлених на фармацевтичному ринку України.
2. Теоретично обґрунтовано введення спирту етилового в якості консерванта, розчинника та антисептичного компонента.
3. Проведено корекцію органолептичних показників шляхом введення в якості компонентів для маскуванню запаху віддушки, яка є сумішшю ефірних олій у різних пропорціях, в кількості 1-2% від загального об'єму.
4. Проведено дослідження рН готового еліксиру для ротової порожнини, в результаті якого встановлено, що для корекції рН необхідно ввести ще один компонент. Серед регуляторів водневого показника було обрано лимонну кислоту.
5. У зв'язку з тим, що препарат який розробляється є рідкою формою для зовнішнього застосування, було проведено контроль якості за такими показниками, як зовнішній вигляд, колір, запах, смак, рН, вміст етанолу.
6. Розроблено технологічну схему отримання еліксиру для ротової порожнини, визначено критичні стадії та параметри, які необхідно контролювати.

ВИСНОВКИ

1. Розглянуто основні запальні захворювання порожнини рота, принципи їх профілактики та лікування. Наведено асортимент лікарських засобів та основні лікарські форми, які використовуються для лікування цих захворювань.

2. Теоретично обґрунтовано актуальність створення лікарського препарату у формі еліксиру для лікування та профілактики запальних процесів ротової порожнини. Для одержання еліксиру комплексної дії було використано АФІ рослинного походження і натрію фторид, а також допоміжні речовини, що широко застосовуються у фармацевтичній практиці.

3. Наведено характеристику інгредієнтів, обраних для отримання еліксиру для ротової порожнини, а також методи дослідження готового еліксиру, які дозволяють оцінити якість та споживчі властивості продукту.

4. Проведений аналіз аптечного асортименту еліксирів та ополіскувачів для ротової порожнини, представлених на фармацевтичному ринку України, показав актуальність створення лікарського препарату у формі еліксиру на рослинній основі, який містить спирт в якості антисептика, що дозволить тривало використовувати його не лише для профілактики, а й для лікування стоматологічних захворювань.

5. Експериментально доведено доцільність введення коригентів органолептичних показників та рН до складу еліксиру для ротової порожнини.

6. Дослідження показників якості готового продукту проводили за такими показниками: зовнішній вигляд, колір, запах, смак, рН, вміст етанолу.

7. Розроблено та обґрунтовано технологічну схему виробництва еліксиру для ротової порожнини з урахуванням обладнання та параметрів виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Паламарчук О. Ю., Пономаренко Т. О., Гриценко В. І. Актуальність створення еліксиру для лікування та профілактики запальних процесів ротової порожнини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали XI Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 28 листопада 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 27.
2. Шманько В. В., Котик М. І., Микитів М. В. Сучасні підходи до лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 71.
3. Development of Formulas and Technology of Dental Elixirs with the Use of Plant Resources and Thermal Mineral Waters of Georgia / N. Abuladze¹ et al. *International Journal of Recent Trends in Engineering & Research (IJRTER)*. 2018. Vol. 04, Iss. 5. P. 100-106.
4. The Caries Microbiome: Implications for Reversing Dysbiosis / A. C. R. Tanner et al. *Advances in Dental Research*. 2018. Vol. 29(1). P. 78–85.
5. Valm A. M. The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. *Journal of Molecular Biology*. 2019. Vol. 431(16). P. 2957–2969.
6. Мельник А. Л. Інтегральна характеристика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота / А. Л. Мельник, та ін. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. 14, № 1. С. 215-220.
7. Карієс – як він впливає на організм? URL:
<https://hcentrum.pl/uk/%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%96%D1%94%D1%81-%D1%8F%D0%BA-%D0%B2%D1%96%D0%BD-%D0%B2%D0%BF%D0%BB%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D1%94-%D0%BD%D0%B0-%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D1%96%D0%B7%D0%BC/>
 (дата звернення: 4.10.2024).

8. Methods of Primary Clinical Prevention of Dental Caries in the Adult Patient: An Integrative Review / N. Veiga et al. *Healthcare (Basel)*. 2023. Vol. 11(11). P. 1635.
9. Грудянов О. І., Фролова О. А. Захворювання пародонту та міри їх профілактики. URL: https://medcryonika.com.ua/ukr/publics/scientific_articles/zabolevania_paradonta.html (дата звернення: 4.10.2024).
10. Oral diseases: a global public health challenge / M. A. Peres et al. *Lancet*. 2019. Vol. 394(10194). P. 249–260.
11. The oral microbiome – An update for oral healthcare professionals / M. Kilian et al. *Br. Dent. J.* 2016. Vol. 221. P. 657–666.
12. Evaluation of new Seawater-based Mouth Rinse Versus Chlorhexidine 0.2% Reducing Plaque and Gingivitis Indexes. A Randomized Controlled Pilot Study / J. L. Calvo-Guirado et al. *Appl. Sci.* 2020. Vol. 10. P. 982.
13. Antibacterial and clinical effectiveness of a mouthwash with a novel active system of amine + zinc lactate + fluoride: a randomized controlled trial / L. Montesani et al. *Clin Oral Investig.* 2024. Vol. 28(1). P. 90.
14. Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics / J. T. Marchesan et al. *Periodontol 2000*. 2020. Vol. 82(1). P. 93-114.
15. Trombelli L., Farina R., Silva C. O., Tatakis D. N. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018. Vol. 89(1). P. 46-73.
16. Дубель Н. І., Грицик Л. М., Грицик А. Р. Обґрунтування композиції фітозбору для лікування запальних захворювань пародонту. *Вісник фармації*. 2024. № 1(107). С. 43.
17. What is the future of Periodontal Medicine? / R. G. Fischer et al. *Braz Oral Res.* 2021. Vol. 24, № 35. P. 102.
18. Поширеність та лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота. огляд літератури / Н. І. Гелей та ін. *Актуальні питання сучасної науково-практичної стоматології* : матеріали 9-ї Міжнар. стоматоло-

гічної конф. студентів та молодих вчених, м. Ужгород, 20 берез. 2021 р. Ужгород : Видавництво «ФОП Сабов А.М.», 2019. С. 243.

19. Антибактеріальна терапія в стоматології : навч. посіб. / Т. Петрова та ін. Львів : «Магнолія 2006», 2023. 295 с.

20. Лікарські засоби, що застосовуються в пародонтології : навч.-метод. посіб. / А. В. Самойленко та ін. Дніпропетровськ, 2015. 161 с.

21. Сучасні засоби догляду за ротовою порожниною, жувальні гумки. Правила їхнього використання / Г. М. Мельничук та ін. *Art of medicine*. 2019. № 1(9). С. 80–86.

22. Petrushanko T. O., Loban G. A., Moshel T. N., Hanch O. V. Therapeutic potential of lactobacilli-based drug in the treatment of generalized periodontitis. *World of Medicine and Biology*. 2020. Vol. 4(74). P. 121-125.

23. Савичук Н. О. Мікробіом порожнини рота та його роль у підтриманні загального й стоматологічного здоров'я. *Здоров'я України*. 2021. № 4(497). С. 57.

24. Сучасний погляд на застосування ополіскувачів для ротової порожнини / Н. В. Манащук та ін. *Клінічна стоматологія*. 2019. № 2. С 11–18.

25. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.10.2024).

26. Tabletki.ua : офіційний сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/> (дата звернення: 10.10.2024).

27. Гриновець І., Сторожинська М., Гриновець В. Розробка складу, технологія і дослідження ополіскувача для порожнини рота з цинку сульфатом. *Молодий вчений*. 2024. № 3(127). С. 18-24.

28. Зубний еліксир. URL: https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D1%83%D0%B1%D0%BD%D0%B8%D0%B9_%D0%B5%D0%BB%D1%96%D0%BA%D1%81%D0%B8%D1%80 (дата звернення: 10.10.2024).

29. Poppolo Deus F., Ouanounou A. Mouthwashes and their use in dentistry: a review. URL:<https://www.oralhealthgroup.com/features/mouthwashes-and-their-use-in-dentistry-a-review/> (Date of access: 16.11.2024).

30. Handbook of Pharmaceutical Excipients / eds. : P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. 8th ed. London : American Pharmacists Association, 2017. 945 p.

31. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

32. Семченко К. В., Вишневська Л. І. Обґрунтування складу пастилок на основі оцінки органолептичних показників. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 4(61). С. 23–26.

33. Коригенти. URL : <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3688/korigenti> (дата звернення: 10.10.2024).

34. Al Humaid J. Sweetener content and cariogenic potential of pediatric oral medications. *International journal of health sciences*. 2018. Vol. 12(3). P. 75–82.

35. Ankit Majie. Natural sweeteners and its use in pharmaceutical industry. DOI: 10.14293/S2199-1006.1.SOR-.PPCRINY.v1

36. Sharma A. V., Sharma P. V. Flavoring Agents in Pharmaceutical Formulation. *Ancient Sci Life*. 2023. Vol. 8(1). P. 38–40.

37. Ароматизатори. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2871/aromatizatori> (дата звернення: 10.10.2024).

38. Lachman L. Theory and practice of Industrial Pharmacy. *Chapter*. 2021. Vol. 12. P. 365–374.

39. Natural flavoring agents used in pharmaceutical industry / A. Apurva et al. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*. 2023. Vol. 10(3). P. 150-155.

40. Somil D. Review of Flavoring agents used in Pharmaceuticals. *World J Pharm Med Res*. 2019. Vol. 5(4). P. 116–117.
41. Барвники. URL:
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1852/barvniki> (дата звернення: 10.10.2024).
42. Organic Colouring Agents in the Pharmaceutical Industry / M. Šuleková et al. *Folia Veterinaria*. 2017. Vol. 61(3). P. 32-46.
43. Novelia D. A S., Asra R. A Review: Natural Resources as Natural Dyes in Pharmaceutical Products. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2020. Vol. 8(5). P. 82–87.
44. Chlorhexidine: An Elixir for Periodontics / A. Thangavelu et al. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020. Vol. 12(1). P. 57-59.
45. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада : В. П. Черних, І. М. Перцев ; ред. – упоряд. : С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.

ДОДАТКИ