

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Крива Крістіна Володимирівна

УДК 615.451.2.3.014.2:616.314

ДИСЕРТАЦІЯ

**Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки
дентальної адгезивної плівки**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



К.В. Крива

Науковий керівник: Рубан Олена Анатоліївна, доктор фармацевтичних наук,
професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Крива К. В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки дентальної адгезивної плівки.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2025.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу, технології та методів контролю якості дентальної адгезивної плівки комплексної дії для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії зубів, запобігання формування мікробних біоплівки, елімінації патогенної мікрофлори.

У першому розділі наведено сучасний стан профілактики та терапії захворювань зубної емалі. Визначено, гіперестезія твердих тканин зубів є надзвичайно поширеним явищем, що супроводжується патологічним болем, який порушує якість життя пацієнтів. Наведено теорії виникнення гіперестезії, можливі місця її локалізації, етіологічну картину за клінічним перебігом, основні підходи до її терапії. Встановлена доцільність використання гідроксиапатиту кальцію (ГАК) в стоматології. Встановлено, що терапевтичні властивості ГАК залежать від походження матеріалу, способу його синтезу, фазового складу та розміру частинок. Доведено, що карієс може бути безпосередньо пов'язаний з розвитком гіперестезії, оскільки він послаблює захисні механізми зуба і збільшує його вразливість до зовнішніх подразників. Встановлено можливість використання протимікробних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) для профілактики розвитку карієсу у складі комплексної терапії гіперестезії зубної емалі. Вивчено використання полімерних матеріалів для лікарських засобів, що використовуються у стоматології. Показано, що використання плівок може захистити дентин та зменшити його чутливість, сприяти профілактиці карієсу та його лікуванню на ранніх стадіях, надати естетичний ефект.

У *другому розділі* визначено загальну концепцію досліджень з розробки складу та технології плівки дентальної адгезивної з ГАК та антимікробними АФІ, що включає попередні дослідження з кристалографічних характеристик субстанції, обґрунтування та вибір АФІ та їх концентрації у складі лікарського засобу (ЛЗ), вибір дисперсійного середовища, плівкоутворювача та пластифікатора у складі лікарської форми (ЛФ), розробка технології виготовлення ЛЗ, вивчення властивостей розробленого препарату та його стабільності, визначення умов зберігання. Наведено характеристику об'єктів дослідження – АФІ та допоміжних речовин, які використовувались у розробці ЛЗ, та методи досліджень, які дозволили обґрунтувати раціональний склад і технологію плівки дентальної адгезивної з ГАК та антимікробними АФІ.

У *третьому розділі* наведено результати маркетингового та організаційно-економічного обґрунтування розробки нового стоматологічного засобу із ГАК та антимікробними АФІ та доцільність його впровадження на вітчизняний фармацевтичний ринок. Вивчено структуру українського ринку засобів для профілактики та лікування стоматологічних захворювань. Проаналізовано асортимент представлених засобів за країнами-виробниками, за брендами, за формами випуску та доведено, що ринок на 90% імпортозалежний. Досліджено дані щодо імпорту та експорту засобів для гігієни порожнини рота та зубів та показано, що внутрішнє споживання даної категорії товарів стабільне. Проаналізовано склад десенситивних засобів, виявлено найбільш популярні АФІ, що застосовуються для усунення проявів гіперестезії зубів з розподілом їх на лікарську рослинну сировину, мінерально-біологічну та синтетичну. Встановлено популярність використання у стоматологічних засобах ГАК як речовини з високою біосумісністю, безпечністю і зручністю в роботі.

Проведено дериватографічні дослідження ГАК. Встановлено термічну стабільність субстанції при пропонованих температурних режимах проведення технологічного процесу виготовлення плівки дентальної.

Вивчено кристалографічні характеристики субстанції ГАК під торговою назвою «Kalident Powder 100». Встановлено, що дана субстанція є

полідисперсною речовиною, здатною до агломерації, що може негативно позначитись на однорідності її розподілу у стоматологічному лікарському засобі, показано можливе отримання дисперсії з частинками невеликого розміру.

Досліджено вплив різних за природою дисперсійних середовищ (водних та неводних розчинників) на фізико-хімічні характеристики ГАК. Встановлено, що найбільша зміна форми, розміру і розподілу частинок спостерігалась у сумішах ГАК з гідрофільними рідинами. Доведено, що поєднання досліджуваного порошку з комбінованими системами розчинників, що містять воду очищену, полісорбат 80, гліцерин та макрогол 400, дозволяє досягти рівномірного розподілу порошку у всьому об'ємі зразку із задовільними показниками форми та розміру. Остаточний вибір дисперсійного середовища було проведено за розподіленням ГАК у трикомпонентних сумішах. За результатами дослідження встановлено, що найбільший вплив на розподіл порошку ГАК у всьому об'ємі зразку із задовільними показниками форми та розміру мали трикомпонентні суміші. На основі мікроскопічного та органолептичного аналізу було обрано дисперсійне середовище на основі води, гліцерину та макроголу 400.

Виготовлено зразки плівки методом поливу. Досліджено седиментаційні, агрегативні, фізико-хімічні, органолептичні характеристики виготовлених зразків, задовільні характеристики мали плівки на основі ПВС, ГЕЦ, ГПЦ. Визначено структурно-механічні, адгезійні властивості та час розчинення плівок на їх основі. Встановлено, що задовільні характеристики мав зразок на основі ПВС, макроголу 400 та гліцерину.

Визначено структурно-механічні, адгезійні та фізико-хімічні властивості зразків з різним вмістом пластифікатора (гліцерина). Обґрунтовано остаточний склад плівкової основи: ПВС – 5 %, гліцерин – 4 %, макрогол 400 – 2 %.

Для встановлення оптимальної концентрації антимікробних АФІ було проведено мікробіологічні дослідження модельних зразків плівки із різними концентраціями метронідазолу та хлоргексидину біглюконату. Встановлено повільне зростання антимікробних властивостей зразків з підвищенням концентрації компонентів від 0,01 до 0,05 мг/см². Вивчено вплив ГАК на прояв

антимікробної активності дентальних плівок. Мікробіологічними дослідженнями (методом дифузії в агар та визначення консервуючої дії) обрано концентрації метронідазолу та хлоргексидину по 0,05 мг/см².

На основі комплексу проведених досліджень розроблено склад плівок дентальних адгезивних під умовною назвою «Дента-ГАК», що містить ГАК, метронідазол, хлоргексидину біглюконат, ПВС, гліцерин, макрогол 400, воду очищену.

У четвертому розділі наведено результати визначення структурно-механічних та адгезійних властивостей плівок, виготовлених за різних технологічних режимах отримання плівкової маси, за якими обґрунтовано оптимальні технологічні параметри її отримання— гомогенізація при 10000 об/хв протягом 10-15 хв та деаерації— при температурі 60 °С, швидкості обертання мішалки 24 об/хв протягом 20 хв. Наведено раціональну технологію плівки під умовною назвою «ДентаГАК», що містить стадії підготовки сировини, приготування концентрату ГАК (суспензії ГАК у гліцерині та макроголі 400) та концентрату антимікробних АФІ (суспензії метронідазолу у гліцерині з хлоргексидином біглюконатом), приготування плівкоутворюючого розчину (на основі ПВС), отримання та деаерації плівкової маси, її розливу та висушування, нарізки плівок, фасування та пакування готової продукції. Визначено критичні параметри процесу виробництва розробленого ЛЗ на кожній стадії технологічного процесу.

Проведено вивчення структурно-механічних (товщина, міцність на розрив, здатність до розтягування, міцність на розтягування) та адгезійних (пікова сила (адгезивність), робота адгезії) властивостей дентальних плівок «ДентаГАК» різних серій закладених на зберігання за різних температурних режимах. Показано однорідність результатів для всіх серій зразків. Встановлено специфікаційні показники та їх допустимі межі.

Проведено аналіз можливих методів фармацевтичного аналізу АФІ у складі дентальних плівок «ДентаГАК». Оптимізовано методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ у складі розробленого ЛЗ. Ідентифікацію ГАК

запропоновано проводити за реакціями на наявність іонів кальцію та фосфату, кількісне визначення – комплексометрично. Ідентифікацію метронідазолу проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) та реакцією на первинну ароматичну аміногрупу, ідентифікацію хлоргексидину біглюконату – ТШХ та реакцією з бромною водою, кількісне визначення метронідазолу та хлоргексидину біглюконату – методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Доведено надійність та відтворюваність методів.

Проведено вивчення фізико-хімічних властивостей дентальних плівок «ДентаГАК» (осмотичну активність, вивільнення АФІ з плівок, рН, розчинення). Показано подібність результатів для всіх серій зразків. Обґрунтовано специфікаційні показники та їх допустимі межі.

Розроблено специфікацію дентальних плівок «ДентаГАК», до якої внесено наступні показники якості ЛЗ: зовнішній вигляд, ідентифікація гідроксиapatиту кальцію, метронідазолу, хлоргексидину біглюконату, товщина, середня маса, розчинення, рН, міцність на розрив, міцність на розтягування, адгезивність, кількісний вміст гідроксиapatиту кальцію, метронідазолу, хлоргексидину біглюконату, мікробіологічна чистота, термін придатності.

Проведено дослідження стабільності дентальних плівок «ДентаГАК» у процесі зберігання при двох температурних режимах (від +15 °С до +25 °С та від +2 °С до +8 °С). Встановлено стабільність розробленого ЛЗ протягом 2 років за температури від +2°С до +25 °С.

У *п'ятому розділі* наведено результати біологічних випробувань дентальних плівок «ДентаГАК». Вивчено антимікробні властивості плівок протягом 2 років зберігання при двох температурних режимах. Встановлено збереження антимікробних властивостей плівок тому ж рівні, що і для зразків на момент виготовлення. Розроблено методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів та загального числа дріжджових та плісневих грибів, перевірено придатність методик. Проведено мікробіологічні дослідження плівок «ДентаГАК», встановлено їх відповідність критеріям прийнятності ДФУ за показником «мікробіологічна чистота» та мікробіологічну стабільність

розробленого ЛЗ протягом 24 міс. зберігання.

Ключові слова: фармацевтична розробка, засоби для застосування у стоматології, аплікаційні лікарські форми, гідроксиапатит, суспензія, плівки, мікробіологічні дослідження, структурно-механічні властивості.

Список публікацій здобувача

Статті у фахових виданнях:

1. Kryva K. V., Maslii Y. S., Herbina N. A., Ponomarenko T. O., Kaliuzhnaia O. S., Ruban O. A., Yevtifieieva O. A. Research on the development of the composition of complex action dental films with calcium hydroxyapatite. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. №1(53). С. 93–105. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.323667>. (Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті; Маслій Ю. С. – проведення частини експериментального дослідження; Гербіна Н. А. - проведення частини експериментального дослідження; Пономаренко Т. О. – огляд літературних джерел, підготовка статті до друку; Калюжная О. С. – наукова консультація, обробка та аналіз одержаних даних; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, підготовка статті до друку; Євтіфєєва О. А. – проведення частини експериментального дослідження).

2. Maslii Yu. S., Krivaya S. V., Kovalevska I. V., Ruban O. A., Liapunova O. O. Study of physicochemical characteristics of calcium hydroxyapatite "Kalident Powder 100" in the development of dental medicine. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, No 6. С. 49–61. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.21.05>. (Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті; Маслій Ю. С. – формулювання цілей та задач дослідження, наукова консультація; Ковалевська І. В. – проведення частини експериментального дослідження; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, обробка та аналіз одержаних даних; Ляпунова О. О. – проведення частини експериментального

дослідження).

3. Маслій Ю. С., Крива К. В., Рубан О. А., Євтушенко О. М. Маркетингове дослідження ринку засобів, що використовуються для профілактики та лікування гіперестезії твердих тканин зубів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2022. Т. 8, № 2, С. 74–84. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.253>. (Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті; Маслій Ю. С. – огляд літературних джерел, обробка та аналіз одержаних даних; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, наукове консультування; Євтушенко О. М. – проведення частини експериментального дослідження).

Тези доповідей конференцій:

4. Крива К. В., Маслій Ю. С. Маркетингові дослідження ринку лікарських і косметичних засобів для лікування гіперестезії зубів. *Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку* : матеріали ІХ наук.-практ. конф., м. Харків, 1 листопад 2020 р. Харків : Монограф, 2020. С. 205–207.

5. Крива К. В., Євтушенко О. М., Маслій Ю. С. Фармацевтична допомога при гіперестезії твердих тканин зубів. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., присвяч. 10-річчю кафедри соціальної фармації, м. Харків, 23-24 верес. 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 478–481.

6. Крива К. В., Маслій Ю. С., Ковалевська І. В. Вивчення впливу комбінованих систем розчинників на кристалографічні характеристики гідроксиапатиту кальцію «Kalident». Науково-практична конференція з міжнародною участю : *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету*, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 82-83.

7. Крива К. В., Маслій Ю. С. Аналіз асортименту рослинних компонентів у складі дентальних лікарських плівок. *Сучасні досягнення*

фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф., яка присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків, м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. Харків: Вид-во НФаУ, 2021. С. 132.

8. Крива К. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С., Ковалевська І. В. Дослідження розподілу частинок порошку «Kalident Powder 100» у різних дисперсійних середовищах методом лазерної дифракції. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали ІІ Міжнародної науково-практичної конференції м. Харків, 13 жовтня 2022 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 154-155

9. Крива К. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С., Калюжная О. С. Вибір допоміжних речовин при розробці плівки дентальної із гідроксиапатитом кальцію. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, м. Київ, 2023. С. 318-320.

10. Крива К. В., Маслій Ю. С., Гербіна Н. А., Калюжная О. С., Рубан О. А. Вивчення мікробіологічної чистоти нового препарату комплексної дії з гідроксиапатитом кальцію у формі дентальних плівок, ІІІ науково-практична internet-конференція з міжнародною участю : *Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я*, м. Харків, 17 січня 2025, С. 122-124.

ANNOTATION

Kryva K. V. Theoretical and experimental grounding of the development of dental adhesive film.

Dissertation for Doctor of Philosophy degree in specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy". – National Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The dissertation concerns the theoretical and experimental grounding of the composition, technology and quality control methods of a dental adhesive film of complex action for remineralization of tooth enamel, treatment and prevention of hyperesthesia of teeth, prevention of the formation of microbial biofilms, elimination of pathogenic microflora.

The first chapter presents the current state of prevention and therapy of dental enamel diseases. It is determined that hyperesthesia of hard dental tissues is an extremely common phenomenon, accompanied by pathological pain that disrupts the quality of life of patients. The theories of the occurrence of hyperesthesia, possible places of its localization, the etiological picture according to the clinical course, and the main approaches to its therapy are presented. The feasibility of using calcium hydroxyapatite (HAC) in dentistry is established. It is established that the therapeutic properties of HAC depend on the origin of the material, the method of its synthesis, phase composition and particle size. It is proven that caries can be directly related to the development of hyperesthesia, since it weakens the protective mechanisms of the tooth and increases its vulnerability to external stimuli. The possibility of using antimicrobial active pharmaceutical ingredients (API) for the prevention of caries development as part of the complex therapy of hyperesthesia of dental enamel is established. The use of polymeric materials for medicinal products used in dentistry has been studied. It has been shown that the use of films can protect dentin and reduce its sensitivity, contribute to the prevention of caries and its treatment in the early stages, and provide an aesthetic effect.

The second chapter defines the general concept of research on the development of the composition and technology of a dental adhesive film with HAC and antimicrobial APIs, which includes preliminary studies on the crystallographic characteristics of the substance, justification and selection of APIs and their concentrations in the composition of the medicinal product (MP), selection of a dispersion medium, film former and plasticizer in the composition of the dosage form (PD), development of a drug manufacturing technology, study of the properties of the developed drug and its stability, determination of storage conditions. The characteristics of the objects of research – APIs and excipients used in the development of the drug, and the research methods that allowed to substantiate the rational composition and technology of the dental adhesive film with HAC and antimicrobial APIs are presented. The third section presents the results of the marketing and organizational and economic justification of the development of a new dental product with HAC and antimicrobial APIs and the feasibility of its introduction into the domestic pharmaceutical market. The structure of the Ukrainian market for means for the prevention and treatment of dental diseases is studied. The range of presented means is analyzed by manufacturing countries, by brands, by release forms and it is proven that the market is 90% import-dependent. Data on the import and export of oral and dental hygiene products are studied and it is shown that the domestic consumption of this category of goods is stable. The composition of desensitizing agents was analyzed, the most popular APIs used to eliminate the manifestations of dental hyperesthesia were identified, with their division into medicinal plant raw materials, mineral-biological and synthetic. The popularity of the use of HAC in dental products as a substance with high biocompatibility, safety and ease of use was established.

Derivatographic studies of HAC were conducted. The thermal stability of the substance was established at the proposed temperature regimes of the technological process of manufacturing dental film.

The crystallographic characteristics of the HAC substance under the trade name «Kalident Powder 100» were studied. It was established that this substance is a polydisperse substance capable of agglomeration, which can negatively affect the

uniformity of its distribution in the dental product, the possibility of obtaining a dispersion with small particles was shown.

The influence of different dispersion media (aqueous and non-aqueous solvents) on the physicochemical characteristics of HAC was studied. It was found that the greatest change in the shape, size and distribution of particles was observed in mixtures of HAC with hydrophilic liquids. It was proved that the combination of the studied powder with combined solvent systems containing purified water, polysorbate 80, glycerol and macrogol 400 allows to achieve uniform distribution of the powder throughout the volume of the sample with satisfactory indicators of shape and size. The final selection of the dispersion medium was carried out based on the distribution of HAC in ternary mixtures. According to the results of the study, it was found that ternary mixtures had the greatest influence on the distribution of HAC powder throughout the volume of the sample with satisfactory indicators of shape and size. Based on microscopic and organoleptic analysis, a dispersion medium based on water, glycerin and macrogol 400 was selected.

Film samples were produced by the irrigation method. Sedimentation, aggregation, physicochemical, and organoleptic characteristics of the produced samples were investigated; films based on PVA, HEC, and HPC had satisfactory characteristics. Structural, mechanical, adhesive properties, and dissolution time of films based on them were determined. It was established that the sample based on PVA, macrogol 400, and glycerin had satisfactory characteristics. The structural-mechanical, adhesive and physicochemical properties of samples with different plasticizer (glycerol) contents were determined. The final composition of the film base was justified: PVA – 5%, glycerol – 4%, macrogol 400 – 2%.

To establish the optimal concentration of antimicrobial APIs, microbiological studies of model film samples with different concentrations of metronidazole and chlorhexidine bigluconate were conducted. A slow increase in the antimicrobial properties of the samples with an increase in the concentration of components from 0.01 to 0.05 mg/cm² was established. The effect of HAC on the manifestation of antimicrobial activity of dental films was studied. Microbiological studies (by the

method of diffusion into agar and determination of preservative action) selected concentrations of metronidazole and chlorhexidine of 0.05 mg/cm². Based on the complex of conducted research, the composition of dental adhesive films under the conditional name «DentaHAC» was developed, containing HAC, metronidazole, chlorhexidine bigluconate, PVA, glycerin, macrogol 400, purified water.

The fourth section chapter the results of determining the structural, mechanical and adhesive properties of films manufactured using different technological modes of obtaining the film mass, which substantiate the optimal technological parameters of its production - homogenization at 10,000 rpm for 10-15 min and deaeration - at a temperature of 60 °C, a stirrer rotation speed of 24 rpm for 20 min. A rational film technology under the conditional name «DentaHAC» is presented, which includes the stages of raw material preparation, preparation of GAK concentrate (HAC suspension in glycerin and macrogol 400) and antimicrobial API concentrate (metronidazole suspension in glycerin with chlorhexidine bigluconate), preparation of a film-forming solution (based on PVA), obtaining and deaeration of the film mass, its pouring and drying, cutting of films, packaging and packaging of finished products. Critical parameters of the production process of the developed drug at each stage of the technological process are determined.

The structural-mechanical (thickness, tensile strength, tensile strength, tensile strength) and adhesive (peak force (adhesiveness), work of adhesion) properties of dental films «DentaHAC» of different series stored at different temperature regimes were studied. The homogeneity of the results for all series of samples is shown. The specification indicators and their permissible limits are established.

The analysis of possible methods for pharmaceutical analysis of APIs in the composition of dental films «DentaHAC» was carried out. The methods for identification and quantitative determination of APIs in the composition of the developed drug were optimized. Identification of HAC was proposed to be carried out by reactions for the presence of calcium and phosphate ions, quantitative determination - by complexometry. Identification of metronidazole was carried out by thin-layer chromatography (TLC) and reaction to the primary aromatic amino group,

identification of chlorhexidine bigluconate - TLC and reaction with bromine water, quantitative determination of metronidazole and chlorhexidine bigluconate - by high-performance liquid chromatography (HPLC). The reliability and reproducibility of the methods were proven.

The study of the physicochemical properties of dental films «DentaHAC» (osmotic activity, release of APIs from the films, pH, dissolution) was carried out. The similarity of the results for all series of samples is shown. The specification indicators and their permissible limits are substantiated.

The specification of dental films «DentaHAC» has been developed, which includes the following drug quality indicators: appearance, identification of calcium hydroxyapatite, metronidazole, chlorhexidine bigluconate, thickness, average weight, dissolution, pH, tensile strength, tensile strength, adhesiveness, quantitative content of calcium hydroxyapatite, metronidazole, chlorhexidine bigluconate, microbiological purity, shelf life.

The stability of dental films «DentaHAC» has been studied during storage at two temperature regimes (from +15 °C to +25 °C and from +2 °C to +8 °C). The stability of the developed drug has been established for 2 years at temperatures from +2 °C to +25 °C.

The fifth chapter presents the results of biological tests of dental films «DentaHAC». The antimicrobial properties of the films were studied during 2 years of storage at two temperature regimes. The preservation of the antimicrobial properties of the films at the same level as for the samples at the time of manufacture was established. Methods for determining the total number of aerobic microorganisms and the total number of yeast and mold fungi were developed, the suitability of the methods was checked. Microbiological studies of the films «DentaHAC» were carried out, their compliance with the criteria for acceptance and the microbiological stability of the developed drug during 24 months of storage were established.

Key words: pharmaceutical development, dental products, application dosage forms, hydroxyapatite, suspension, films, microbiological studies, structural and mechanical properties.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОФІЛАКТИКИ ТА ТЕРАПІЇ	
ЗАХВОРЮВАНЬ ЗУБНОЇ ЕМАЛІ (огляд літератури).....	26
1.1 Етіологія та патогенез гіперестезії зубів.....	26
1.2 Основні підходи до терапії гіперчутливості зубної емалі	30
1.3 Доцільність використання гідроксиапатиту в стоматології	33
1.4 Доцільність застосування протимікробних АФІ для профілактики розвитку карієсу.....	38
1.5 Вплив антимікробних препаратів на мікрофлору ротової порожнини та формування зубного нальоту.....	45
1.6 Перспектива використання полімерних плівок в стоматології	47
Висновки до розділу 1.....	50
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕНТАЛЬНОЇ АДГЕЗИВНОЇ ПЛІВКИ	52
2.1 Теоретичне обґрунтування методології фармацевтичної розробки дентальної адгезивної плівки	52
2.2 Об'єкти дослідження.....	53
2.2.1 Характеристика АФІ.....	53
2.2.2 Характеристика допоміжних речовин.....	55
2.3 Характеристика методів досліджень.....	60
Висновки до розділу 2.....	72

РОЗДІЛ 3	ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ДЕНТАЛЬНОЇ АДГЕЗИВНОЇ ПЛІВКИ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ	73
3.1	Маркетингове та організаційно-економічне обґрунтування ФР	73
3.2	Обґрунтування способу введення ГАК до складу розробленого препарату	85
3.2.1	Обґрунтування концентрації ГАК у складі ЛЗ	85
3.2.2	Дериватографічні дослідження субстанції ГАК	87
3.2.3	Вивчення кристалографічних характеристик субстанції ГАК та суміші ГАК з розчинниками.....	88
3.2.4	Вибір дисперсійного середовища для субстанції ГАК...	93
3.3	Обґрунтування складу полімерної основи препарату	98
3.3.1	Вибір плівкоутворювача у складі полімерної основи препарату	98
3.3.2	Обґрунтування вмісту пластифікатору у складі полімерної основи	108
3.4	Обґрунтування вмісту антимікробних компонентів	111
	Висновки до розділу 3	120
РОЗДІЛ 4	РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ДЕНТАЛЬНОЇ АДГЕЗИВНОЇ ПЛІВКИ ТА ВИВЧЕННЯ ЇЇ СТАБІЛЬНОСТІ	124
4.1	Розробка та обґрунтування технології дентальної плівки «ДентаГАК».....	124
4.2	Технологічний процес отримання дентальної плівки «ДентаГАК».....	128
4.3	Вивчення структурно-механічних та адгезійних властивостей дентальної плівки «ДентаГАК».....	135

4.4 Вивчення фізико-хімічних властивостей дентальної плівки «ДентаГАК».....	139
4.5 Оптимізація методик ідентифікації та кількісного визначення АФІ дентальної плівки «ДентаГАК».....	141
4.6 Вивчення біофармацевтичних властивостей дентальної плівки «ДентаГАК».....	160
4.5 Дослідження стабільності дентальної плівки «ДентаГАК»	163
Висновки до розділу 4.....	169
РОЗДІЛ 5 БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕНТАЛЬНОЇ АДГЕЗИВНОЇ ПЛІВКИ	171
5.1. Вивчення антимікробних властивостей дентальної плівки «ДентаГАК».....	171
5.2 Вивчення мікробіологічної чистоти дентальної плівки «ДентаГАК».....	172
Висновки до розділу 5.....	177
ВИСНОВКИ	178
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	180
ДОДАТКИ	200

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія

ГА – гідроксиапатит

ГАК – гідроксиапатит кальцію

ГЕЦ – гідроксиетилцелюлоза

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

ГПЦ – гідроксипропілцелюлоза

ГТТЗ – гіперестезія твердих тканин зубів

ДГА – диференційно-термічний аналіз

КУО – колонієутворююча одиниця

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарських препарат

ЛФ – лікарська форма

МКЯ – методики контролю якості

ПВС - полівініловий спирт

ПГ – пропіленгліколь

ТГА – термогравіметричний аналіз

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ФР – фармацевтична розробка

Na-КМЦ - натрію карбоксиметилцелюлоза

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. В останні роки надзвичайно поширеним явищем, що супроводжує багато стоматологічних захворювань, є гіперчутливість або гіперестезія твердих тканин зубів (ГТТЗ), яка проявляється болем, дискомфортом і призводить до погіршення якості життя пацієнта. Гіперчутливість емалі пов'язана з порушенням мінералізації. Недостатня мінералізація дефекту емалі наближає подразник до пульпи зуба багатої на нервові закінчення, за рахунок чого виникають больові відчуття.

Етіологія гіперестезії є складною та багатофакторною, основними причинами виникнення якої є карієс, рецесія ясен, пародонтит, некаріозні ураження, вроджені та набуті дефекти емалі. Карієс зубів залишається найбільш розповсюдженим хронічним бактеріальним захворюванням, незважаючи на значний прогрес у його діагностиці та лікуванні. Ключовим фактором для профілактики карієсу є контроль мікробної біоплівки на поверхні зубів, що, у свою чергу, знижує ризики виникнення ГТТЗ.

Попередженням багатьох стоматологічних патологій є заходи, спрямовані на відновлення процесів мінералізації твердих тканин зубів і нормалізацію фосфорно-кальцієвого обміну та видалення патогенних мікроорганізмів, що викликають захворювання порожнини рота.

Для відновлення процесів мінералізації твердих тканин зубів призначають гелі, лаки, ополіскувачі, зубні пасти. Проте багато речовин, що входять до складу стоматологічних препаратів, не можуть забезпечити тривалий лікувально-профілактичний ефект через низьку здатність проникати у тверді тканини зуба. Крім цього препарати для місцевого застосування у вигляді гелів, паст, ополіскувачів мають обмежену біодоступність та короткотривалу дію через швидке змивання слиною, що знижує терапевтичний ефект.

Тому актуальним є розроблення ЛЗ для місцевого застосування у вигляді адгезивної дентальної плівки, яка завдяки раціональному підбору АФІ та допоміжних речовин забезпечить тривалий контакт із поверхнею зуба,

продовжене вивільнення та високу біодоступність компонентів для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії зубів, запобігання формування мікробних біоплівки, елімінації патогенної мікрофлори.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи - теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології та розробка методик контролю якості дентальної адгезивної плівки комплексної дії для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії зубів, запобігання формування мікробних біоплівки, елімінації патогенної мікрофлори.

Для досягнення поставленої мети нами було визначено наступні завдання:

1. провести аналіз літературних джерел щодо етіології та патогенезу гіперестезії зубів, підходів до терапії ГТТЗ та стоматологічних захворювань, що пов'язані з розвитком гіперестезії та демінералізацією твердих тканин зубів;
2. здійснити маркетингове та організаційно-економічне обґрунтування розробки стоматологічного засобу для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії зубів, запобігання формування мікробних біоплівки, елімінації патогенної мікрофлори;
3. обґрунтувати вибір АФІ та їх концентрацій у складі ЛЗ для вказаної проблеми;
4. обґрунтувати якісний склад та кількісний вміст допоміжних речовин основи дентальної плівки;
5. розробити та обґрунтувати раціональну технологію дентальної адгезивної плівки комплексної дії та визначити критичні параметри процесу виробництва;
6. вивчити властивості розробленого ЛЗ та встановити специфікаційні характеристики;

7. підібрати для даної розробки методики якісного та кількісного визначення АФІ;
8. дослідити стабільність розробленого ЛЗ та визначити термін та умови зберігання;
9. провести мікробіологічні дослідження з оцінкою антимікробних властивостей та мікробіологічної чистоти розробленого ЛЗ у формі адгезивної дентальної плівки з ГАК та антимікробними АФІ.

Об'єкти дослідження: наукове обґрунтування фармацевтичної розробки складу і технології плівки адгезивної дентальної з ГАК та антимікробними АФІ.

Предмет дослідження: вивчення структурно – механічних, адгезійних, фізико-хімічних, хімічних, біофармацевтичних та біологічних властивостей модельних зразків плівки дентальної під умовною назвою «ДентаГАК».

Методи дослідження. Для аналізу літературних джерел, маркетингових та економічно-організаційних досліджень використано бібліосемантичний, аналітичний і логічний методи, методи структурного та маркетингового аналізу. Для розробки складу та технології ЛЗ та досліджень його властивостей використовували фізико-хімічні методи та фармако-технологічні випробування: мікроскопічний аналіз (метод оптичної мікроскопії), дифракційний аналіз (метод лазерної дифракції), змочуваність порошків (метод нерухомої краплі), термічний аналіз (методи ДТА та ТГА), в'язкість (ротаційна віскозиметрія), потенціометричне визначення рН, розчинення, однорідність вмісту, середня маса і залишкова волога (гравіметричний метод). Також використовували хімічні методи (фармацевтичний аналіз АФІ – ТШХ, ВЕРХ з УФ-детектуванням), структурно-механічні (текстурний аналіз міцності, еластичності, пластичності, міцності біоадгезійного зв'язку, визначення товщини), біофармацевтичні (визначення осмотичної активності та вивільнення АФІ методом діалізу крізь напівпроникну мембрану), біологічні (метод дифузії в агар, визначення мікробіологічної чистоти та випробування ефективності антимікробних консервантів), математичні (статистична обробка результатів) методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на основі фізико-хімічних, біофармацевтичних, структурно-механічних, адгезійних та біологічних досліджень науково обґрунтовано та експериментально опрацьовано склад і технологію виробництва нового ЛЗ у вигляді дентальної адгезивної плівки комплексної дії з ГАК та антимікробними АФІ для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії зубів, запобігання формування мікробних біоплівки, елімінації патогенної мікрофлори. Обґрунтовано оптимальний шлях введення ГАК та антимікробних АФІ до ЛФ та вперше встановлено склад допоміжних речовин та розроблено технологію, що забезпечують необхідні фізико-хімічні, хімічні, біофармацевтичні, структурно-механічні, адгезійні та біологічні властивості розробленого ЛЗ, сприяючи тривалому контакту активних речовин із поверхнею зуба, пролонгованому вивільненню та високій біодоступності компонентів.

Уперше визначено фізико-хімічні, біофармацевтичні, структурно-механічні, адгезійні та біологічні властивості розробленого ЛЗ, запропоновано методики якісного та кількісного визначення ГАК, метронідазолу та хлоргексидину біглюконату, встановлено показники якості препарату та складено специфікацію. Вивчено стабільність препарату, встановлено умови і термін його зберігання.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами комплексу проведених досліджень розроблено та запропоновано оригінальний ЛЗ у формі плівки дентальної адгезивної комплексної дії з ГАК та антимікробними АФІ під умовною назвою «ДентаГАК» для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії зубів, запобігання формування мікробних біоплівки, елімінації патогенної мікрофлори. Складено специфікацію на препарат та розроблено раціональну технологію виробництва. Технологія виготовлення плівки дентальної адгезивної пройшла апробацію в умовах виробничого відділу ТОВ «Леда», м. Харків (акт апробації від 20 листопада 2024 р.).

Фрагменти дисертаційної роботи упроваджено в освітньо-науковий

процес: кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 10.12.2024 р.); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 08.01.2025 р.); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 23.01.2025 р.); кафедри фармації Буковинського національного медичного університету (акт впровадження від 24.01.2025 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Особисто здобувачкою здійснено аналіз даних літератури щодо етіології та патогенезу захворювань твердих тканин зубів, сучасних підходів до терапії та створення ЛЗ для їх лікування, досліджено фармацевтичний ринок України щодо асортименту стоматологічних препаратів для лікування та профілактики ГТТЗ.

Здобувачкою з науковим керівником визначено мету, завдання та запропоновано алгоритм досліджень. Дисертанткою виконано дослідження з обґрунтування складу і технології плівки дентальної адгезивної, визначено фізико-хімічні, біофармацевтичні, структурно-механічні, адгезійні та біологічні властивості та показники якості розробленого препарату, запропоновано та оптимізовано методики ідентифікації та кількісного визначення ГАК, метронідазолу та хлоргексидину біглюконату у складі препарату, досліджено стабільність препарату в процесі його зберігання.

Предсталені в дисертації наукові та практичні результати, висновки та рекомендації отримані автором самостійно.

Дериватографічні дослідження проведено на базі Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАНУ під керівництвом проф. О. В. Ващенко; структурно-механічні дослідження проведено на кафедрі технології ліків та соціальної фармації фармацевтичного факультету Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом проф. Ю. Бернатонієне; методики визначення якісного та кількісного вмісту АФІ опрацьовано та

оптимізовано на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. О. А. Євтіфєєвої; біологічні дослідження виконано на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом проф. Н. В. Хохленкової.

У всіх наукових працях, що були опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві з О. А. Рубан, Ю. С. Маслій, Н. А. Гербіною, Т. О. Пономаренко, О.С. Калюжною, О. А. Євтіфєєвою, І. В. Ковалевською, О. О. Ляпуною, О. М. Євтушенко, здобувачкою виконано планування та проведення експериментальних досліджень, проведено аналіз, систематизацію та узагальнення одержаних результатів, підготовлено матеріали до публікації. Дисертантці належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення та висновки дисертаційної роботи оприлюднено та обговорено на таких науково-практичних заходах: IX Науково-практична конференція «Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку» (Харків, Україна, 2020 р.); 75-а Міжнародна науково-практична конференція студентів-медиків та молодих вчених «Современная медицина и фармацевтика. Новые подходы и актуальные исследования» (Самарканд, Узбекистан, 2021 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи», присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету (Харків, Україна, 2021 р.); IX Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, Україна, 2021 р.); II Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, Україна, 2022 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (Київ, Україна, 2023 р.); III Науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я»

(Харків, Україна, 2025 р.).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту складає 165 сторінок друкованого тексту, у тому числі 45 таблиць та 26 рисунків. Список використаних джерел містить 193 найменування.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОФІЛАКТИКИ ТА ТЕРАПІЇ

ЗАХВОРЮВАНЬ ЗУБНОЇ ЕМАЛІ

(огляд літератури)

1.1 Етіологія та патогенез гіперестезії зубів

Велику кількість стоматологічних захворювань супроводжує надзвичайно поширене явище, таке як підвищена чутливість зубів до механічних, хімічних, температурних, тактильних та осмотичних подразників [1]. Поняття «гіперестезія зубів» (ГЗ) або підвищена чутливість зубів було сформульовано міжнародною робочою групою фахівців під керівництвом Addy M., яке в подальшому було затверджено ВООЗ [2]. На сьогодні існує різноманіття термінів для позначення цього патологічного стану: підвищена чутливість зубів, гіперестезія зубів, підвищена чутливість дентину, гіперестезія дентину або/та цементу, гіперчутливість зубів, функціональна недостатність емалі, підвищена чутливість шийки або кореня зуба, підвищена чутливість зубів або їх твердих тканин. Ця різноманітність назв багато років використовується вітчизняними та зарубіжними фахівцями зі стоматології для визначення хворобливого стану зубів, відмінного від інших типів зубного болю, який має різне походження [3].

Відчуття болю при ГЗ може варіювати від незначного до вираженого дискомфорту, яке порушує якість життя людини. Наявність ГЗ робить неможливим проведення звичайних гігієнічних процедур порожнини рота, що, з часом негативно впливає на зубощелепну систему в цілому [4].

На сьогодні, значну увагу приділяють проблемі ГЗ, що пояснюється широкою розповсюдженістю цього патологічного стану. За статистичними даними епідеміологічних досліджень встановлено, що на ГЗ страждає від 3 % до 60 % дорослого населення і за даними ВООЗ ця цифра невпинно збільшується [5]. Не дивлячись, що віковий діапазон є достатньо широким, в більшості випадків на ГЗ страждають пацієнти у віці від 30 до 50 років. Жінки хворіють на

ГЗ частіше, ніж чоловіки [6]. Діти та пацієнти похилого віку у більшості випадках не мають цієї патології [7, 8].

Гіперестезія має мультифакторну етіологію і може бути наслідком як загальних, так і місцевих чинників впливу на організм пацієнта [9]. Існує декілька теорій виникнення цього захворювання: рецепторна, гідродинамічна, безпосередньої нервової стимуляції тощо (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Характеристика теорій виникнення ГЗ

Рецепторна	Пряма інервація	Гідродинамічна
Одонтобласти є клітинами, котрі сприймають подразнення своїми відростками передають їх на нервові волокна в дентинні трубочки.	Сприйняття подразнення відбувається нервовими закінченнями ділянки емалевої межі, невизначеної етіології	Вплив факторів (температурних, хімічних, механічних) на дентинні трубочки обумовлює швидке переміщення дентинної рідини, яка викликає подразнення вільних нервових закінчень в пульпі

Рецепторна теорія передбачає, що клітини периферичного шару пульпи – одонтобласти, виконуючі функцію рецепторів, отримують подразнення та передають його до закінчень сенсорних нервів у пульпарній ділянці дентинних каналців. Відомо, що ці клітини не належать нервовій тканині, а їх відростки (волокна Томса) не мають довжини, що дорівнює розміру дентинного каналця. Отже, у разі апоптоза одонтобластів, біль, пов'язаний з підвищеною чутливістю твердих тканин зуба, зберігається до тих пір, поки відкриті дентинні каналці.

Теорія безпосередньої нервової стимуляції (прямої інервації) передбачає, що в дентині проходять закінчення нервів, які відходять з пульпи, і больові подразники можуть впливати на них напряду [10].

Гідродинамічна гіпотеза на сучасному етапі вважається найбільш

вірогідною. Хоча існує думка, що першопричиною ГЗ є зниження неспецифічної резистентності, яка обумовлена порушенням функціональних та адаптативних реакцій в організмі та порожнині рота. Це, в свою чергу, призводить до неповноцінності емалі зубів і її руйнування, порушенню зчепленню емалі з цементом коренів зубів та збільшенню отвору дентинних каналців. При різних патологіях зубів може відбуватися оголення поверхні дентину і відкриття дентинних каналців [11]. Встановлено, що у дентині існують два види рідини: кристалічна та поверхнева. Кристалічна рідина утворює гідратну оболонку, а поверхнева знаходиться у дентинних каналцях. Певні види подразнення викликають зміни швидкості потоку поверхневої рідини, що призводить до виникнення болю, пов'язаного з особливостями будови і іннервації пульпи [12]. Також це може призводити до зміни осмотичного тиску в дентині, що в свою чергу, призводить до подразнення рецепторів у пульпі або підвищення активності нервових закінчень, що знаходяться в дентинних каналцях [13]. Також встановлено, що в разі зміни осмотичного тиску потік поверхневої рідини може спровокувати електричний нервовий імпульс, який провокує відчуття гострого різкого болю, типового для чутливого дентину. Уражений дентин морфологічно відрізняється від нормального кількістю та будовою дентинних каналців. Він має розширені дентинні трубочки, у порівнянні з нормальним дентином [14]. Було встановлено, що у зубах з гіпечутливістю знаходиться до 755 відкритих дентинних каналців, що у 8 разів більше у порівнянні з нормальними зубами, а їх діаметр у два рази більше [15]. Також було встановлено, що одонтобласти і нервові закінчення втягуються з пульпової камери в дентинні каналці при тривалому висушуванні поверхні дентину. Це може привести до розриву нервових волокон, що спричиняє раптовий гострий біль [16]. Також гідродинамічна теорія за рахунок наявності вільних мікропросторів, мікропор і емалевого ліквору в емалі зубів дозволяє пояснити її чутливість [17].

Підсумовуючи результати аналізу джерел літератури щодо виникнення гіперчутливості зубів можна зробити висновок, що жодна з зазначених теорій, не

може у повному обсязі пояснити всієї складності механізму виникнення больових відчуттів, що характерні для ГЗ.

ГЗ може виникати при порушенні мінерального (фосфорно-кальцієвого) та ферментативного (лужної фосфатази) обмінів. З анамнезу пацієнтів, що хворіють на ГЗ відомо, що серед фонових захворювань на першому місці знаходяться захворювання ендокринної системи (зокрема щитовидної та паращитовидних залоз), на другому – ШКТ, і на третьому – серцево-судинної системи [18]. На сьогодні встановлено декілька класифікацій гіперестезії твердих тканин зубів (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

**Класифікація больової чутливості твердих тканин зуба до дії
температурного, хімічного, механічного подразників**

За поширенням	За походженням	За клінічним перебігом
1. Обмежена (в області окремих або декількох зубів) 2. Генералізована (в області більшості або всіх зубів)	1. Гіперестезія дентину, пов'язана з втратою твердих тканин зуба 2. Гіперестезія дентину, що не пов'язана з втратою твердих тканин зуба	1 ступінь – тканини зуба реагують на температурний (холод, тепло) подразник; поріг електрозбудливості – 5 – 8 мкА; 2 ступінь – тканини зуба реагують на температурний і хімічний (солоне, солодке, кисле, гірке) подразники; поріг електрозбудливості – 3 – 5 мкА; 3 ступінь – тканини зуба реагують на всі види подразників (включаючи тактильний); поріг електрозбудливості – 1,5 – 3,5 мкА.

Обмежена форма ГЗ проявляється зазвичай в ділянках окремих або відразу декількох зубів. Частіше, вона спостерігається при наявності поодиноких каріозних порожнин і при клиновидних дефектах у зубах, а також після їх препарування під штучні коронки або вкладки. Генералізована форма визначається, як правило, на всіх зубах, найчастіше при оголенні шийок та коренів при захворюваннях пародонту, патологічному стиранні зубів, при множинному карієсі, а також при множинній та прогресуючій формі ерозії емалі.

Локалізація ГЗ за походженням залежить від її типу:

- гіперестезія дентину, що пов'язана з втратою твердих тканин зуба: в ділянці каріозних порожнин, після препарування тканин зуба, при патологічній стертості твердих тканин зуба і клиноподібному дефекті, при ерозії твердих тканин зубів;

- гіперестезія дентину, що непов'язана з втратою твердих тканин зуба: гіперестезія дентину оголених шийок і коренів зубів при пародонтозі та інших захворюваннях пародонту, гіперестезія дентину інтактних зубів, що супроводжує загальні порушення в організмі.

За клінічним перебігом ГЗ має широку етіологічну картину [19].

Встановлено, що зі всіх існуючих випадків ГЗ 64 % є генералізованою, 36% – локалізованою [20].

На сьогодні увагу привертає гіперестезія дентину (ГД), яка розвивається у 34,0 % - 98 % пацієнтів із патологією тканин пародонту [21].

ГЗ також може виникнути після видалення зубних відкладень внаслідок оголення пришийкової ділянки зубів, прогресуючої втрати зубоясневого з'єднання, у результаті рецесії ясен, яка досить часто виникає після клаптевих операцій та гінгівектомії [22].

1.2 Основні підходи до терапії гіперчутливості зубної емалі

На сьогодні існують декілька класифікацій лікарських засобів для лікування ГЗ (рис. 1.1) [23].



Рис. 1.1 Сучасна класифікація лікарських засобів, що використовуються у терапії ГТТЗ

До першої групи відносяться ЛЗ, які поділяють на дві великих підгрупи: засоби для професійного застосування та засоби, які застосовуються в домашніх умовах (фармацевтичні або безрецептурні) [24]. Пацієнтам часто призначають безрецептурні десенсибілізуючі засоби, які включають зубні пасти, рідини для полоскання рота та жувальні гумки [25]. Більшість зубних паст містять солі калію (нітрат калію, хлорид калію або цитрат калію), фторид натрію, хлорид стронцію, двоосновний цитрат натрію, формальдегід, монофторфосфат натрію і фторид олова. Солі калію діють шляхом дифузії вздовж дентинних каналців і зниження збудливості інтрадентальних нервових волокон, блокуючи аксонну дію [26]. Результати різних клінічних досліджень довели ефективність використання солей калію в контролі ГЗ [27]. Встановлено, що зубні пасти, які містять 5% нітрату калію та 0,5% олова, значно знижують ГТТЗ. Крім того, було визначено, що зубні пасти, які містять нітрат калію та фториди, знижують чутливість зубів після відбілювання [28]. Результати «домашньої» десенсибілізуючої терапії слід переглядати кожні 3–4 тижні. Якщо немає полегшення ГТТЗ, слід переходити до професійних засобів, які можна

використовувати у медичній установі та класифікувати на дві підгрупи: ті, що застигають (склоіономерний цемент, композити) та ті, що не застигають (лаки, оксалати).

За механізмом дії препарати можна поділити на реверсивні, напіваагресивні та агресивні. До реверсивних (або «неагресивних») лікарських засобів належать препарати, які блокують нервові імпульси; закривають дентинні каналці; осаджують інактивовані білки; лаки та зубні пасти для чутливих зубів. До напіваагресивних препаратів відносять засоби для пломбування та герметизації поверхні зуба тощо. Нереверсивними або «агресивними» є препарати для гінгівопластики в області рецесії, застосування коронок, ендодонтичного лікування. Згідно цієї класифікації лікування слід починати з неагресивних методів [29].

Препарати за походженням активного фармацевтичного інгредієнту можна розділити на такі підгрупи:

1 – речовини, що руйнують тверду тканину зуба (розчин нітрату срібла та хлориду цинку), при лікуванні гіперестезії найчастіше застосовують аміачний розчин нітрату срібла, якщо уражені різці та ікли можна застосовувати розчин хлориду цинку, якщо інші препарати не ефективні. Ці препарати використовуються у випадку гінгівопластики в області рецесії, застосування коронок, ендодонтичному лікуванні;

2 – пасти, до складу яких входять луги: гідрокарбонат натрію, карбонати натрію, калію, магнію;

3 – речовини, здатні зміцнювати структуру твердих тканин зуба (препарати на основі фториду натрію, хлориду стронцію, сполук кальцію та солей калію).

Механізм терапевтичної дії препаратів зазначених груп є різним. Встановлено, що фтористі сполуки не тільки адсорбуються на емалі, але і вступають у хімічний зв'язок з кристалами гідроксиапатиту, утворюючи фторапатит. За його допомогою можна досягти зменшення просвіту та обтурування (закупорка) дентинних каналців, що призводить до уповільнення руху рідини. Механізм зниження больового синдрому у цьому випадку можна

пояснити дифундуванням іонів калію у дентинні каналці, накопичуванням у них, інактивацією провідності нервових волокон за рахунок розрядження мембрани нервового закінчення. Також, встановлено, що солі стронцію та кальцію здатні заповнювати просвіти дентинних каналців [30].

Отже, згідно проведеного аналізу джерел наукових публікацій, присвячених проблемі ГТТЗ, за останні роки була запропонована велика кількість способів та засобів лікування, серед яких велику увагу приділяли саме використанню лікарських препаратів. Але, на жаль, досить часто вони виявлялися недостатньо ефективними. У зв'язку з цим існує нагальна потреба в обґрунтуванні складу і технології нових препаратів для терапії гіперчутливості зубів залежно від її походження.

1.3 Доцільність використання гідроксиапатиту в стоматології

Гідроксиапатит (ГА) – це неорганічний мінерал, який має типову структуру решітки апатиту ($A_{10}(BO_4)_6C_2$), де А, В і С визначаються Са, PO_4 і ОН. Чистий ГА містить 39,68 % кальцію та 18 % фосфору. Молярне співвідношення цих речовин в середньому становить 1,67. Різноманітність співвідношення Са/Р вказує на фазовий зсув між трикальційфосфатом (ТСаР) і оксидом кальцію (СаО) [31].

Кристали ГА всюди присутні в організмі людини. Архітектура кістки, як біоактивної кераміки, включає, крім органічного компоненту (колаген типу І), неорганічний компонент (ГА) в кількості від 65 % до 70 %. Ці дві складові утворюють композитну структуру, в якій нано-ГА вкраплено в колагенову мережу. Цей композит утворює мінералізований колаген і є попередником біологічної мінералізованої тканини від сухожиль і шкіри до твердих мінералізованих тканин, таких як кістки та зуби. У кістці кристали ГА у формі пластинок або голок мають довжину від 40 до 60 нм, ширину 20 нм і товщину від 1,5 до 5 нм [32]. Різні розміри та форми кристалів ГК підтримують структурну стабільність, твердість і функцію цієї тканини [33, 34].

Що стосується стоматології, дентин та емаль містять кристали ГА від 70 % до 80 %. В організмі людини емаль є найтвердішою речовиною, що складається з відносно великих кристалів ГА (25 нм завтовшки, 40-120 нм завширшки, 160-1000 нм завдовжки) [35]. На відміну від кістки, емаль не містить колагену. Амелогеніни та емаліни замінюють функцію колагену, створюючи основу для мінералізації. Крім того, ГА є основним матеріалом емалі, який екранує дифузну відбивну здатність світла, покриваючи пори на поверхні емалі, таким чином роблячи зовнішній вигляд емалі напівпрозорим [36, 37].

Загалом, точка тиску при репарації твердих тканин приходить на ГА через його вміст, який займає більшу частину складу зубної тканини, і його механічні властивості, які підтримують цілісність тканини [34]. ГА широко використовується як матеріал для імплантатів завдяки своїй задовільній остеокондуктивній властивості, яка підтримує процеси остеоінтеграції та остеогенезу.

ГА вже давно використовується в стоматології завдяки своїй хімічній схожості з мінералом твердих тканин. Застосування ГА може варіюватися від відновлення кісткових дефектів і збільшення кісткової тканини до покриттів для металевих імплантатів. Імплантат на основі ГА може забезпечити взаємопов'язану пористу структуру [38, 39]. Ця структура може діяти як позаклітинний матрикс, сприяючи природному процесу розвитку клітин і регенерації тканин [40]. Крім того, ГА може посилити процес остеоінтеграції, сприяючи жорсткому закріпленню між імплантатом і навколишньою тканиною без росту фіброзної тканини. Успішна остеоінтеграція зберігає кріплення кістки протягом тривалого періоду, повністю відновлюючи функціональну здатність [41, 42].

Ще одне важливе застосування ГА в стоматології було встановлено у 1979 році. Циліндри ГА використовувалися для заміни зубів, для покращення фіксації кістки під час реставраційної стоматологічної процедури. На сьогодні ГА міститься не тільки в зубному цементі та пломбах, а й у зубній пасті, де він діє як полірувальник, щоб зменшити відкладення наростів на зубах [43].

ГА також використовується при створенні лікарських препаратів. Природно пориста структура ГА є матрицею для активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), таким чином роблячи ГА придатним як носій ліків [44]. Використання нано-ГА у фізіологічних умовах сприяє більшій швидкості його розкладання [45]. Цю властивість можна використовувати при розробці лікарських засобів для місцевого застосування. У цьому разі може відбуватися контрольована доставка АФІ, а вміст ГА у складі препарату може підтримувати концентрацію АФІ у крові і, отже, зменшувати токсичність для інших органів.

ГА у чистому вигляді не використовується при відновленні твердих тканин та у доставці ліків. Механічні властивості чистого ГА є відносно низькими та крихкими. Тому його зазвичай вводять у композит або полімер для збільшення терапевтичної дії [46]. При зазначеному виді застосування ГА відбувається покращення показників міцності на стискання самої речовини та міцності і еластичності полімерної або композитної матриці [47, 48].

Існує кілька методів отримання ГА із синтетичних або природних джерел. У методі синтезу ГА використовуються такі речовини, як карбонат кальцію, гідроксид кальцію, нітрат кальцію, гідрофосфат діамонію та гідроксид амонію. Цей метод можна поділити на способи отримання: «вологий» та метод реактивності у твердому стані з подальшим процесом прожарювання або спікання. Обидва ці способи використовують хімічну реакцію зміни вмісту СаО та ТСаР для досягнення стехіометричних умов ГА.

«Вологий» метод дозволяє отримати нестехіометричний порошок ГА з такими домішками, як іони гідрофосфату, карбонату, хлориду та натрію. Ці домішки викликають утворення кальційдефіцитного ГА [49, 50]. Попередні роботи визначили домішки як неконтрольовану змінну, яка може сприяти значним змінам кристалографічного розташування та хімічних властивостей, які згодом впливають на процес розчинення ГА. Реакція в твердому стані дає стехіометричну та чітко визначену кристалічну форму продукту ГА. Проте цей спосіб вимагає високих температур і тривалої термообробки. Сировина твердого методу повинна мати співвідношення $\text{Ca/P} = 1,67$ і бути подрібненою в

кульовому млині, щоб продукт був однорідним за розміром. [51, 52]. Твердий метод залежить виключно від дифузії твердих іонів у вихідні матеріали, тому для початку реакції потрібна висока температура близько 1250 °C [53]. Крім того, тривала термічна обробка перетворює окрему кристалічну частинку на більш блокові кристали. Збільшення розміру кристалів викликає зменшення пористості, що пов'язано з процесом старіння [54].

ГА природного походження зазвичай отримують із риб'ячої кістки, коралів, бичачих кісток, яєчної шкаралупи та морських черепашок шляхом прожарювання. Таким чином отримують нестехіометричний порошок через сліди іонів, які містяться в природних джерелах [47, 55]. Ці сліди іонів, які складаються з катіонів, таких як Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Zn^{2+} і Al^{3+} , або аніонів, таких як F^- , Cl^- , SO_4^{2-} і CO_3^{2-} , сприяють швидкому відновленню кісток [32].

Фізико-хімічні властивості ГА залежать від кількох змінних, таких як фазовий склад, розмір кристалів і процес синтезу. Чистий ГА має міцність на вигин, стиск і розтягання в діапазоні від 38 до 250 МПа, від 120 до 150 МПа і від 38 до 300 МПа відповідно. Модуль Юнга змінюється від 35 до 120 ГПа в залежності від домішок [56]. Тим часом модуль Вейбулла зі значенням від 5 до 18 показує, що ГА є крихким матеріалом. Для підвищення його механічних властивостей, в процесі одержання використовують трикальційфосфат (ТКФ), для зменшення - CaO [57]. Крім того, температура спікання також сприяє зміні механічних властивостей ГА. Підвищення температури спікання викликає збільшення щільності, міцності на стиск, розміру кристалів і міцності на кручення [58].

Також встановлено, що фазовий склад і спосіб отримання впливають на хімічну стабільність ГА. Наприклад, заміна магнею, карбонату або стронцію на апатит сприяє підвищенню розчинності [59]. Навпаки, обмін із фтором призводить до зниження розчинності. Спечений ГА має вищу хімічну стабільність, ніж неспечена його форма, через що спечена форма менш розчинна *in vivo* [60].

Незалежно від походження ГА протягом тривалого часу застосовували як

матеріал, що використовується для відновлення твердих тканин, ніж аутотрансплантат та алотрансплантат. Але останнім часом проводяться дослідження з можливості використання ГА для пластики дефектів зубної тканини із-за ідентичності до її мінеральної складової. Це пов'язано з проблемами трансплантатації вже відомих кістковопластичних матеріалів (керамічних, біоорганічних, синтетичних полімерів або їх композицій), включаючи дефіцит трансплантата, захворюваність донорської ділянки, передачу захворювань і відторгнення трансплантата.

Насьогодні визначено, що біоактивність ГА, яка відзначається остеокондуктивними та остеоіндуктивними процесами, підтримує остеointegraцію. Остеокондуктивна властивість ГА забезпечує шаблон для формування нової кісткової тканини на його поверхні аж до пор тіла імплантату [61]. Остеопровідність ГА дозволяє остеобласту прикріплюватися, збільшуватися, рости та виражати фенотип у спосіб прямого контакту, таким чином утворюючи твердий інтерфейс тканина-імплантат. Ця остеокондуктивна властивість залежить від конкретної структури ГА і розміру пор. З іншого боку, остеоіндуктивна властивість ГА сприяє вrostанню тканини, що дозволяє відновлювати тверду тканину у області, що її не формує. Не менш важливо те, що покриття з використанням ГА покращує початкову механічну стабільність твердої тканини, зменшуючи асептичне навантаження. У цій ситуації ГА сприяє хімічному зв'язку тканини шляхом поглинання білка своєю поверхнею [61]. Хімічна схожість ГА з кістковими мінералами забезпечує його здатність зв'язуватися безпосередньо з кістковою тканиною без проміжного волокнистого шару [62]. Загалом властивості ГА щодо остеoіндукції, остеокондукції та остеointegraції є взаємодоповнюючими, а не однаковими явищами. Отже, усі ці властивості ГА свідчать про можливість його застосування не тільки як АФІ, а і клітинної матриці, що представляє великий інтерес.

Удосконалення процесу виготовлення матеріалів призвело до розробки частинок нано-ГА, які можуть викликати швидку ремінералізацію дентину [63]. Nano-ГА дифундує в демінералізовану колагенову матрицю дентину, змінюючи

середовище на відповідну основу для ремінералізації та діючи як мінеральний попередник. Нано-ГА є джерелом вільного кальцію і необхідний для захисту від ерозії зубів і карієсу [64]. Це застосування ГА зазвичай вимагає великої кількості гідроксиду кальцію, що позначається підвищеним значенням співвідношення Са/Р. Крім того, нано-ГА у зубній пасті може діяти як наповнювач для відновлення отворів і ушкодженої поверхні емалі [65]. У цьому процесі репарації нано-ГА проникає крізь поверхню емалі, щоб замінити іони фосфату та кальцію, які розчинилися, тим самим ремінералізуючи пошкоджену емаль і відновлюючи її структурну цілісність [66]. Крім того, нано-ГА у зубній пасті також забезпечує захисне покриття на розчинених дентинних каналцях, забезпечуючи швидкий і потенційний ефект від гіперчутливості зубів [67].

Атомні зв'язки в ГА досить міцні, що сприяє тому, що ця речовина не набухає і не змінюється в розмірі у великому діапазоні рН і температури [68]. Такий низький коефіцієнт набухання ГА знижує ступінь вивільнення АФІ, що є загальною проблемою при лікарських засобах. Кістковий цемент зазвичай має ГА як фіксуючий матеріал і носій АФІ [69]. Це пов'язано з його здатністю до контрольованого вивільнення шляхом дифузії з цементу, а не через розчинення ГА, оскільки цемент має меншу розчинність *in vitro*, ніж типові блочні апатити [70].

1.4 Доцільність застосування протимікробних АФІ для профілактики розвитку карієсу

Карієс зубів є найпоширенішим хронічним інфекційним захворюванням ротової порожнини [71]. Карієс є основною причиною втрати зубів у дітей і молодих людей, а також основною причиною руйнування коренів зубів у людей похилого віку. Згідно зі статистичним аналізом даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поширеність карієсу зубів становить 60–80% у дітей і майже 100% у дорослого населення [72]. Порожнина рота утворює унікальну

екологічну нішу для мікроорганізмів, більшість з яких накопичується на поверхні зубів, утворюючи зубний наліт (ротову біоплівку). Карієсогенні бактерії, які можуть зброджувати вуглеводи з утворенням кислоти та подальшою демінералізацією поверхонь зубів, є основними етіологічними агентами карієсу [73]. *Streptococcus mutans*, *лактобацили*, *Actinomyces* spp. і деякі інші анаеробні бактерії вважаються основними карієсогенними агентами, залученими до розвитку карієсу [74]. Екологічні зміни, включаючи збільшення цієї патогенної флори в зубних бляшках, призводять до швидшої демінералізації, ніж ремінералізації [75]. Карієс зубів не тільки впливає на здоров'я порожнини рота, але й корелює з деякими іншими системними захворюваннями, такими як діабет, що вказує на те, що профілактика та лікування карієсу зубів важливі для пом'якшення цього глобального ризику для здоров'я [76].

Карієс зубів — це давнє захворювання людей, яке, згідно з археологічними знахідками, можна простежити за 12000–3000 років до нашої ери (до нашої ери) [77]. Запис 5000 року до нашої ери описує «зубного хробака» як причину карієсу в Індії, Єгипті, Японії та Китаї [78]. У стародавньому Було розроблено багато методів профілактики карієсу. Наприклад, вони використовували триоксид миш'яку для полегшення зубного болю, який використовувався до сучасного суспільства [79]. У 16 столітті Антоні ван Левенгук припустив, що мікроорганізми були залучені до карієсу зубів, коли він уперше побачив бактерії у власному зубному нальоті під мікроскопом [80]. У 19 столітті Міллер припустив, що мікроорганізми в ротовій порожнині можуть використовувати вуглеводи, які призводять до вироблення кислоти та сприяють демінералізації зубів. Ця хімічна паразитарна етіологія сприяла бактеріологічному вивченню карієсу зубів. У 1924 році Кларк виділив стрептококи з каріозних уражень людини і назвав їх *S. mutans*, далі стверджуючи, що цей тип бактерії бере участь у розвитку карієсу. До 1960 року Кіз підтвердив участь цієї специфічної бактерії в зубному карієсі, використовуючи модель хом'яка. З подальшим дослідженням етіології карієсу Кейс запропонував три фактори, які описують їжу (ферментовані вуглеводи), господаря (чутлива поверхня зуба) і бактерії, що

викликають карієс. У 1976 році Ньюбрун виявив, що час також є важливим фактором, який відіграє значну роль в етіології карієсу, що разом утворило сучасні чотири фактори етіології карієсу [81].

Зубний наліт (бактерії) вважають основним фактором серед чотирьох етіологічних факторів карієсу. Основні докази на підтримку цієї точки зору можна простежити до результатів ряду класичних експериментів, таких як бактерії, виділені з ротової порожнини, можуть демінералізувати емаль і дентин *in vitro*; у моделі хом'яка великий карієс може розвинутися в прорізаних молярах, тоді як непрорізані моляри залишаються вільними від карієсу, доки на них не потрапить мікробіота порожнини рота; і у щурів без мікробів карієс не розвивався навіть при дотриманні карієсогенної дієти, тоді як у контрольних тварин розвинувся інтенсивний карієс при годуванні тією самою дієтою. У світлі цих даних використання протимікробних засобів є ефективною стратегією профілактики та лікування карієсу [82, 83].

Системні антибіотики. В клініко-фармакологічних дослідженнях антибіотики показали задовільні результати для вирішення проблем, викликаних бактеріальними інфекціями [84]. На ранніх етапах профілактики або лікування карієсу системні антибіотики мають потенційну ефективність [85].

Пеніцилін, найбільш ранній виявлений і найбільш широко використовуваний β -лактамний антибіотик, отриманий з цвілі *Penicillium*, який може пригнічувати синтез пептидогліканового шару стінок бактеріальних клітин шляхом необоротного зв'язування з активними центрами пеніцилінзв'язуючих білків (РВР) [86]. Пеніцилін ефективний проти штамів грампозитивних стрептококів і стафілококів, а також деяких грамнегативних бактерій [87]. Перше використання пеніциліну для лікування карієсу зубів датується 1946 роком, коли МакКлюр і Хьюїтт повідомили, що пеніцилін пригнічує карієс у щурів. Через чотири роки Цандер повідомив, що пеніцилін пригнічує карієс у дітей. У 1980-х роках пеніцилін G або пеніцилін V були антибіотиками першого вибору для лікування зубних інфекцій типової етіології [88]. Однак застосування пеніциліну може викликати деякі побічні ефекти, такі як діарея, гіперчутливість, нудота,

висипання, нейротоксичність і кропив'янка. Іншою серйозною проблемою є стійкість бактерій до β -лактамних антибіотиків. Бактерії можуть виробляти новий ген RBP під назвою *tesA*, який кодує RBP2a, функція якого подібна до функції інших RBP, але він має низьку афінність до β -лактамів [89].

Тетрацикліни є групою антибіотиків широкого спектру дії зі здатністю пригнічувати синтез білка шляхом зв'язування з 30S рибосомальною субодиницею в комплексі трансляції мРНК [90]. У 1945 році хлортетрациклін став першим ідентифікованим тетрацикліном. Проте тетрациклін проникає в людські зуби, викликаючи зміну кольору [91]. Вперше про фарбування тетрацикліном було повідомлено в середині 1950-х років, менш ніж через десять років після появи та широкого використання антибіотиків [92]. У 1963 році Управління з контролю за продуктами й ліками Сполучених Штатів випустило попередження щодо використання таких антибіотиків для вагітних жінок і маленьких дітей, оскільки зуби найбільш чутливі до зміни кольору тетрацикліну під час їх формування. Побічні ефекти тетрацикліну включають судоми або печіння шлунка, діарею, біль у роті або язика, фоточутливість шкіри, рідко головний біль і проблеми із зором, також повідомлялося про пошкодження нирок [93].

Метронідазол — протипротозойний та протимікробний препарат для лікування запальних захворювань органів малого тазу, інфекцій ротової порожнини, ендокардиту тощо [94]. Метронідазол здатний пригнічувати синтез нуклеїнової кислоти, коли він знижується шляхом руйнування ДНК [95]. Це часто відбувається в анаеробних бактеріях, тому метронідазол є більш ефективним проти анаеробних організмів, таких як *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Prevotella* та *Peptostreptococcus* [96]. Метронідазол доступний у вигляді крему для порожнини рота і має широкий спектр бактерицидної дії проти оральних облигатних анаеробів, навіть проти ізолятів з інфікованої некротичної пульпи [97]. Понад 99 % бактерій, присутніх у каріозних ураженнях та інфікованому кореневому дентині, не були відновлені в присутності метронідазолу в експериментах *in vitro* [98]. Перше комерційне використання

метронідазолу відбулося в 1960 році у Франції. Мінімальна інгібіторна концентрація (МІК₅₀) метронідазолу для анаеробних бактерій — нижче 1 мкг/мл.

Макроліди, клас полікетидних натуральних продуктів, які складаються з великого макроциклічного лактонного кільця, зазвичай використовуються для лікування інфекцій, спричинених β -гемолітичними стрептококами, пневмококами, стафілококами та ентерококами, які мають дещо ширший антимікробний спектр, ніж пеніцилін [99]. Макроліди перешкоджають пептидилтрансферазі додавати зростаючий пептид, приєднаний до тРНК, до наступної амінокислоти та можуть інгібувати рибосомну трансляцію шляхом оборотного зв'язування з сайтом Р на субодиноці 50S бактеріальної рибосоми [100]. Побічні ефекти включають міопатію, синдром подовженого інтервалу QT, кишково-печінкову рециркуляцію та холестаз. Еритроміцин є макролідним антибіотиком для лікування ряду бактеріальних інфекцій. Лікування еритроміцином може зменшити кількість утвореного нальоту на 35% через один тиждень [101].

Кліндаміцин, напівсинтетична похідна лінкоміцину, яка в основному використовується для лікування анаеробних інфекцій, викликаних чутливими анаеробними бактеріями, включаючи інфекції зубів, дихальних шляхів, шкіри, м'яких тканин і перитоніт [102]. Кліндаміцин був вперше синтезований у 1966 році та почав маркуватися в 1968 році. Кліндаміцин є чудовою альтернативою для пацієнтів з алергією на пеніцилін або при інфекціях, стійких до пеніциліну, особливо якщо є підозра на стійкі анаероби. Кліндаміцин функціонує як інгібітор синтезу бактеріального білка, порушуючи рибосомну транслокацію. Повідомлялося, що чутливість до антибіотиків з бензилпеніциліном плюс кліндаміцин і послідовна мітральна анулопластика можуть призвести до пригнічення росту *S. mutans* і *Lactobacillus acidophilus* in vitro. Побічні ефекти включають діарею, псевдомембранозний коліт, нудоту, блювоту, біль або спазми в животі та контактний дерматит [103].

Більша кількість системних антибіотиків розроблені були не для лікування

ротових бактерій або не є специфічними для лікування захворювань ротової порожнини. Застосування системних антибіотиків поступово скоротилося протягом останніх десятиліть, оскільки були розроблені інші антимікробні агенти, спрямовані на оральні бактерії, які викликають захворювання ротової порожнини, такі як фторид, хлоргексидин, солі четвертинного амонію та антимікробні пептиди (АМП).

Фторид є найпростішим аніоном фтору, але є одним із найуспішніших засобів для профілактики карієсу, особливо для запобігання карієсу [104]. Фтор, як правило, додається в невеликих кількостях до питної води або таких продуктів, як рідини для полоскання рота, зубні паста та оральні добавки. Протикарієсна дія фтору залишається суперечливою. Механізм полягає в тому, що іони фтору контактують з мінералом поверхні зуба та посилюють ремінералізацію, щоб запобігти демінералізації, викликаній кислотою, спричиненою карієсогенними бактеріями. Було також показано, що фторид пригнічує енолазу, ключовий фермент у гліколітичному шляху. Інгібування енолази призводить до пригнічення росту та зниження вироблення кислоти оральними стрептококами, такими як *S. mutans* [105]. Проте флюороз зубів і скелета, а також розвиток стійких до фтору ротових бактерій призвели до перегляду призначення фтору.

Хлоргексидин — це катіонний полібігуанід, який був одним із перших антисептиків, запропонованих для лікування карієсу зубів, і виявився найбільш ефективним [106]. Жасінто та ін. досліджував інгібіторну дію хлоргексидину на наліт і остаточно показав, що початковий карієс зубів не розвивався, коли студенти полоскали зуби розчином сахарози 9 разів на день протягом 22-денного періоду з одночасним полосканням 0,2% розчином хлоргексидину двічі на день у 1972 році. На сьогоднішній день хлоргексидин залишається «золотим стандартом» протиальотних засобів. Хлоргексидин активний проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, факультативних анаеробів, аеробів і дріжджів шляхом пошкодження внутрішньої цитоплазматичної мембрани [107]. Що стосується пригнічення зубного нальоту, хлоргексидин може блокувати

кислі групи глікопротеїнів, присутніх у слині, щоб зменшити адгезію зубного нальоту. Хлоргексидин може зменшити зв'язування бактерій із поверхнями зубів, адсорбуючи хлоргексидин на позаклітинні полісахариди або конкуруючи з аглютинацією іонів кальцію в зубному нальоті. Однак хлоргексидин викликає генотоксичність, індукуючи пошкодження ДНК у лейкоцитах, клітинах нирок і клітинах слизової оболонки порожнини рота, а також може індукувати апоптотичний клітинний апоптоз [108].

Отже, використання хлоргексидину при лікуванні карієсу є важливою складовою терапії, яка дозволяє тримати оральну гігієну в нормі і допомагати боротися з інфекційними процесами ротової порожнини.

Солі четвертинного амонію широко використовуються як антимікробні агенти, поверхнево-активні речовини, пом'якшувачі тканин і антистатики. У 1970-х роках четвертинні амонієві солі вперше були введені для інгібування зубного нальоту в порожнині рота шляхом додавання в полоскання рота. Солі четвертинного амонію зазвичай використовуються як добавки до стоматологічних матеріалів, щоб надати їм антимікробних властивостей. Антимікробний механізм солей четвертинного амонію не повністю вивчений. Загальне пояснення полягає в тому що позитивний заряд четвертинних амінів зв'язується з негативно зарядженими клітинами бактерій, порушуючи електричний баланс, а також може сприяти бактеріальному лізису шляхом зв'язування з бактеріальними мембранами. Побічні ефекти введення солей четвертинного амонію включають шлунково-кишкові симптоми, кому, судоми, гіпотензію та смерть [109].

Антимікробні пептиди (АМП) — це короткі катіонні молекули захисту хазяїна, які проявляють потужну антимікробну дію проти широкого спектру мікроорганізмів. У ротовій порожнині є багато природних молекул АМФ, таких як hBD-1,2,3 (β -дефензин-1,2,3 людини), SMAP (міелоїдний антибактеріальний пептид овець), LL-37 (кателіцидин), нізин і гістатини, які мають антимікробну дію проти ротових патогенних бактерій і біоплівки. Проте багато штучно створених АМП були розроблені для контролю прогресування карієсу та

інфекцій пульпи через високу цитотоксичність і поганий розподіл природних АМП у тканинах. Антимікробний механізм природних АМП полягає в клітинній пермеабілізації з подальшим руйнуванням мембрани, що залежить від їх відносно сильного електростатичного тяжіння до негативно заряджених бактеріальних клітин [110].

Ремінералізуючі засоби. Карієс зубів – це циклічна подія з періодами демінералізації та ремінералізації, де процес ремінералізації є природним механізмом відновлення зубної емалі в присутності мінералів у кристалічній решітці гідроксиапатиту (НАР) в іонних формах. В даний час досліджено численні типи ремінералізуючих агентів, і багато з них використовуються клінічно для лікування карієсу зубів із значно передбачуваними позитивними результатами. На додаток до згаданих вище фторидів, ремінералізуючі агенти були широко класифіковані за такими категоріями: кальцій-фосфатні матеріали (такі як альфа-трикальцій фосфат і натрій-кальцій фосфосилікат), наночастинки (такі як nanoНАР-частинки, наночастинки АСР і нанобіоактивні скляні матеріали), полідофамін, олігопептиди, теобромін і аргінін та гідроксиапатит [111].

1.5 Вплив антимікробних препаратів на мікрофлору ротової порожнини та формування зубного нальоту

Ротова порожнина людини знаходиться в стані співіснування з мікробним співтовариством. Різноманітність взаємодій між мікробами зазвичай підтримує баланс у здоровому середовищі, тоді як надмірний ріст умовних патогенів разом із їх підвищеними факторами вірулентності в мікрооточенні порожнини рота порушує цей баланс, що призводить до інфекційних захворювань у ротовій порожнині, таких як карієс. Не можна ігнорувати вплив мікробного різноманіття та взаємодії в мікробних спільнотах. Наприклад, щодо взаємодії між *Candida albicans* і оральними стрептококами, надмірне використання антибіотиків широкого спектру або антибактеріальних засобів іноді викликає надмірний ріст

грибків, таких як *C. albicans*, у ротовій порожнині. *C. albicans* також зустрічається в уражених зубах у дітей та людей похилого віку та відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні зубної тканини. Крім того, цей мікроорганізм може навіть збільшити карієсогенну вірулентність оральних бактерій, таких як *S. mutans* [112]. На додаток до синергічної взаємодії між *C. albicans* і оральними стрептококами, багатовидові біоплівки можуть сприяти стійкості до антибіотиків і протигрибкових засобів. Однак клінічні антибіотики стабільно діють проти грибків або бактерій, незважаючи на взаємодію між царствами. Крім того, віруси можуть відігравати важливу роль у формуванні мікробних популяцій, але це явище мало вивчено в середовищі ротової порожнини. Оптимальними протимікробними засобами повинні бути ті, які можуть сформувати зубний наліт, щоб змінити патогенний наліт на здоровий

Карієс зубів є серйозною проблемою для охорони здоров'я в багатьох частинах світу, і в даний час першочерговим вибором для профілактики карієсу та пародонтальних захворювань залишається механічне видалення ротової біоплівки. У той же час використання протимікробних препаратів запропонувало лікарям новий засіб для подолання карієсу [113]. Однак застосування препаратів лише цієї групи не може повністю пригнічувати демінералізацію і може викликати подальшу інфекцію через резистентність кількох типів бактерій до ліків. Утворення мікробних біоплівок, таких як зубний наліт, є важливою причиною неефективності антимікробної терапії та сприяння стійкості до антибіотиків. Однак молекулярні механізми, що лежать в основі виживання клітин біоплівки, досі не повністю вивчені. Існують три потенційні причини цієї проблеми: перша — специфічний захист біоплівки від окисного стресу; другий стосується специфічної для біоплівки експресії ефлюкських насосів для викачування антибіотиків; і по-третє, захист забезпечується полісахаридами матриці, які можуть зменшити дифузю антибіотиків, що може відігравати значну роль у резистентності до антибіотиків. Ці механізми пов'язані як з бактеріальними, так і з грибовими біоплівками і часто напрочуд схожі між віддалено спорідненими організмами.

Окрім цих механізмів, нещодавні дослідження показали, що стійкі до фтору мікроорганізми, можуть бути ще одним ключовим фактором резистентності до антибіотиків. Вони можуть бути виявлені у пацієнтів з ксеростомією, які отримували набагато більшу концентрацію фтору. Таким чином, існування стійких до фтору мікроорганізмів, особливо стійких до фтору *S. mutans*, впливатиме на ефекти профілактики та лікування карієсу і навіть призведе до неефективності лікування карієсу. Крім того, звичайне лікування (антибіотики або антимікробні засоби) не може повністю пригнічувати ріст і метаболічну активність бактерій. Мікроорганізми ротової порожнини, що залишаються в карієсі, можуть не тільки викликати рецидив карієсу, але й завдати шкоди системі пульпи, особливо коли карієсогенні бактерії, такі як *S. mutans*, є домінуючими мікроорганізмами в зубному нальоті. Навіть якщо порожнини повністю заповнені, крайовий витік може сприяти розвитку вторинного карієсу. Враховуючи ці фактори, пошук ефективного методу зниження стійкості карієсогенних бактерій може виявитися перспективним.

Отже, за результатами аналітичного дослідження щодо встановлення раціонального складу лікарського засобу для терапії і профілактики захворювань зубної емалі було встановлено, що у порівнянні з системними антибіотиками використання антимікробних препаратів (метронідазолу та хлогексидину) спрямованих на специфічні карієсогенні мікроорганізми з мінімальними побічними ефектами є ефективною терапією для запальних процесів тканин ротової порожнини, які здатні викликати гіперестезію зубів. Поєднання цих речовин з мікронізованим ГА надасть не тільки необхідну мінералізацію тканин, а і сприятиме створенню матриці, яка забезпечить контрольовану доставку АФІ при місцевому використанню.

1.6 Перспектива використання полімерних плівок в стоматології

Крім лікарських засобів у вигляді м'яких лікарських форм в стоматології широко використовуються широкий спектр матеріалів, від стоматологічних

цементів, смол, металів і сплавів до керамічних матеріалів. Метали та сплави, які зазвичай використовуються в стоматології, включають титан (Ti) та їх сплави, такі як нікель-титан (NiTi), нержавіюча сталь, кобальт-хромові сплави, нікель-хром, сплави на основі золота або стоматологічна амальгама [114]. Незважаючи на широку доступність біоматеріалів, жоден матеріал не має ідеальних фізичних, механічних, біологічних і поверхневих характеристик. Тому вибір біосумісного матеріалу для використання в стоматології залежить від багатьох факторів, таких як їх корозійна поведінка, механічні властивості, вартість, доступність і естетика. Збільшення тривалості життя населення підвищило вимоги до покращення функції та естетики стоматологічного матеріалу. Полімерні матеріали (ПМ) широко використовуються в біомедичних галузях, і їх використання зросло завдяки їхнім покращеним властивостям. Полімери відіграють важливу роль у різних аспектах стоматології, таких як профілактична, відновна та регенеративна терапія. Використання ПМ та полімерних плівок (ПП) замість традиційних матеріалів (таких як зубна амальгама, лаки, пасти та цементи), що використовуються в стоматології, стає все більш поширеним через їхні фізико-механічні та біологічні властивості. Крім того, ці матеріали можна використовувати для регенерації дентину або як сучасні системи доставки ліків [115]. На сьогодні існує розгалужена кваліфікація полімерних плівок для застосування в стоматології:

- антимікробні плівки (для запобігання розвитку біоплівки та карієсу зубів, ерозії зубів; для доставки ліків; для використання у ортопедичній, реставраційній стоматології, імплантології, пародонтології);
- плівки для зменшення корозії;
- плівки для зменшення тертя.

Друга та треті групи використовуються для покриття ортодонтичних пристроїв які виділяють Ni або Ti, наслідком чого є гіперплазія ясен, стоматит, ангулярний хейліт, навколоротовий висип, мультиформна еритема, відчуття печіння та втрату смаку. Полімерні плівки, які можна використовувати як

покриття для дроту з нержавіючої сталі та інших матеріалів для запобігання корозії, це поліуретан, поліамід, поліефіретеркетон, політетрафторетилен, гексаметилдисилазан тощо. Перевагою цих плівок є те, що можна усунути дефекти обробки прямокутних проводів, підвищити стійкість до корозії та покращити механічні властивості. Однак недоліком цих полімерних покриттів є те, що після тривалого використання покриття можуть стати шорсткими або відірватися від металевого дроту.

Перша група включає використання полімерних покриттів з антибактеріальними речовинами для запобігання росту бактерій на штучних поверхнях зубів, що збільшує довговічність реставрації. Приклади таких антибактеріальних покриттів включають сополімери акрилової кислоти, алкілметакрилату та полідиметилсилоксану, ліпосоми з пектиновим покриттям і карбопол [116]. При дослідженні антиадгезивних властивостей полімерів (акрилової кислоти, алкілметакрилату та полідиметилсилоксанового сополімеру) щодо накопичення зубного нальоту та демінералізації емалі у підлітків із низьким рівнем карієсу було встановлено, що біоадгезивні наносистеми мають перевагу, оскільки вони можуть досягати місць, недоступних для інших типів композицій, а також можуть бути націлені на конкретне місце. При випробуванні щодо фізичного захисту зубів від ерозії внаслідок газованих солодких напоїв було виявлено, що шар плівки, що складається з двох протилежних градієнтів частинок гідроксиапатиту і полімерних молекул, допомагає зменшити ерозію на поверхні зубної емалі. Полімери (альгінат пропіленгліколю, високоетерифікований пектин і гуміарабік) адсорбувалися на зубах, утворюючи захисний шар на емалі та дентині, що зменшувало ерозивний вплив кислоти. Карбопол, високомолекулярний полімер акрилової кислоти, використовується як загусник у гелях, суспензіях, емульсіях тощо. Встановлено, що він також може запобігати або контролювати демінералізацію емалі, не спричиняючи шкідливого впливу на зуби [117]. Карбополова плівка в поєднанні з фторидом натрію має покращений захисний ефект проти демінералізації зубів. Вивчено *in vitro* вплив попередньої обробки

здорової емалі людини водорозчинною комбінованою полімерною плівкою (TriHydra™) на ерозію емалі зубів лимонною кислотою. Ця система включала 0,20% карбоксиметилцелюлози (СМС), 0,010% ксантанової камеді та 0,75% коповідону окремо або в комбінації з фтором. Було встановлено, що комбінована полімерна система має протиерозійний ефект. Домішка полімер/фтор значно зменшила шорсткість поверхні; однак зменшення об'ємної втрати тканини суттєво не відрізнялося від будь-якого окремого лікування. Це пояснюється тим, що комбінована полімерна система, яка використовується як домішка з фтором, значно більше пригнічує травлення поверхні емалі порівняно з окремою обробкою. Специфічної взаємодії між іонами фтору не було, оскільки СМС і ксантанова камедь є аніонними полісахаридами, а коповідон є неіонним сополімером. Ці полімери транспортують фтор до поверхні емалі [118].

Доведено ефективність використання полімерних плівок для доставки АФІ через ороговілу слизову оболонку (ясен і твердого піднебіння) і незроговілу слизову оболонку (під'язикову та щічні). Вони покращують час утримування активних речовин, підвищуючи ефективність лікування, що забезпечує комфорт пацієнта та дотримання режиму. У вказаних системах широкого застосування знайшли хітозан, альгінат, желатин і метакрилова кислота.

Отже, незважаючи на наявність численних полімерних матеріалів із відповідними властивостями, можна знайти оптимальні речовини, які мають відмінні характеристики поверхні та є біосумісними для клінічного застосування. Дослідження використання полімерних плівок в стоматології вказує на нову терапевтичну стратегію для лікування гіперестезії та профілактики карієсу.

Висновки до розділу 1

1. Показано, що гіперестезія є найчастішим ускладненням, що виникає при різних стоматологічних втручаннях та супроводжує неврологічні та стоматологічні патології, вимагає обов'язкової корекції, яка може полягати у

застосуванні гідроксіапатита в комбінуванні з антисептичними речовинами.

2. Доведено, що карієс може бути безпосередньо пов'язаний з розвитком гіперестезії, оскільки він послаблює захисні механізми зуба і збільшує його вразливість до зовнішніх подразників. Встановлено можливість використання протимікробних АФІ для профілактики розвитку карієсу у складі комплексної терапії гіперестезії зубної емалі.

3. Вивчено перспективу використання полімерних плівок при терапії гіперестезії емалі зубів. Проведено аналіз допоміжних речовин, які доцільно включати до їх складу.

Результати дослідження за даним розділом наведені у таких публікаціях:

1. Крива К. В., Євтушенко О. М., Маслій Ю. С. Фармацевтична допомога при гіперестезії твердих тканин зубів. Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., присвяч. 10-річчю кафедри соціальної фармації, м. Харків, 23-24 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 478–481.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕНТАЛЬНОЇ АДГЕЗИВНОЇ ПЛІВКИ

2.1 Теоретичне обґрунтування методології фармацевтичної розробки дентальної адгезивної плівки

Розробка ЛЗ у сучасній фармацевтичній практиці базується на стандартах і підходах, визначених у Настановах ІСН Q8 «Фармацевтична розробка» та відповідно до принципів і правил належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice, GMP) [119, 120]. Фармацевтична розробка лікарських засобів ґрунтується на концепції «Якість шляхом розробки» (Quality by Design, QbD), визначеній у ІСН Q8 [121].

Терапевтична ефективність аплікаційних ЛФ, зокрема дентальних плівок, визначається багатьма взаємопов'язаними чинниками, серед яких ключовими є активність діючих речовин та їх взаємодія з плівкоутворюючим розчином [122]. Тому основним завданням при розробці нового препарату є підбір ефективних і безпечних АФІ, які б максимально сприяли попередженню та лікуванню стоматологічних захворювань. Крім того, важливим аспектом у розробці плівок є обґрунтування вибору плівкоутворюючого агенту – матриці АФІ. Лише оптимальне поєднання активних інгредієнтів з матрицею забезпечує необхідний терапевтичний ефект, тривалий контакт активних речовин із біотканинами ротової порожнини, належні технологічні та споживчі характеристики препарату, а також дозволяє регулювати вивільнення та біодоступність АФІ.

Враховуючи положення сучасної нормативної документації було обґрунтовано методологію фармацевтичної розробки дентальної адгезивної плівки з ГАК та антимікробними АФІ. Основні положення підходу QbD, які були враховані при визначенні методології у роботі, включають: 1. визначення цільового профілю якості готового продукту (QTPP – Quality Target Product

Profile); 2. встановлення критичних показників якості (CQA – Critical Quality Attributes); 3. вибір оптимального складу та технології виробництва ЛЗ; 4. встановлення критичних параметрів процесу (CPP – Critical Process Parameters) та контрольних точок на етапах виробництва; 5. розробка надійних методів контролю якості на всіх етапах виробництва [119, 123, 124].

Згідно з вимогами GMP, у процесі фармацевтичної розробки також враховували: 1. відтворюваність технологічного процесу; 2. відповідність готового продукту специфікації якості; 3. мінімізацію ризиків, пов'язаних із якістю, безпекою та ефективністю лікарського засобу; 4. впровадження системи контролю якості та забезпечення стабільності продукту протягом усього терміну зберігання [120].

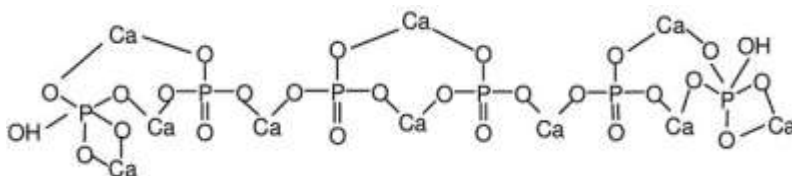
2.2 Об'єкти дослідження

2.2.1 Характеристика АФІ

Як АФІ у даній розробці обрані мікронізований гідроксиапатит кальцію (ГАК) під торговою назвою «Kalident Powder 100» (Kalichem, Італія) [125, 126], метронідазол (Thermo Fisher Scientific, США), хлоргексидину біглюконат (у формі 20 % розчину) (Sigma-Aldrich, Steinheim, Німеччина).

Гідроксиапатит кальцію (Hydroxyapatite, Calcium phosphate hydroxide, Durapatite, Hydroxylapatite, Tribasic calcium phosphate, Calcium orthophosphate) [127]. CAS: 12167-74-7. USP/NF 2024.

Молекулярна формула: $\text{Ca}_5\text{OH}(\text{PO}_4)_3$, $\text{Ca}_5\text{HO}_{13}\text{P}_3$, $(\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6)_n$ кристал.). Кальцію гідроксид фосфат. Неорганічна сіль.



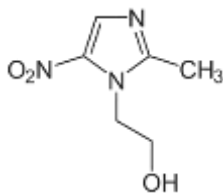
Структурна формула:

М.м.: 502,3 г/моль. Питома вага: 3,14. Білий порошок без запаху, дрібнодисперсний, кристалічний, стабільний на повітрі. Практично нерозчинний у

воді, нерозчинний в етанолі, розчинний у розведеній соляній та азотній кислоті.

Метронідазол (Metronidazolum, Metronidazole) [128]. CAS: 443-48-1. ВР, EurPh., USP, ДФУ 2.0, Т. 2, с. 452.

Молекулярна формула: $C_6H_9N_3O_3$. (2-(2-метил-5-нітро-1Н-імідазол-1-іл)етанол.

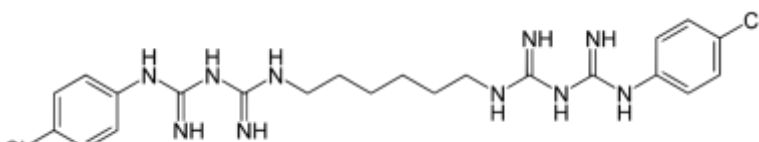


Структурна формула:

М.м.: 171,2 г/моль. Білий або жовтуватий кристалічний порошок, малорозчинний у воді, ацетоні, етанолі (96%), метиленхлориді, поліетиленгліколі, розчинний у диметилсульфоксиді.

Хлоргексидину біглюконат (20 % розчин) [129]. CAS: 18472-51-0. ВР, EurPh., USP.

Молекулярна формула: $C_{34}H_{54}O_{14}N_{10}Cl_2$, $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O$. N,N''-бис(4-хлорфеніл)-3,12-диіміно-2,4,11,13-тетраазатетрадекандиімідамід біглюконат.



Структурна формула:

М.м.: 701 г/моль. Майже безбарвна або блідо-жовта прозора рідина, без запаху, змішана з водою, слабо розчинна у спирті та ацетоні. Відносна щільність: 1,060 - 1,070 г/мл. Чистота (аналіз): 20 %.

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин

Як дисперсійні середовища використовували водні та неводні розчинники: воду очищену (основний розчинник для плівкоутворюючого полімеру), спирт етиловий 96%, полісорбат 80 (Carl Roth GmbH, Roth, Німеччина), гліцерин (Chem-Lab NV, Бельгія), поліетиленоксид-400 (макрогол 400, Sigma-Aldrich, Німеччина), пропіленгліколь (ПГ, Sigma-Aldrich, Німеччина), олію

соняшникову, олію вазелінову (Hansen & Rosenthal KG, Humburg, Німеччина).

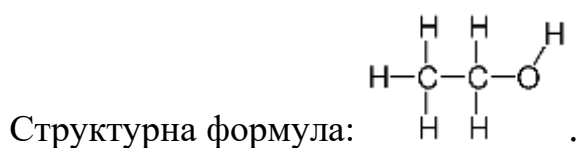
Як плівкоутворювачі використовували: натрію альгінат (Carl Roth GmbH + Co, Німеччина), полівінілпіролідон (ПВП, Sigma-Aldrich, США), полівініловий спирт (ПВС, Sigma-Aldrich, США), натрію карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ, Sigma-Aldrich, Фінляндія), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ, Sigma-Aldrich, США), гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ, Sigma-Aldrich, США), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ, Alfa Aesar GmbH & Co, Німеччина).

Вода очищена (Aqua purificata, Purified Water). CAS: 7732-18-5. ДФУ 2.0, Т. 2, с. 129.

Прозора, безбарвна рідина, без запаху та смаку. Показник рН від 5,0 до 7,0.

Етанол (96 %) (Ethanolum (96 per centum)). CAS: 64-17-5. EurPh. 8th ed. 2013, ДФУ 2.0, Т. 2, с. 233.

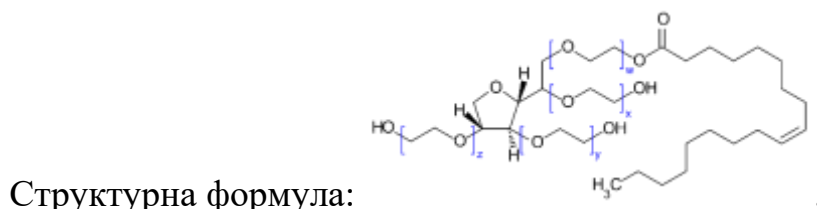
Молекулярна формула: C_2H_6O .



М.м. 46,07 г/моль. Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина (горить блакитним бездимним полум'ям), з характерним запахом та пекучим смаком. Гігроскопічна, змішується з водою та метиленхлоридом. Кипить при температурі близько 78 °С.

Полісорбат 80 (Polysorbate 80, Tween 80). CAS: 9005-65-6. EurPh. 8th ed. 2013, JP 18th ed. 2021.

Молекулярна формула: $C_{64}H_{124}O_{26}$.

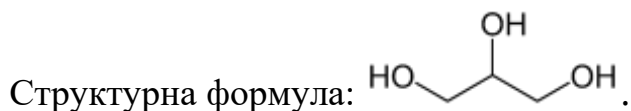


М.м.: 1310 г/моль. Густина: 1,06 г/см³. Масляниста рідина безбарвна чи бурштинового кольору, прозора або дещо опалесцентна. Суміш часткових складних етерів жирних кислот, переважно олеїнової, з сорбітом та його ангідридами, етоксильованими близько 20 молями етиленоксиду на кожен моль

сорбіту та його ангідридів. Змішується з водою, етанолом, етилацетаті, метанолі, за кімнатної температури практично не змішується з жирними оліями та мінеральною олією.

Гліцерин (Glycerolum, Glycerol). CAS: 56-81-5. EurPh. 8th ed. 2013, USP/NF 2012, JP 18th ed. 2021, ДФУ 2.0, Т. 2, с. 162.

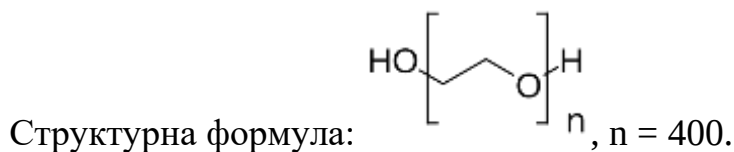
Молекулярна формула: $C_3H_8O_3$. Пропан-1,2,3-тріол. Триатомний спирт.



М.м.: 92,1 г/моль. Безбарвна або майже безбарвна рідина, в'язка, сиропоподібна, без запаху, солодкого смаку. Добре розчиняється у воді та спирті, мало розчинний в ацетоні, практично не розчиняється у жирних та ефірних оліях. Температура плавлення 17,9 °С.

Макрогол 400 (Macrogols, Macrogol 400). CAS: 25322-68-3. EurPh. 8th ed. 2013, JP 18th ed. 2021, ДФУ 2.0, Т.2, с. 424.

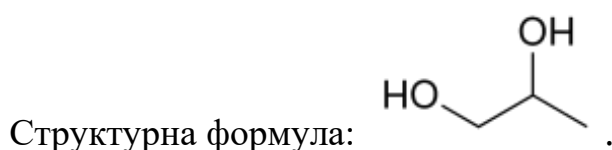
Молекулярна формула: $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$, $n = 400$. Синтетичний полімер, належить до класу поліетиленоксидів.



Прозора, в'язка, безбарвна або майже безбарвна, гігроскопічна рідина. Змішується з водою, дуже легко розчинний в ацетоні, етанолі (96 %) і метиленхлориді, хлороформі, практично не розчинний у жирних оліях і мінеральних маслах.

Пропіленгліколь (Propylenglycolum, Propylene glycol). CAS: 57-55-6. EurPh. 8th ed. 2013, р. 3655, USP, BP, JP, ДФУ 2.0, Т. 2, с. 563.

Молекулярна формула: $C_3H_8O_2$. (RS)-пропан-1,2-діол.



М.м.: 76,1 г/моль. Прозора, безбарвна, в'язка рідина, гігроскопічна.

Змішується з водою та етанолом 96 %, дуже легко розчиняється в ацетоні, метиленхлориді, практично не розчиняється у жирних і мінеральних оліях.

Соняшникова олія (Sunflower oil, Sunflower seed oil, *Helianthi annui oleum*). CAS: 8001-21-6. EurPh. 8th ed. 2013, p. 3028,, JP 18th ed. 2021, p. 2587, ДСТУ 4492:2005.

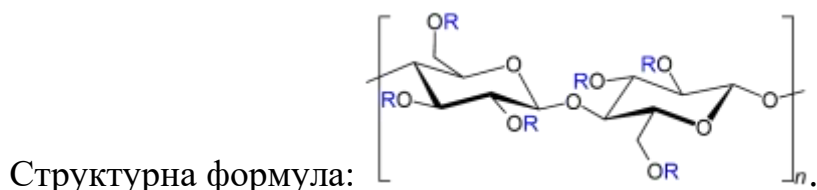
Прозора, світло-жовта рідина. Практично не змішується з водою та етанолом 96 %, змішується з продуктами нафтопереробки. Жирна олія, отримана з насіння соняшника шляхом пресування або екстракції, потім рафінується.

Вазелінова олія (Liguid paraffin, Paraffinum liquidum, Mineral oil). CAS: 8012-95-1. BP, EP, USP, JP.

Безбарвна олієподібна нефлуоресціююча в'язка рідина без запаху і смаку, при охолодженні та нагріванні має слабкий запах нафти. Не розчиняється у воді, розчиняється у спирті та ефірі. У хімічному відношенні подібна до вазеліну (суміш добре очищених рідких високомолекулярних насичених аліфатичних ($C_{14}-C_{18}$) і циклічних вуглеводнів продуктів переробки нафти. Розчинна в ацетоні, бензині, хлороформі, етиловому та петролейному ефірі; практично не розчинна в 95% етанолі, гліцерині та воді. При охолодженні до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 4 год допускається поява лише слабкої опалесценції (вода, твердий парафін).

Гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ, Hydroxyethyl Cellulose). CAS: 9004-62-0. EurPh. 7th ed. 2011, p. 3308, USP 25th ed. 2007, p. 4215.

Молекулярна формула: $(C_2H_6O_2)_n$.

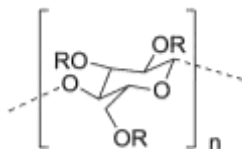


Жовто-білий, сіро-білий або білий порошок або гранули, розчинний у гарячій і холодній воді з утворенням колоїдного розчину, практично не розчинні в ацетоні, етанолі. Являє собою неіонний, водорозчинний полімер, виявляє загущувальну здатність, при високих концентраціях утворює плівку, забезпечує захисний колоїдний вплив. Може використовуватися для приготування розчинів

з широким діапазоном в'язкостей.

Гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ, Hydroxypropyl cellulose). CAS: 9004-64-2. EurPh. 2005, USP 2023.

Молекулярна формула: $C_{36}H_{70}O_{19}$ (мономер). Частково заміщений полі(гідроксипропіловий) ефір целюлози.

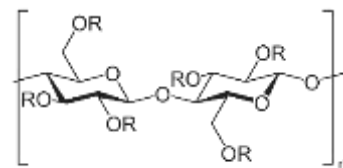


Структурна формула: $R=H$ or $CH_2CH(OH)CH_3$.

М.м.: 806,930 г/моль (мономер). Доступні види, які відрізняються в'язкістю розчинів та М.м. у широких межах. Густина: 1,3 г/см³. Температура кипіння 891,2±65,0 °С при 760 мм рт.ст. Білий або біло-жовтуватий порошок чи гранули, без запаху або з легким характерним запахом без смаку. Розчиняється при звичайній температурі у воді або в будь-яких органічних розчинниках, таких як абсолютний метанол, етанол, ізопропанол, пропіленгліколь і метиленхлорид, а також в ацетоні, хлороформі, толуолі або целозольвах.

Гідроксилпропілметилцелюлоза (ГПМЦ, Hydroxypropyl methyl cellulose). CAS: 9004-65-3. EurPh. 10th ed. 2019, p. 2914.

Молекулярна формула: $C_{18}H_{38}O_{14}$ (мономер). Частково о-метильована та о-2-гідроксипропільована целюлоза.



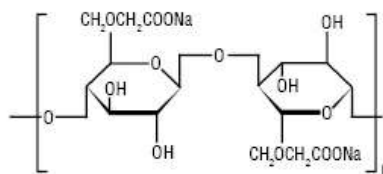
Структурна формула: $R = -H, -CH_3, -CH_2-CHOH-CH_3$

М.м.: 478,49 г/моль (мономер). Густина: 1,39 г/см³. Білий або кремуватобілий волокнистий порошок або гранули, без запаху і смаку. Практично нерозчинний у гарячій воді, в ацетоні, в безводному етанолі і в толуолі. Розчинний у холодній воді, утворює колоїдний розчин.

Натрію карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ, Carboxymethylcellulose sodium salt). CAS: 9004-32-4. USP 2023.

Молекулярна формула: $(C_{12}H_{14}O_9R_6)_n$. Натрієва сіль полікарбоксиметилового естеру целюлози.

Структурна формула:

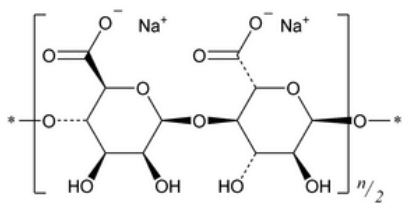


М. м. 90 000–700 000. Білий, без запаху, гранульований порошок. Практично не розчиняється в ацетоні, спирті (95%), етері, толуолі; легко розчиняється у воді при будь-якій температурі, утворюючи прозорий колоїдний розчин. Розчинність у воді змінюється залежно від ступеня заміщення (зростає одночасно зі зростанням ступеня полімеризації). рН (1% розчину): 6,5-8,0.

Натрію альгінат (Sodium alginate). CAS: 9005-38-3. EurPh. 6th ed. 2009, р. 3308.

Молекулярна формула: $(C_6H_7NaO_6)_n$. Сіль альгінової кислоти - полісахарид, який складається із залишків D-мануронової та L-гулурунової кислот.

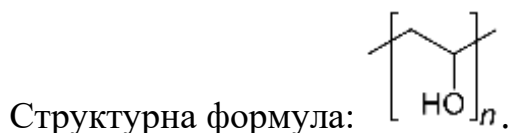
Структурна формула:



М.м.: 216,121 г/моль (мономер). Дрібнодисперсний порошок білого або блідо жовтокоричневого кольору, рН (1% р-н) 6,5-7. Білий порошок, повільно розчинний у воді з утворенням в'язкого, колоїдного розчину, практично не розчинний у спирті та ефірі.

Полівініловий спирт (ПВС, Poly(vinyl alcohol)). CAS: 9002-89-5. EurPh. 6th ed. 2009.

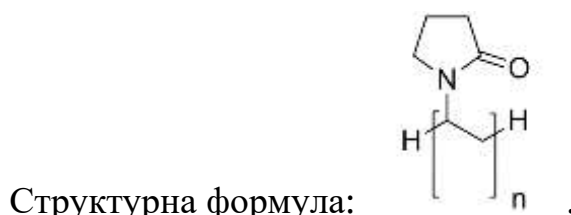
Молекулярна формула: $(CH_2CH(OH))_n$. Синтетичний водорозчинний полімер аліфатичного ряду, що має гідроксильні групи і належить до полімерів і співполімерів вінілацетату.



М.м.: 85000 – 124000. Порошок дрібнокристалічний, білого кольору. Розчинний у воді при нагріванні.

Полівінілпіролідон (ПВП, Повідон, Polyvinylpyrrolidone). CAS: 9003-39-8. EurPh. 10th ed. 2019. p. 3612.

Молекулярна формула: $(C_6H_9NO)_n$.



М.м.: 111,1418 г/моль (мономер). Густина: 1,144 г/см³. Безбарвний або жовтувато-білий аморфний порошок або пластівці зі специфічним запахом. рН (5 % водного розчину) 3,0–7,0. Гігроскопічний (поглинає до 15 % вологи), термопластичний. Легко розчиняється у воді, метанолі, етанолі, гліцерині, етиленгліколі, ПЕГ, фенолі, хлороформі, мало – в ацетоні, практично не розчиняється в етері, аліфатичних і ароматичних вуглеводнях.

2.3 Характеристика методів досліджень

При виконанні роботи було використано сучасні методи дослідження, які дозволяють об'єктивно оцінити субстанції, модельні зразки і готову лікарську форму.

Маркетингові дослідження проводили за допомогою структурного аналізу, економіко-математичних методів, з використанням логічного і графічного методів, методів маркетингового аналізу фармацевтичного ринку. Аналіз проводився за допомогою Державного реєстру лікарських засобів України [130], АТС-класифікацією, Компендіумом [131] та більше ніж 50 спеціалізованих українських сайтів – магазинів стоматологічних та косметичних засобів або сайтів-агрегантів, зокрема: makeup.com.ua, rozetka.com.ua, eva.ua,

www.watsons.ua, epicentrk.ua, kharkov.prom.ua, 32smile.com.ua, whitestrips.com.ua, apteka911.ua, eurodentalcare.com.ua, dentpro.com.ua, japan.com.ua, dental-group.com.ua, mozdoks.kiev.ua, www.vitadent-vdm.com.ua, healthy-smile.com.ua, ivodent.com.ua, parfums.ua, dentart.dp.ua, zif.in.ua, dentservice.com.ua, kristar.ua, crest3dwhite.com.ua тощо. Дослідження було проведено протягом червня–листопада 2021 року.

З метою прогнозування поведінки частинок субстанції у різних дисперсійних середовищах проводили визначення наступних фізико-хімічних характеристик: морфологічний опис, фактор форми (k), об'ємний коефіцієнт (a_v), дисперсний та дифракційний аналіз розподілу частинок за розмірами, лінійні розміри, діаметри Мартіна (D_m) та Ферета (D_f), змочуваність [132, 133].

Мікроскопічний аналіз (метод оптичної мікроскопії). Визначення кристалографічних характеристик частинок порошку «Kalident Powder 100» проводили методом оптичної мікроскопії (ДФУ 2.0, Т. 1, 2.9.37, с. 481) [134] із використанням мікроскопу «Konus Academy» (Італія), що обладнаний камерою DLT-Cam Basic 2MP, та мікроскопу з окуляр-мікрометром «Krüss MBL-2100» (Німеччина). Отримані зображення обробляли за допомогою програмного забезпечення DLT-Cam Viewer.

Фактор форми розраховували за формулою (2.1):

$$k = \frac{W}{L}, \quad (2.1)$$

де W – ширина частинки;

L – довжина частинки.

Частинки вважаються ізодіаметричними, якщо k наближається до 1.

Об'ємний коефіцієнт форми частинок визначається за формулою (2.2):

$$a_v = \frac{0,455 \cdot \frac{h}{d_n}}{\sqrt{\frac{l}{d_n}}}, \quad (2.2)$$

де h – товщина частинки;

l – довжина частинки;

d_n – проєктований діаметр частинки.

В залежності від отриманого значення об'ємного коефіцієнту ми можемо говорити про форму частинки: якщо показник наближається до 0,455 – це сфера, 0,303 – куб, 0,231 – пластина, 0,183 – голчаста форма [135].

Для отримання фотографій зразок після ретельного перемішування поміщали у вигляді моношару на предметне скло. Розміри частинок вимірювали при спостереженні окремих полів зору. Вважали, що частинки знаходяться у полі зору, якщо вони розміщались на одній з половинок його меж. Якщо розміри частинок порошку представлені у широкому діапазоні, вимірювання кристалографічних характеристик зразків проводили при різних збільшеннях, що пов'язано з недостатньою глибиною різкості об'єктива мікроскопа та, відповідно, неможливістю отримання якісного зображення. Кількість вимірюваних частинок (при використанні одного збільшення) або їх розрахункова кількість (при використанні двох або трьох збільшень) має бути не менше 625.

Також за допомогою мікроскопічного аналізу досліджували рівномірність розподілу суспензійних частинок у масі для виливання та здатність до агрегації, використовуючи оптичний мікроскоп Nikon DS-Fi1 (Japan), камера якого підключена до комп'ютера.

Дифракційний аналіз (метод лазерної дифракції). Розподіл частинок «Kalident Powder 100» за розміром визначали методом лазерної дифракції (ДФУ 2.0, Т. 1, 2.9.31, с. 458) [134] на лазерному дифракційному аналізаторі частинок «Shimadzu SALD-2201» (Японія) із використанням програмного забезпечення WingSALD-II, version 2.1.0. Для цього 20 мг субстанції поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 50 мл дисперсійного середовища і ретельно перемішували до повного змочування субстанції. Отриману дисперсію гомогенізували за допомогою ультразвукової бані потужністю 50-100 Вт протягом 3-5 хв, після чого доводили об'єм дисперсії до позначки, ретельно струшували та негайно відбирали пробу для вимірювання.

Змочуваність порошків (метод нерухомої краплі). Змочуваність субстанції «Kalident Powder 100» визначали прямим вимірюванням кута

зіткнення (Θ) нерухомої краплі певної рідини з твердою поверхнею (ДФУ 2.0, Т. 1, 2.9.45, с. 501) [134]. Порошок гідроксиапатиту кальцію злегка спресовували у вигляді диска з метою утворення пласкої поверхні. Краплю відповідної рідини певного об'єму (приблизно 1 мкл) поміщали на диск порошку і безпосередньо вимірювали кут зіткнення, використовуючи кутомір. Вимірювання крайового кута змочування проводили негайно після зіткнення рідкого середовища з порошком і після 15 сек. Також вимірювався час повного змочування зразка досліджуваною рідиною. Для розрахунку кута змочування в градусах використовувався метод дотичного визначення [136].

Термічний аналіз. Проводили на етапі дослідження субстанції ГАК для вивчення зміни властивостей матеріалів під впливом температури. Використовували диференційно-термічний аналіз (ДТА), метою якого є вимірювання температури фазових перетворень та термогравіметричний аналіз (ТГА), при якому вимірювали масу зразка [137]. Проводили за допомогою термоаналітичної установки Mettler TA 3000 (Швейцарія). Сканування проводилося в атмосфері повітря в діапазоні температур 30-100 °C зі швидкістю 0,5 °C/хв. Кінцеву масу зразка визначали після закінчення вимірювання, при охолодженні зразка до 30 °C. Отримана термограма містить 278 експериментальних точок. По осі абсцис відкладено питому зміну маси зразка щодо первісного значення, з корекцією на базову лінію.

В'язкість (метод ротаційної віскозиметрії). В'язкість модельних зразків плівкової маси вимірювали за допомогою ротаційного віскозиметра Fungilab серії Alpha (Fungilab, Барселона, Іспанія) (ДФУ 2.0, Т. 1, 2.9.45, с. 58 [134]). Рівні кількості ($50 \pm 0,01$ г) зразків аналізували шпинделем L4 при швидкості зсуву 60 об/хв. Вимірювання проводили при кімнатній температурі.

Потенціометричне визначення рН. рН визначали потенціометрично (ДФУ 2.2, 2.2.3, с. 29 [138]) за допомогою рН-метру Thermo Scientific™ Orion™ Versastar Advanced Electrochemistry Meter (Beverly, USA).

Розчинення. Для визначення часу деградації плівок у слині було проведено дослідження часу їх розчинності (ДФУ 2.0, Т. 1, 2.9.3, с. 399 [134]).

Для цього зразок плівки поміщали у рідке середовище, що являло собою розчин штучної слини з $\text{pH} = 6,5$ (статичні умови). Температуру дослідів $37,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$ підтримували за допомогою термостату TC-80M-2.

Середня маса. Визначали зважуванням окремо 20 довільно відібраних плівок однієї серії на аналітичних вагах, розраховували середню масу. Приймали, що відхилення не більше двох індивідуальних мас від середньої маси може перевищувати значення допустимого відхилення 10 %.

Визначення залишкової вологи. Принцип методу полягає у висушуванні зразка у камері при 105°C до досягнення постійної маси (швидкість нагрівання становить близько $0,11^\circ\text{C}$ за хв). Втрата ваги, яка спостерігається під час цього процесу, кількісно визначена у відсотках, відображає вміст вологи в продукті. Вимірювали за допомогою аналізатора вологи DAB (KERN & SOHN GmbH, Balingen, Німеччина). Зразок ($0,2 \pm 0,05$ г) зважували та нагрівали (105°C) до постійної маси, вміст вологи (%) зчитували з екрана приладу.

Однорідність вмісту (ДФУ 2.4, 2.9.6, с. 107 [139]). Тест однорідність вмісту однодозових препаратів проводили для всіх АФІ розроблено ЛЗ. Визначали вміст діючих речовин (ГАК, метронідазол, хлоргексидину біглюконат) хімічними методами (комплексометрією – ГАК, спектрофотометрією – метронідазол та хлоргексидин біглюконат) у кожному із 10 зразків плівок. Розроблений ЛЗ витримував випробування тесту А – вміст кожної діючої речовини лежав у межах від 85 % до 115 % від середнього вмісту.

Текстурний аналіз. Структурно-механічні та адгезійні властивості модельних зразків плівок вивчали за допомогою аналізатора текстури TA.XT.plus (Stable Micro Systems Ltd, Godalming, Surrey, UK).

Міцність на розрив та здатність до розтягування. Для цього зразок плівки поміщали між двома пластинами з отвором посередині, що дозволяє залишити відкритою лише невелику ділянку плівки, через яку і проштовхується сферичний зонд (HDP/FSR) для вивчення її еластичності та здатності до розтягування. Під час випробування реєструється максимальна сила розриву зразка (міцність на розрив).

Міцність на розтягування (подовження) плівки також проводили із використанням аналізатора текстури TA.XT.plus. Для цього зразок плівки шириною 10 мм фіксували у приладі, захоплюючи її краї з обох кінців за допомогою зонда A/TG. Далі прикладали до неї розтягувальне зусилля, яке плавно зростало до моменту руйнування (розриву) плівки. Механічною властивістю, яку безпосередньо вимірювали у процесі випробування на розтягування, є границя (максимальна сила) міцності на розрив плівки.

Пікова сила (адгезивність) і робота адгезії. Для вимірювання міцності біоадгезійного зв'язку використовували аналізатор текстури TA.XT.plus. Для цього зразок плівки поміщали між двома пластинами мукоадгезійного зонду (A/MUC) з отвором посередині (10 мм), що дозволяє залишити відкритою лише невелику ділянку плівки. Відкриту частину плівки попередньо змочували невеликою кількістю (100 мкл) розчину штучної слини (pH = 6,5), час гідратації становив 10 хв. Далі насадку P/0,5R притискали із силою 5 Н на 60 сек до гідратованої плівки, після чого зонд відривався від зразка, вимірюючи його адгезивність.

Товщина плівки. Товщину плівок у п'яти різних місцях вимірювали електронним цифровим штангенциркулем DIN 862 (Vogel Germany GmbH & Co. KG, Kevelaer, Germany) і розраховували середнє значення.

Хімічні методи (фармацевтичний аналіз АФІ). На етапі розробки МКЯ ЛЗ проводили аналіз і вибір методик ідентифікації та кількісного визначення АФІ у складі препарату. Етапи і результати оптимізації обраних методик наведено у розділі 4.3.2.

Ідентифікація ГАК. Згідно з рекомендаціями USP/NF 2024 (монографія «Tribasic Calcium Phosphate») ідентифікацію ГАК у ЛФ проводили реакціями на іони кальцію та фосфату (методика ДФУ 2.0, Т. 1, 2.3.1 [134]).

Ідентифікація метронідазолу. Згідно з рекомендаціями ДФУ 2.2, Т. 2, с. 452 (монографія «Метронідазол») [140] ідентифікацію метронідазолу проводили реакцією D на первинну ароматичну аміногрупу, а також методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) (методика ДФУ 2.2, 2.2.27, С. 42 [138]). Також можливе

проведення ідентифікації метронідазолу у випробуваному розчині на хроматограмі, одержаний при кількісному визначенні, час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння.

Ідентифікація хлоргексидину біглюконату. Згідно з рекомендаціями EurPh. 10, р. 2176 (монографія «Chlorhexidini digluconatis solutio») ідентифікацію хлоргексидину біглюконату проводили: реакцією В - методом ТШХ (методика ДФУ 2.2, 2.2.27, с. 42 [138]) та реакцією D за допомогою хімічної реакції з бромною водою [129].

Кількісне визначення ГАК. Проводили методом комплексонометрії (методика EurPh. 10) з використанням 0,1 М едетату натрію. 1 мл 0,1 М едетату натрію еквівалентний 4,008 мг Са [129].

Вміст ГАК (X) у мг/см², обчислюють за формулою (2.3):

$$X_{\text{мг}} = \frac{(V_{\text{ТрБ}} \cdot K_1 - V_{\text{ZnSO}_4} \cdot K_2) \cdot T \cdot m_{\text{сер.т}} \cdot 100}{m_{\text{н/ан}} \cdot 38} \quad 2.3$$

де:

$V_{\text{ТрБ}}$ – об'єм 0,1 М розчину едетату натрію, доданий до випробувального розчину, у мілілітрах;

V_{ZnSO_4} – об'єм 0,1 М розчину сульфату цинку, витрачений на титрування надлишку едетату натрію, у мілілітрах;

K_1 – поправковий коефіцієнт до молярності 0,1 М розчину едетату натрію;

K_2 – поправковий коефіцієнт до молярності 0,1 М розчину сульфату цинку;

4,008 мг – кількість Са, що відповідає 1 мл 0,1 М розчину натрію едетату, в міліграмах;

$m_{\text{н/ан}}$ – маса наважки плівки для аналізу, у міліграмах;

$m_{\text{сер.т}}$ – середня маса плівки у міліграмах.

Кількісне визначення метронідазолу та хлоргексидину біглюконату. Проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з УФ-детектуванням згідно з вимогами ДФУ 2.5, 2.2.29, с. 74 [141].

Для проведення аналізу було використано прилад Shimadzu Nexera-X2

(фірма «Шімадзу», Японія), який складався з таких частин: 1. Насоси з он-лайн дегазатором LC-30 AD; 2. Автосамплер – SIL 30AC; 3. Термостат – CTO 20AC; 4. Детектор UV/Vis. Колонка Zorbax SB-C18 розміром $150 \times 4,6$ мм із розміром частинок 5 мкм. Також частина досліджень була проведена на хроматографі ВЕРХ система: Agilent 1100 Series (Agilent SUA) з детектором UV/Vis.

Матеріали. Для дослідження використовували РЗ метронідазолу (Sigma-Aldrich, Німеччина), РЗ 20% розчину хлоргексидину глюконату (Sigma-Aldrich, Steinheim, Німеччина, 19,7%). Діюча речовина метронідазолу (Thermo Fisher Scientific, США), хлоргексидину глюконату 20% розчину фірми Herbacos (Sigma-Aldrich, Steinheim, Німеччина). Ацетонітрил Chromasolv для градієнтної якості ВЕРХ. Фосфорна кислота 85% р.о. (Merck, Дармштадт, Німеччина). Вода класу HPLC підготовлена Milli-Q зворотним осмосом Millipore, відповідала вимогам EurPh.

Випробовуваний розчин. До точної наважки плівки, еквівалентної 0,75 мг метронідазолу та хлоргексидину біглюконату, додають 5 мл рухомої фази, струшують на механічному приладі протягом 20 хв і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10,0 мл. Центрифугують аліквоту одержаного розчину і використовують прозору надосадову рідину.

Розчин порівняння А. 1,5 мг РЗ метронідазолу розчиняють у 20 мл рухомій фазі, отримуючи розчин з концентрацією 0,075 мг/мл метронідазолу.

Розчин порівняння В. 1,5 мг РЗ хлоргексидину ацетату розчиняють у 20 мл рухомій фазі, отримуючи розчин з концентрацією 0,075 мг/мл хлоргексидину ацетату.

Колонка:

- розмір: $150 \times 4,6$ мм;

- нерухома фаза: силікагель для хроматографії, октилсилільний Р (5 мкм).

Рухома фаза: ацетонітрил : H_3PO_4 0,1 % (35:65 об/об);

Швидкість рухомої фази: 1,2 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 283 нм.

Інжекції: 20 мкл.

Вміст метронідазолу (X) у мг/см², обчислюють за формулою (2.4):

$$X_2 = \frac{A_i \cdot m_{st} \cdot 10 \cdot P \cdot m_{cep} \cdot 1000}{A_{st} \cdot m_i \cdot 20 \cdot (100 - W)}, \quad 2.4$$

де: A_i – площа піку випробовуваного розчину у максимумі за довжини хвилі (283 ± 2) нм;

A_{st} – площа піку розчину порівняння у максимумі за довжини хвилі (283 ± 2) нм;

m_i – маса наважки випробовуваної лікарської форми, г;

m_{st} – маса наважки *стандарту метронідазолу*, г;

m_{cep} – маса плівки, г;

P – вміст основної речовини у *стандарті метронідазолу*, %;

W – втрата в масі при висушуванні, %.

Вміст хлоргексидину біглюконату $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} - 2C_6H_{12}O_7$ в (X) у мг/см² обчислювали за формулою (2.5):

$$X_2 = \frac{A_i \cdot M_{м.1} \cdot (0,25 \cdot P_s) \cdot m_{cep}}{A_{st} \cdot M_{м.2} \cdot (100 - W)}, \quad 2.5$$

де: A_i – площа піку хлоргексидину випробовуваного розчину у максимумі за довжини хвилі (283 ± 2) нм;

A_{st} – площа піку хлоргексидину розчину порівняння у максимумі за довжини хвилі (283 ± 2) нм;

P_s – вміст хлоргексидину ацетату РЗ у розчині порівняння, у мг/мл;

$M_{м.1}$ – молекулярна маса хлоргексидину глюконату, 897,76;

$M_{м.2}$ – молекулярна маса хлоргексидину ацетату, 625,55.

Метод діалізу крізь напівпроникну мембрану. Використовували для дослідження осмотичної активності зразків та вивільнення АФІ із розробленого ЛЗ. Проводили у діалізаторі. Як напівпроникну мембрану використовували інертний целюлозний матеріал Suprophan, Type 150 pm. Температуру підтримували за допомогою термостата ТС 1/80СПУ при температурі 34 ± 1 °С.

Для дослідження осмотичної активності зразок плівки (1 см²) наносили на поверхню мембрани та поміщали у внутрішній циліндр, який після цього – до діалізної камери з водою очищеною (100 мл). Вимірювання маси внутрішнього

циліндра діалізатора проводили через певні проміжки часу (30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 390 хв). Об'єм води в діалізній камері періодично доводили до початкового рівня. Кількість рідини, яку поглинає зразок, виражали у відсотках до попереднього зважування.

Дослідження вивільнення АФІ із розробленого ЛЗ також проводили за допомогою діалізатора, із діалізної камери якого періодично (через (30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 хв) відбирали проби для аналізу (кількісного визначення ГАК, метронідазолу та хлоргексидину біглюконату). Концентрацію ГАК визначали методом комплексометрії, метронідазолу та хлоргексидину біглюконату - методом ВЕРХ з УФ-детектуванням за розробленими методиками.

Опис. Візуально контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію).

Вивчення антимікробної активності (метод дифузії в агар). Проводили на етапі обґрунтування вмісту антимікробних АФІ у складі ЛЗ та при дослідженні властивостей готового препарату при зберіганні.

Антимікробну активність зразків визначали в дослідях *in vitro* загальноприйнятим у мікробіології методом дифузії в агар (диско-дифузійний метод). Оцінку активності досліджуваних зразків проводили на стандартних тест-штамах мікроорганізмів: грампозитивний мікроорганізм *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, грамнегативні культури *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Escherichia coli* ATCC 25922 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, дріжджоподібний гриб *Candida albicans* ATCC 885-653 [142]. У роботу брали 18-24 годинну культуру мікроорганізмів, мікробне навантаження складало 1×10^7 КУО/мл. Для досліджень використовували агар Мюллера-Хінтона (для бактеріальних культур) та агар Сабура (для гриба). До чашок Петрі вносили по 10 мл розтопленого середовища, після застигання агару на поверхню висівали 0,1 мл підготовленої культури кожного тест-штаму. На поверхню засіяного середовища викладали модельні зразки плівок із ГАК та різної концентрацією антимікробних діючих речовин у вигляді дисків діаметром 6 мм. Чашки Петрі витримували 30-40 хв при кімнатній температурі та поміщали в термостат на 18-

24 год. Облік результатів проводили шляхом вимірювання зони пригнічення росту мікроорганізмів, включаючи діаметр дисків. Вимірювання проводили з точністю до 0,1 мм, при цьому орієнтувались на повну відсутність видимого росту. Для оцінки активності зразків орієнтувались на наступні загальноприйнятні характеристики: відсутність зон затримки росту мікроорганізмів, а також зону затримки діаметром до 10 мм вказують на те, що мікроорганізм не чутливий до зразка; зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказували на низьку чутливість культури; зони затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюються як показник чутливості мікроорганізмів до досліджуваного зразка; зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчать про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваного зразка [143, 144].

Випробування ефективності антимікробних консервантів. Проводили на етапі обґрунтування вмісту антимікробних АФІ у складі ЛЗ для перевірки достатності їхньої консервуючої дії для забезпечення мікробіологічної чистоти плівок.

Випробування здійснювали за методикою ДФУ (ДФУ 2.3, 5.1.3, с. 103 [145]). Використовували: живильні середовища: соєво-казеїновий агар, Сабуро-декстрозний агар; розчини: буферний розчин із натрію хлоридом та пептоном рН=7,0, який містить 50 г/л полісорбату-80, 5 г/л лецитину, 1 г/л гістидину гідрохлориду; тест-культури мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Згідно з вимогами ДФУ проводили перевірку стерильності живильних середовищ, розчинника, ростових властивостей живильних середовищ (соєво-казеїнового живильного середовища - для вирощування бактерій та Сабуро-декстрозного середовища без додавання антибіотика - для вирощування грибів) та перевірку придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин. Живильні середовища відповідали за ростовими властивостями та витримували випробування на стерильність, а тест-мікроорганізми відповідали таксономічній характеристиці - морфологія колоній на середовищах та

морфологія клітин при мікроскопуванні були типовими для відповідного штаму. Перевірку придатності методики визначення загального числа життєздатних мікроорганізмів здійснювали для випробуваних зразків препарату у розведенні 1:20 розчинником буферним розчином із натрію хлоридом та пептоном рН=7,0 із 5 % полісорбату-80, 0,5 % лецитину та 0,1 % гістидину гідрохлориду.

Критерієм оцінки ефективності консерванту у лікарській формі слугує зниження кількості життєздатних клітин тест-мікроорганізмів у препараті за певний період часу після його контамінації. У відповідності з вимогами ДФУ для оромукозних препаратів логарифм зниження кількості життєздатних клітин бактерій через 14 діб має становити не менше трьох, через 28 діб кількість життєздатних клітин бактерій не повинна збільшуватися; логарифм зниження кількості життєздатних клітин грибів через 14 діб має становити не менше одного, у подальшому кількість життєздатних клітин грибів не повинна збільшуватися.

Випробування мікробіологічної чистоти проводили на етапі вивчення стабільності мікробіологічної чистоти розробленого ЛЗ протягом зберігання.

Випробування здійснювали згідно з методиками наведеними у ДФУ 2.6, 2.6.12, с. 47 (визначення числа мікроорганізмів – мезофільних бактерій та грибів, здатних рости за аеробних умов) та 2.6.13, с. 53 (випробування на окремі види мікроорганізмів, зокрема *S. aureus* та *P. aeruginosa*) методом поверхневого висівання. Аналіз мікробіологічної чистоти проводили з метою визначення відповідності критеріям прийнятності, наведеним у ДФУ 2.6, 5.1.4, с. 123 [146].

Напочатку проводили перевірку ростових властивостей живильних середовищ, стерильність живильних середовищ та розчинника, перевірку придатності методики для обраного методу (поверхневого висівання). Послідовність та процедура підготовки мікроорганізмів, живильних середовищ, постановки негативного досліду, підготовки зразка, постановки придатності методики підрахунку та власне методики наведені у відповідних статтях ДФУ 2.6.

Враховуючи наявність антимікробного ефекту у розробленого ЛЗ для його усунення використовували метод розведення (збільшення об'єму розчинника

1:20 для випробування на ТАМС та 1:10 для випробування на ТУМС) із додаванням інактиватора (3 % полісорбат-80, 0,3 % соєвий лецитин, 0,1 % гістидину гідрохлорид). Результати перевірки придатності методики для методу поверхневого висівання із використанням розведення та інактиватора та власне застосування цієї методики для виробовування мікробіологічної чистоти розробленого ЛЗ наведено у розділі 5.2.

Статистичний аналіз. Статистичну обробку результатів біологічних випробувань та кількісних визначень проводили згідно з вимогами ДФУ 2.3, 5.3, с. 145 [145], результатів хімічного експерименту - ДФУ 2.5, 5.3.N.1, с.31, ДФУ 2.6, с. 30 [141]. Для статистичної обробки використовували стандартний пакет програм Statistics 22 та MS Exel 2007. Результати досліджень опрацьовували статистично з розрахунком середніх значень (M) та стандартного відхилення ($M \pm m$), або максимального і мінімального значень ($M_{min} \div M_{max}$). За умов відповідності нормальності розподілу достовірність отриманих відмінностей величин оцінювали за допомогою t -критерію Стюдента, достовірність відмінностей відносних величин оцінювали за допомогою критерію χ^2 . Достовірність відмінностей визначали при рівні значущості $p < 0,05$.

Висновки до розділу 2

1. Обґрунтовано загальну методологію фармацевтичної розробки дентальної адгезивної плівки з ГАК та метронідазолом і хлоргексидином біглюконатом з урахуванням вимог Настанови ІСН Q8 та GMP.
2. Охарактеризовано АФІ (ГАК, метронідазол і хлоргексидин біглюконат) та допоміжні речовини (водні та неводні розчинники, полімерні плівкоутворювачі), що використовувались при проведенні досліджень.
3. Наведено методики фізико-хімічних, фармако-технологічних, хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, органолептичних, біологічних досліджень, що дозволили обґрунтувати оптимальний склад та раціональну технологію дентальної адгезивної плівки з ГАК та метронідазолом і хлоргексидином біглюконатом.

РОЗДІЛ 3

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ДЕНТАЛЬНОЇ АДГЕЗИВНОЇ ПЛІВКИ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ

3.1 Маркетингове та організаційно-економічне обґрунтування ФР

Дієва стратегія розвитку фармацевтичних підприємств при впровадженні нового препарату на ринок потребує наукового обґрунтування його соціальної значущості, маркетингового та організаційно-економічного аналізу конкурентоспроможності. З метою визначення характерних рис українського ринку засобів для лікування та профілактики означеної проблеми, доцільним є виявлення структури ринку з позицій видів засобів, їх форм випуску, виявлення цінового сегменту, до якого вони відносяться, складу цих засобів, джерел їх походження та перспектив використання. На цьому етапі аналіз проводився за допомогою Державного реєстру лікарських засобів України [130], АТС-класифікацією, Компендіумом [131] та більше ніж 50 спеціалізованих українських сайтів.

Незважаючи на розвиток стоматологічної галузі, поширеність захворювань твердих тканин зубів не знижується, а зростає прогресуючими темпами [71]. Розвиток естетичної стоматології з використанням композитних матеріалів, адгезивних систем, вітального відбілювання зубів, сучасних методів ортодонтичного та пародонтологічного лікування, засобів професійної та індивідуальної гігієни підвищують частоту гіперестезії та роблять питання лікування та профілактики гіперчутливості дентину одним із актуальних [5].

Етіологія гіперестезії є складною та багатofакторною, основними причинами виникнення якої є карієс, рецесія ясен, пародонтит, некаріозні ураження, вроджені та набуті дефекти емалі [1]. Карієс зубів залишається найбільш розповсюдженим хронічним бактеріальним захворюванням, незважаючи на значний прогрес у його діагностиці та лікуванні [147]. За даними The Global Burden of Disease, від карієсу постійних зубів страждають 2,3 мільярда

людей у всьому світі, а понад 530 мільйонів дітей мають карієс молочних зубів [148, 149]. Дослідження також виявило, що важкі захворювання пародонту (ясен) вражають близько 10% населення планети [149]. Таким чином, контроль мікробної біоплівки на поверхні зубів є ключовим для профілактики карієсу і захворювань тканин пародонту та ефективним заходом при профілактиці ГТТЗ.

Таким чином, бачимо, що попередженням багатьох стоматологічних патологій є заходи, спрямовані, по-перше, на відновлення процесів мінералізації твердих тканин зубів та нормалізацію фосфорно-кальцієвого обміну, по-друге, на видалення патогенних мікроорганізмів, що викликають захворювання порожнини рота. З урахуванням цього розробка стоматологічного засобу комплексної дії для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії зубів, запобігання формування мікробних біоплівок, елімінації патогенної мікрофлори має соціальну значимість для пацієнтів. Розглянемо забезпеченість вітчизняного ринку засобами для вирішення означених проблем.

Існуючі методи лікування гіперестезії твердих тканин зубів (ГТТЗ) можна умовно поділити на 4 групи: 1) використання засобів гігієни для зубів з підвищеною чутливістю; 2) використання професійних засобів, що знижують чутливість зубів, герметизують дентинні каналці (адгезиви, десенситайзери, ремінералізуюча терапія, засоби для глибокого фторування, поверхневі герметики); 3) пломбування дефектів; 4) депульпування зуба [13, 150-152].

Нами здійснено аналіз структури асортименту, вартості вищезазначеної групи препаратів та інших видів засобів, зареєстрованих на ринку України та/або дозволених до використання/продажу. З'ясовано, що згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів та розділу Компендіуму А01 – «Засоби, що застосовуються у стоматології» (згідно з АТС-класифікацією), на даний час в Україні відсутні лікарські препарати саме для лікування ГТТЗ. Є декілька зареєстрованих ЛЗ для симптоматичного лікування зубної болі різної етіології у вигляді розчинів для місцевого застосування: Пропосол-Здоров'я (ФК «Здоров'я», Україна) із фенольним гідрофобним препаратом прополісу, «Зубні краплі» (ТОВ «Тернофарм», Україна), що містять комбінацію м'яти перцевої,

камфори і настойки валеріани, та «Дента краплі» (ТОВ «Юніфарма», Україна) із комбінацією хлоралгідрату з камforoю. Серед засобів, спрямованих на профілактику карієсу і поліпшення формування твердих тканин зубів, наявні жувальні таблетки фториду натрію «Флюр-е-дей» (Pharmascience, Канада) та ще декілька мінеральних фторовмісних добавок. Але у показаннях ніде не зазначено, що вони можуть бути застосовані для лікування чи профілактики підвищеної чутливості зубів. Усі інші лікарські засоби досліджуваної групи рекомендовані для лікування захворювань пародонту та слизової оболонки ротової порожнини [130, 131].

В окремих роботах [153-155] в якості препарату, що стимулює обмін речовин та сприяє регенерації твердих тканин організму, в тому числі і зубів, називають Остеогенон (Франція) – комплексний препарат з кісткової тканини тварин, що відноситься до групи M05B X10**. Інші засоби, містить у своєму складі осейн-гідроксипатитне поєднання речовин. У показаннях до його застосування значиться «...корекція порушень кальцієво-фосфорного обміну, в т.ч. в період реконвалесценції при переломах кісток, після кісткової пластики і хірургічних пародонтологічних втручаннях...».

Аналіз структури ринку зазначених засобів (крім ЛЗ) дозволив поділити його на певні сегменти: по-перше, це засоби мас-маркета, які використовуються пересічними споживачами і які можна придбати в супермаркеті чи аптеці, та засоби спеціалізовані, що зазвичай використовуються лікарями-стоматологами у професійній діяльності.

В літературних джерелах [13, 150, 155] методи профілактики та лікування гіперестезії поділяються на: використання засобів гігієни для зубів з підвищеною чутливістю та використання професійних засобів, які знижують чутливість зубів і засобів, що герметизують дентинні каналці (адгезиви, десенситайзери, ремінералізуючі засоби для глибокого фторування, поверхневі герметики). Ці методи неагресивні або реверсивні. Усі інші методи або необоротні, або частково оборотні та можуть бути застосовані тільки в кабінеті лікаря [150].

Нами досліджено саме засоби, що можуть бути використані для

реверсивних методів. Так, великий сегмент ринку займають зубні пасти: ремінералізуючі, пасти для чутливих зубів, так звані зміцнюючі пасти. Вони представлені як широко відомими брендами, так і брендами, які реалізуються лише в спеціалізованих магазинах або через мережу Інтернет. Так, найбільшу поширеність отримали ремінералізуючі зубні пасти або пасти для чутливих зубів GUM® SensiVital (Sunstar, Іспанія), ApaCare® (Cumdente GmbH, Німеччина), Pierrot Sensitive Toothpaste (Fushima, Іспанія), SPLAT Professional Sensitive (Splat, Росія), Colgate PRO-relief (Colgate-Palmolive Company, США), Lacalut white&repair (Dr.THEISS Naturwaren, Lacalut, Німеччина), Sensodyne Швидка дія, Sensodyne Фтор, Sensodyne Classic, Sensodyne Pronamel (GSK, Велика Британія), SILCA Complete Sensitive (Дентал-Косметик ГМБХ і КО, Німеччина), Blanx med (Coswell®, Італія), Apagard Premio Toothpaste та Apadent (Sangi, Японія), Crest Pro-Health Sensitive + Enamel Shield (Crest, США), PresiDENT Sensitive Clinical (PresiDENT, Італія), Blend-A-Med 3D White Whitening Therapy (Blend-A-Med, Німеччина), MontCarotte Soothing Tooth Mask Sensitivity Relief (MontCarotte, Італія), Biorepair Oral Care Gum Protection Toothpaste (Coswell SPA, Італія).

Також, достатню кількість десенситивних зубних паст включає до себе Компендіум «Косметичні засоби», розділ 4.1.1 «Зубні пасти», а точніше 4.1.1.2.2 «Десенситивні». Усі наявні зубні пасти відповідно до їх складу можна поділити на кілька груп: 1) ті, що містять у своєму складі фтор або його похідні (Emofluor, Sanino для чутливих зубів, Colgate elmex для чутливих зубів, Colgate sensitive, Pierrot для чутливих зубів, Lacalut sensitive); 2) ті, що містять нітрат калію (Sensodyne класик); 3) зубні пасти з комбінованим складом: Sensodyne Pronamel (фтор + калію нітрат), Sensodyne Фтор (фторид натрію + калію нітрат), Sensodyne Швидка дія (фторид натрію + ацетат стронцію), Splat sensitive (гідроксиапатит + ефірні олії), Splat sensitive ultra (гідроксиапатит + кальцій + ефірні олії), Blanx med для чутливих зубів (гідроксиапатит + фтор + рослинні екстракти), Colgate PRO-relief (аргінін ПРО-аргін + фтор), Montcarotte Sensitivity Relief (гідроксиапатит + фторид натрію). Згідно з даними інтернет-ресурсів, до сучасних розробок в галузі зубних паст для лікування ГТТЗ також відноситься

Tooth Mousse, що містить як АФІ казеїнфосфопептид-кальцію фосфат. Як свідчать результати, 100% з цих зубних паст представлено іноземними виробниками. Наступний сегмент ринку представлений ополіскувачами. Зазвичай, такі бренди як Colgate, Sensodyne та інші мають в асортименті не тільки зубну пасту, а й ополіскувачі, гелі, плівки або інші спеціальні засоби, які спрямовані на рішення певних стоматологічних проблем. В асортименті цих брендів є спеціальні ополіскувачі для ротової порожнини, які зменшують чутливість зубів: Biorepair професійне відновлення та захист (гідроксиapatит), Colgate Elmex (амінофторид + калію фторид), Paro Swiss (амінофторид + фторид натрію), який окрім того випускається у формі шипучих таблеток для приготування розчину для полоскання. Стоматологічні гелі, пасти, креми, плівки відносяться до групи засобів, що переважно використовуються по рекомендації лікаря вдома або (рідше) особисто лікарем в кабінеті. Спектр цих засобів достатньо широкий та представлений такими виробникам як Septodont (Франція), President (Італія), Spofa Dental (Словаччина), Ardenia (Німеччина), Voco (Німеччина), Tokuyama Dental (Японія), Cimdente GmbH (Німеччина), GC Corporation (США). Деякі гелі включені в розділ Компендіуму 4.1.7 «Інші засоби по догляду за порожниною рота» і містять у своєму складі певні речовини, що сприяють зменшенню чутливості зубів: ROCS medical minerals гель (кальцію гліцерофосфат + магнію хлорид), Biorepair desensitizing enamel repair treatment (біоактивний гідроксиapatит + фтор), Gel Emofluor (фтор), Paro Swiss Amino Fluor (амінофторид) і Paro Swiss Fluor (фторид натрію), WhiteWash Nano гель і гель в комплекті з капою (гідроксиapatит + фторид натрію + нітрат калію + кальцію глюконат). Наступний сегмент – це фторовмісні лаки, які представлені: Джендентал (Україна), Основа (Україна), Latus (Україна), VOCO (Німеччина), Densply (Швейцарія), Спідент (Корея), Cerkamed (Польща), Kulzer GmbH (Німеччина), Global Dental Products (Швеція).

В ході дослідження встановлено наступне співвідношення реверсійних (неагресивних) засобів за формами випуску: зубні пасти – 31 %, стоматологічні лаки – 18 %, розчини – 14 %, стоматологічні гелі – 14 %, ополіскувачі – 8 %, ополіскувачі – 8 %.

креми – 4 %, пасти – 4 %, пінка – 1 % [156].

З'ясовано, що практично увесь ринок належить закордонним виробникам – на сьогодні вони охоплюють більше 90% українського ринку засобів для профілактики для усунення проявів ГТТЗ (рис. 3.1) [157]. Український виробник за кількістю найменувань займає всього 8,6% ринку. Середня ціна на зубні пасти «мас-маркет» складає 75 грн/75 мл. Вартість зубних паст класу «люкс» починається від 500 грн. Основними імпортерами цих засобів на ринок України залишаються Велика Британія, Німеччина, Італія, тощо.

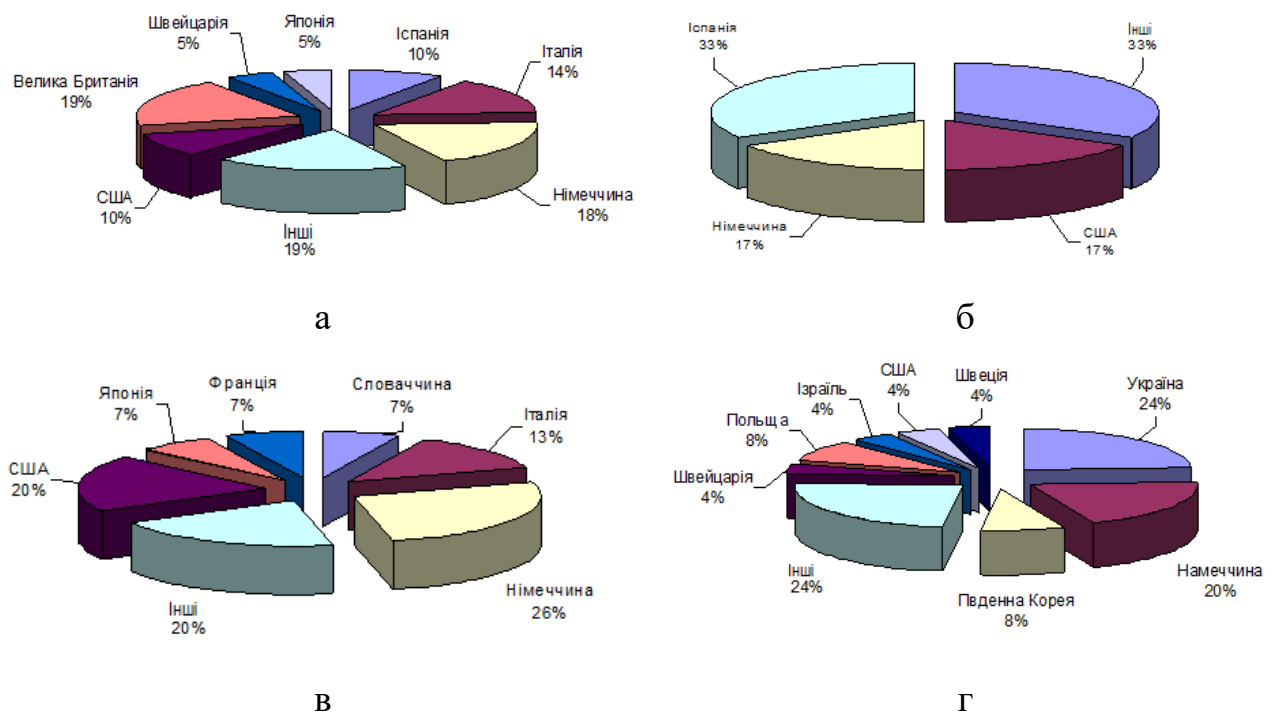


Рис. 3.1 Розподіл часток країн-виробників стоматологічних засобів для чутливих зубів: а – зубних паст, б – ополіскувачів, в – стоматологічних гелів, паст, кремів, пінок, плівок, г - стоматологічних лаків та розчинів

Враховуючи переважання на ринку стоматологічних засобів закордонного виробництва, доцільним є імпортозаміщення на певному сегменті українського ринку стосовно засобів для профілактики та лікування ГТТЗ. Тим більше, що українські виробники мають достатню наукову та матеріальну базу для розвитку цього напрямку.

Нами також проведений аналіз імпорту та експорту у розрізі товарних

позицій за кодами УКТЗЕД 3306 Засоби для гігієни порожнини рота та зубів (табл. 3.1) [158], результати якого також демонструють залежність від іноземних виробників, що дає можливість звернути увагу вітчизняних виробників на даний сегмент товарного ринку.

Таблиця 3.1

**Аналіз імпорту та експорту у розрізі товарних позицій за кодами
УКТЗЕД 3306 Засоби для гігієни порожнини рота та зубів за 2014-2019 роки**

Код позиції	Назва позиції	Імпорт		Експорт		Сальдо, тис.дол.	Ланцюговий індекс зміни обсягів імпорту до поперед. року
		вартість, тис.дол. США	Вага нетто, т	вартість, тис.дол. США	Вага нетто, т		
1	2	3	4	5	6	7	8
з 01.01.2014 по 31.12.2014							
3306	Засоби для гігієни порожнини рота чи зубів	58291	14477	1114	206	-57177	-
з 01.01.2015 по 31.12.2015							
3306	Засоби для гігієни рота чи зубів	41676	12307	1077	274	-40599	0,85
з 01.01.2016 по 31.12.2016							
3306	Засоби для гігієни порожнини рота чи зубів	40005	11256	560	114	-39445	0,91
з 01.01.2017 по 31.12.2017							
3306	Засоби для гігієни рота чи зубів	43631	11879	1067	160	-42564	1,05
з 01.01.2018 по 31.12.2018							
3306	Засоби для гігієни рота чи зубів	46008	11887	958	147	-45050	1,0
з 01.01.2019 по 31.12.2019							
3306	Засоби для гігієни порожнини рота чи зубів	46900	11449	879	138	-46021	0,96

Ланцюговий індекс зміни обсягів імпорту за останні 5 років показує, що не дивлячись на певні кризові явища, обсяги імпортованих товарів цієї групи залишаються майже незмінними, тобто ринок даної категорії товарів характеризується стабільним споживанням. Експорт за період 2014-2019 роки, навпаки, знизився як в вартісних показниках, так і в вагових. Дана ситуація для вітчизняних виробників може бути використана для стимулювання продажів на внутрішньому ринку, для захвату більшої долі ринку шляхом підвищення конкурентоспроможності своєї продукції або випуску нових товарів.

Відносно складу існуючих на українському ринку засобів для лікування ГТТЗ дослідження показало, що вони можуть містити як хімічні, біогенні, так і рослинні складові. Причому перелік можливих рослинних комбінацій достатньо великий, але зазвичай, вони більше використовуються у засобах реверсивної групи (засобах гігієни) [159]. Спроби впорядкувати можливі складові (табл. 3.2) дозволили зробити наступні висновки – найбільш поширеною рослинною сировиною, що використовується для виробництва цих препаратів, є екстракт квітів ромашки, листя алое вера, екстракт спіруліни. Загалом для вироблення засобів для профілактики та лікування гіперчутливості зубів використовується більше 15 рослин та деякі види мінерально-біологічної сировини, наприклад, муміє, яке є засобом маловивченим та з недоказаною ефективністю. Також у складі засобів зустрічаються ферменти та пептиди. Аналіз показав, що фармацевтичний ринок має відносно незначний асортимент вітчизняних комплексних засобів, особливо тих, що мають у своєму складі рослинну сировину. Але все ж введення рослинної сировини в більшості випадків має на меті комплексний вплив на ротову порожнину, включаючи протизапальний ефект на м'які тканини.

Таблиця 3.2

Сировина природного походження у складі десенситивних зубних паст та ополіскувачів, дозволених до реалізації в Україні

Назва сировини	Кількість посилянь у складі досліджених засобів	Назва сировини	Кількість посилянь у складі досліджених засобів
Квітки ромашки (Matricariae flos)	3	Листя деревію звичайного (Achillea millefolium L.)	1
Листя алое вера (Áloë véra)	3	Екстракт гамамелісу виргинського (Hamamelis virginiana)	1
Екстракт спіруліни (Arthrospira)	4	Коріння айру (Calami radix)	1
Трава буркуну (Meliloti herba)	1	Екстракт ісландського моху (Cetraria Islandica Thallus Extract)	1
Трава чистотілу (Chelidonii herba)	1	Календули настойка (Calendulae tinctura)	1
Ефірна олія зі шкірки і плодів апельсина (Citrus sinensis)	1	Рицинова олія (Castor Oil)	1
Муміє	1	Екстракт квітів липи (Tilia Cordata Flower Extract)	1
Папаїн	2	Екстракт листя ялиці сибірської (Abies sibirica)	1
АК-1 (пептиди тимусу, синтетический аналог тималіну)	1	Листя кропиви дводомної (Urtica dioica L.)	1
АК-7 (пептиди судин)	1		

Велика частина засобів мають у своєму складі певні синтетичні складові. Відповідно до механізму виникнення і розвитку чутливості, зниження гіперестезії можна досягти двома шляхами: 1. Зниження збудливості самих нервових закінчень в дентинних каналцях та 2. За допомогою фізичного перекриття дентинних каналців, тим самим домагаючись припинення струму зубної рідини з підвищеною швидкістю і відновлення внутрішньоканальцевого тиску. Перелік АФІ, що застосовуються у складі десенсибілізуючих зубних паст, наведений у табл. 3.3.

Для блокування нервових закінчень ефективно застосовуються солі калію (нітрат, хлорид, цитрат), які дифундують в дентинні каналці, накопичуються в них, оточують сенсорні нервові закінчення в їх пульпарних відділах, створюючи подобу захисної оболонки, і блокують таким чином передачу нервових імпульсів. Для блокування самих дентинних каналців з середини застосовуються препарати, які перебудовують і ущільнюють структуру дентину, утворюють сполуки, що закупорюють дентинні каналці, а також засоби, які зв'язуються з білками твердих тканин зуба і осідають в каналцях. У зв'язку з цим актуально застосування препаратів кальцію, фтору, стронцію, цитратів, гідроксиапатиту [155, 160-163]. Отже, в досліджених засобах використовуються різноманітні діючі речовини, що забезпечують антибактеріальну, ремінералізуючу дію, підвищення стійкості емалі до дії негативних зовнішніх факторів, зниження гіперчутливості зубів тощо. Для отримання останнього ефекту, наприклад, в десенсибілізуючих пастах використовуються АФІ, зазначені у табл. 3.3.

Отже, бачимо, що для відновлення процесів мінералізації твердих тканин зубів та нормалізації фосфорно-кальцієвого обміну в організмі та видалення патогенних мікроорганізмів, що викликають захворювання порожнини рота, призначають гелі, лаки, ополіскувачі, зубні пасти, основними компонентами яких є ремінералізуючі суміші. Також можуть застосовуватись спеціальні герметики для закриття дентинних каналців [164].

Таблиця 3.3

**Результати дослідження складу десенситивних зубних паст,
присутніх на ринку України**

Група десенситивних зубних паст в залежності від механізму дії	Представники	АФІ
1. Симптоматичні (сприяють зниженню збудливості нервового волокна)	«Sensodyne® Total Care», «Sensodyne® Gum Care», «Lacalut Extra Sensitive», «Blanx Denti Sensible Sensitive Teeth»	Хлорид калію
	«Sensodyne® Фтор», «PRESIDENT Sensitive», «Blend-A-Med 3D White Whitening Therapy»	Нітрат калію
	«Ecodenta cosmos organic» «SILCA Herbal Complete»	Цитрат калію
2. Патогенетичні (сприяють obturaції дентинних каналців)	«Sensodyne® Чутливість зубів і захист ясен»	Фторид олова
	«Sensodyne® Pronamel», «Sensodyne® Фтор», «Диплен Дента Ф»	Фторид натрію
	«Lacalut Extra Sensitive», «Sensodyne® Швидка дія», «Parodontol Sensitive»	Солі стронцію
	«Biorepair Sensitive Teeth Plus», «Blanx Denti Sensible Sensitive Teeth», «SPLAT Сенситив», «Biomed Sensitive», «Oral-B Sensitive Original», «Biox»	Гідроксиапатит
	«Colgate Sensitive Pro-Relief»	Pro-Argin технологія (8% аргінін і карбонат кальцію)
3. Комплексні	«Mirasensitive hap+»	Цитрат калію + Гідроксиапатит

Застосування ремінералізуючих засобів призводить до зменшення об'єму мікропор дентину шляхом підвищення мінералізації твердих тканин [164, 165]. Проте багато речовин, що входять до складу стоматологічних препаратів, не можуть забезпечити тривалий лікувально-профілактичний ефект через низьку здатність проникати у тверді тканини зуба. До того ж деякі з наведених лікарських форм (наприклад, гелі, пасти, ополіскувачі) мають обмежену біодоступність, оскільки швидко змиваються слиною, що вимагає частого застосування протягом тривалого часу для досягнення необхідного ефекту [166].

Зазвичай діючими компонентами засобів для ремінералізації є сполуки кальцію, фосфору та фтору. Але ефект препаратів, що містять фториди, короточасний та вимагає повторення курсів. Це підвищує ризик розвитку інтоксикації сполуками фтору, що, в свою чергу, може привести до потемніння емалі зубів та патології кісткової і центральної нервової системи. Тому застосування лікарських засобів з фтором не рекомендоване дітям і вагітним. Іншим недоліком застосування засобів із фтором є ризик розвитку флюорозу [167]. Ефективною альтернативою фтору виступають фосфати кальцію, зокрема гідроксиапатит, що забезпечують високу проникаючу здатність у тверді тканини зуба [168].

У терапевтичній практиці лікування стоматологічних захворювань інфекційної етіології, наприклад пульпіту, періодонтиту і пародонтиту, критично важливим є своєчасний вибір антимікробних препаратів. На сьогодні у світовій медичній практиці фармакологічна індустрія пропонує понад 2000 видів таких засобів. Детально описано близько 600 молекул, а на практиці використовується близько 120-160 препаратів залежно від показань. Для лікування інфекційних стоматологічних захворювань застосовують речовини з різних груп, включаючи антисептики, синтетичні антибактеріальні засоби, антибіотики та їх комбінації, такі як хлоргексидин, перекис водню, метронідазол, мірамістин, ацикловір, гентаміцин, лінкоміцин тощо [169, 170].

Рациональною лікарською формою для лікування стоматологічних захворювань є місцеві системи доставки лікарських засобів з пролонгованим

вивільненням - дентальні лікарські плівки. Плівки є системами доставки матричного типу, в яких лікарські речовини рівномірно розподілені по всій полімерній плівці, а вивільнення препарату через плівку відбувається шляхом дифузії і/або розчинення або ерозії матриці. Перевагами дентальних плівок у порівнянні з традиційними лікарськими формами, окрім пролонгованої дії, є легкість введення, гарна фіксація та адгезія, точність дозування, мінімальний біль при застосуванні або його відсутність залежно від місця застосування, можливість контролювати розміри та форму плівки відповідно до розмірів місця застосування, компактність зберігання, мінімальні або відсутні побічні ефекти [171, 172].

Таким чином, проведений аналіз показав відсутність на вітчизняному фармацевтичному ринку ефективного стоматологічного засобу комплексної дії для ремінералізації зубної емалі, усунення гіперчутливості зубів, попередження формування мікробних біоплівки, елімінації патогенної мікрофлори у вигляді дентальних плівок, що обумовлює його прогнозовану потребу. Слід зазначити, що для вітчизняного виробника внутрішній український ринок є перспективним, він стабільний за обсягами споживання, практично повністю імпортозалежний. У зв'язку з чим розробка нових лікарських засобів для профілактики та лікування гіперестезії з інноваційним складом, високої біосумісності, комплексної дії, з регульованим доступом лікарських речовин (наприклад, стоматологічні плівки) та з мінімальними побічними ефектами є актуальною та перспективною для вітчизняних виробників засобів для застосування у стоматології.

3.2 Обґрунтування способу введення ГАК до складу розробленого препарату

3.2.1 Обґрунтування концентрації ГАК у складі ЛЗ

Наведений вище аналіз даних наукових публікацій вітчизняних та закордонних авторів та маркетингове та організаційно-економічне

обґрунтування показали актуальність використання у складі препарату гідроксиapatиту кальцію (ГАК) як ремінералізуючого, десенситивного та антикарієсного агенту. При застосуванні та виборі ГАК у складі стоматологічного засобу слід враховувати структуру емалі та дентину. Неорганічний компонент емалі складається з кристалів гідроксиapatиту, які щільно упаковані та організовані у емалеві призми. Ці основні структурно-функціональні одиниці емалі являють собою тонкі пучки товщиною від 3 до 6 мкм, що проходять через усю емаль, у складі ж дентину кристали ГА мають вигляд сплюснених шестигранних призм або пластинок розмірами 3–3,5 x 20–60 нм. Вони значно дрібніші, ніж кристали ГА в емалі. Також слід враховувати діаметр дентинних трубочок, який має розмір від 2–3 мкм до 0,5–1 мкм (зменшується в напрямку від пульпарного кінця до дентиноемалевої межі). Завдяки великій кількості трубочок, які пронизують дентин, він характеризується високою проникністю [173]. Це має важливе клінічне значення, оскільки забезпечує швидку реакцію пульпи на пошкодження дентину. При наявності карієсу дентинні трубочки стають шляхами для поширення мікроорганізмів [147]. Зменшення розмірів ГА до нано- та мікроструктур значно підвищило його активність. Це обумовлено здатністю проникати у мікроскопічні простори між призмами емалі, герметизувати дентинні каналці, інтегруватися в кристалічну решітку та стимулювати утворення нових кристалів гідроксиapatиту зубної емалі [174].

Таким чином, у своїх дослідженнях ми зупинились на використанні мікронізованого гідроксиapatиту кальцію під торговою назвою «Kalident Powder 100» (Kalichem, Італія), частинки якого мають розмір та паличкоподібну морфологію, що нагадує таку в природній емалі. ГАК у такій формі має високу спорідненість зв'язуватися з речовинами завдяки збільшеній площі поверхні, що може покращити ремінералізацію та знизити чутливість. Відповідно, через це відбувається ущільнення і відновлення поверхні емалі та зниження чутливості зубів.

Також вважається, що ГАК є ефективним антикарієсним агентом через

вплив на біоплівки. Частинки ГАК досить малі, щоб безпосередньо взаємодіяти з бактеріальною мембраною, і, завдяки адгезійній здатності до частинок зубного нальоту з подальшим їхнім видаленням, виступають як антикарієсний агент [175]. Останній факт є важливим з урахуванням мети роботи щодо створення стоматологічного засобу комплексної дії із впливом на ремінералізацію емалі, причини виникнення гіперестезії та елімінацію патогенних мікроорганізмів.

Вибір концентрації ГАК було проведено на основі аналізу літературних джерел, який показав, що стоматологічні засоби із вмістом 10 % ГАК продемонстрували подібний ремінералізуючий потенціал, що і фторовані та можуть бути використані як ефективна альтернатива фторвмісним засобам [175, 176].

3.2.2 Дериватографічні дослідження субстанції ГАК

При фармацевтичній розробці ЛЗ одним із факторів, який потрібно враховувати, є стабільність діючих речовин при нагріванні, що, у свою чергу, впливає на обґрунтування температурних режимів виготовлення лікарської форми. Враховуючи наявність стадій, які потребують нагрівання в діапазоні 30-100 °C, у технології виготовлення плівок, зокрема приготування полімерних розчинів (залежно від використаного полімера), деаерації та сушіння плівкової маси, нами були проведені дериватографічні дослідження нової для українського фармацевтичного ринку субстанції ГАК. Для визначення термостабільності субстанції ГАК були проведені дослідження методом термогравіметричного аналізу (ТГА) та диференціальної термогравіметрії (ДТГ) (рис. 3.2).

Аналіз вигляду термограми показав, що при досліджуваних температурах (діапазон 30-100 °C) руйнування матеріалу не спостерігається, загальна втрата маси становить 0,6 %, при нагріванні відбувається оборотна втрата адсорбованого газу та відновлення маси при охолодженні.

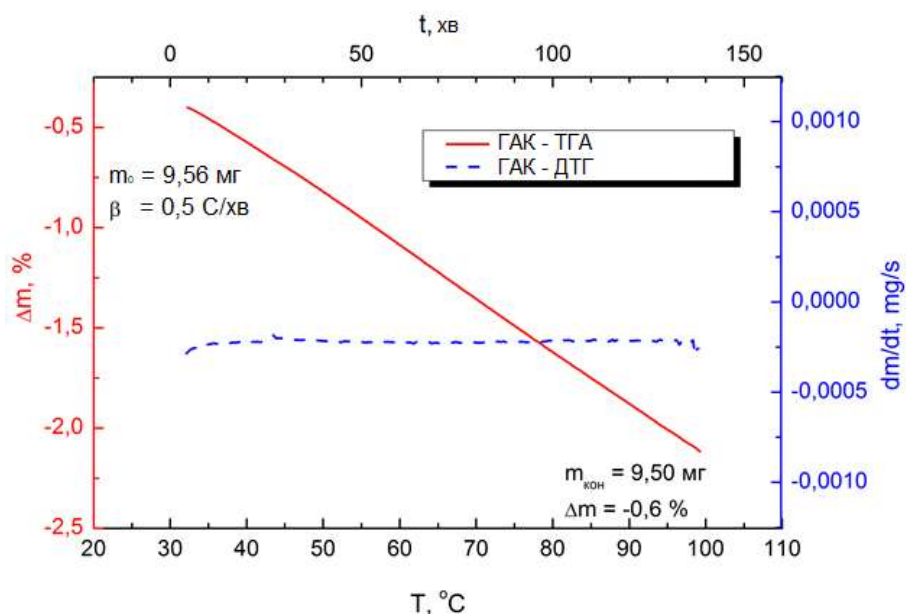


Рис. 3.2 Термограма субстанції ГАК

Отже, згідно з отриманими даними термогравіметричного аналізу субстанцію ГАК можливо уводити до складу плівкової маси протягом технологічного процесу у даній розробці.

3.2.3 Вивчення кристалографічних характеристик субстанції ГАК та суміші ГАК з розчинниками

Оскільки ГАК є важкорозчинною речовиною [177], наступний етап експериментальних досліджень був присвячений обґрунтуванню оптимального способу його введення до складу ЛЗ у формі дентальної плівки.

Враховуючи погану розчинність «Kalident Powder 100» у водних та неводних середовищах [174, 177], до складу розроблюваного стоматологічного ЛЗ його було вирішено вводити по типу суспензії. Тому важливим завданням стало дослідження розміру частинок субстанції, оскільки вони безпосередньо впливатимуть на площу поверхні, доступну для реакції з клітинами та біологічною рідиною ротової порожнини. Результати мікроскопічного аналізу субстанції «Kalident Powder 100» наведено на рис. 3.3.

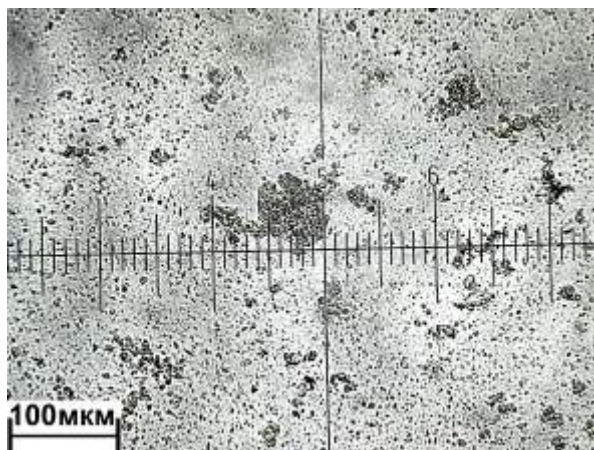


Рис. 3.3 Мікрофотографія субстанції «Kalident Powder 100» (збільшення $\times 150$)

Отримані результати (рис. 3.3) дозволяють зробити висновок, що «Kalident Powder 100» являє собою дрібнодисперсний порошок, здатний до агломерації, що підтверджується різницею проходження потоку світла крізь частинки. Агломерати різні за об'ємом, їх поверхня неоднорідна, пориста; лінійний розмір знаходиться в межах від 1 до 100 мкм.

Надалі визначали розподіл частинок субстанції за розміром методом лазерної дифракції (рис. 3.4).

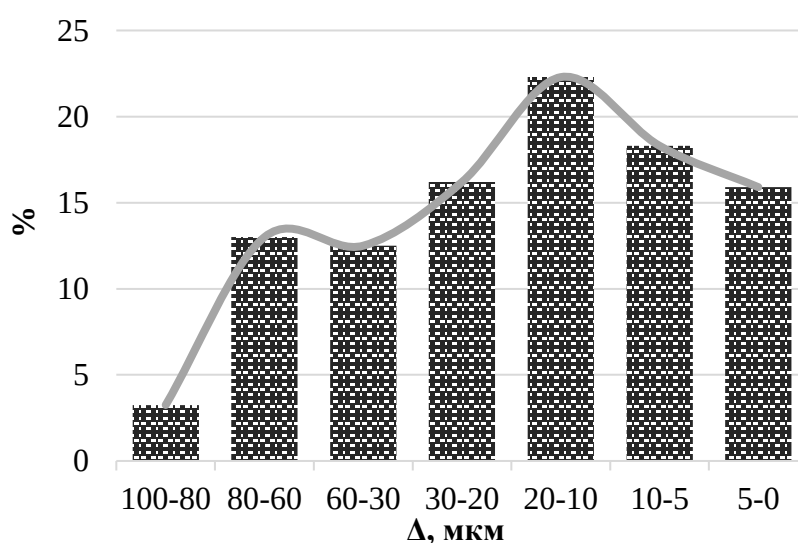


Рис. 3.4 Диференціальна крива розподілу частинок «Kalident Powder 100» при мікроскопічному дослідженні

За даними дисперсного аналізу розподілу за розмірами (рис. 3.4) можна зробити висновок, що субстанція ГАК не підлягає закону стандартного нормального розподілу. На діаграмі не спостерігається чіткого максимуму, є наявність великої площі між диференціальною кривою та віссю абсцис, що говорить про наявність у порошку майже рівного співвідношення частинок усіх фракцій. Отже результати дисперсного аналізу свідчать про полідисперсність субстанції та можливе отримання дисперсії з частинками невеликого розміру.

Тому на наступному етапі визначали кристалографічні характеристики ГАК при додаванні водних та неводних розчинників, які дозволені для використання у оральних ЛЗ: вода очищена, спирт етиловий 96%, полісорбат 80, гліцерин, макрогол 400, пропіленгліколь (ПГ), олія соняшникова, олія вазелінова.

Першим кроком стало дослідження сумішей «Kalident Powder 100» з монорозчинником, приготування у співвідношенні 1 : 1. За отриманими результатами (рис. 3.5) порошок «Kalident Powder 100» у різних середовищах здатний до розподілу агрегованих частинок на більш менші, про що свідчить зміна їх лінійних розмірів. Додавання мінеральної олії в незначній мірі змінює розмір агрегатів і однорідність розподілу в полі зору. Під впливом соняшникової олії спостерігається обмежене змочування частинок гідроксиапатиту з їх коалесценцією. Зразок «Kalident Powder 100» з ПГ являє собою неоднорідну суміш з варіюванням лінійних розмірів агрегованих не змочених частинок від 10 до 1 мкм.

Додавання таких розчинників, як вода очищена, гліцерин, етанол 96 %, макрогол 400, полісорбат 80 сприяє утворенню золів із зменшенням лінійного розміру частинок від 7 до 0,01 мкм і рівномірним розподілом у полі зору мікроскопа. Отже, за ступенем впливу рідин на однорідність розподілу частинок «Kalident Powder 100» розчинники можна диференціювати наступним чином: гліцерин > макрогол 400 > полісорбат 80 > вода очищена > спирт етиловий 96 % > ПГ > олія соняшникова > олія вазелінова.

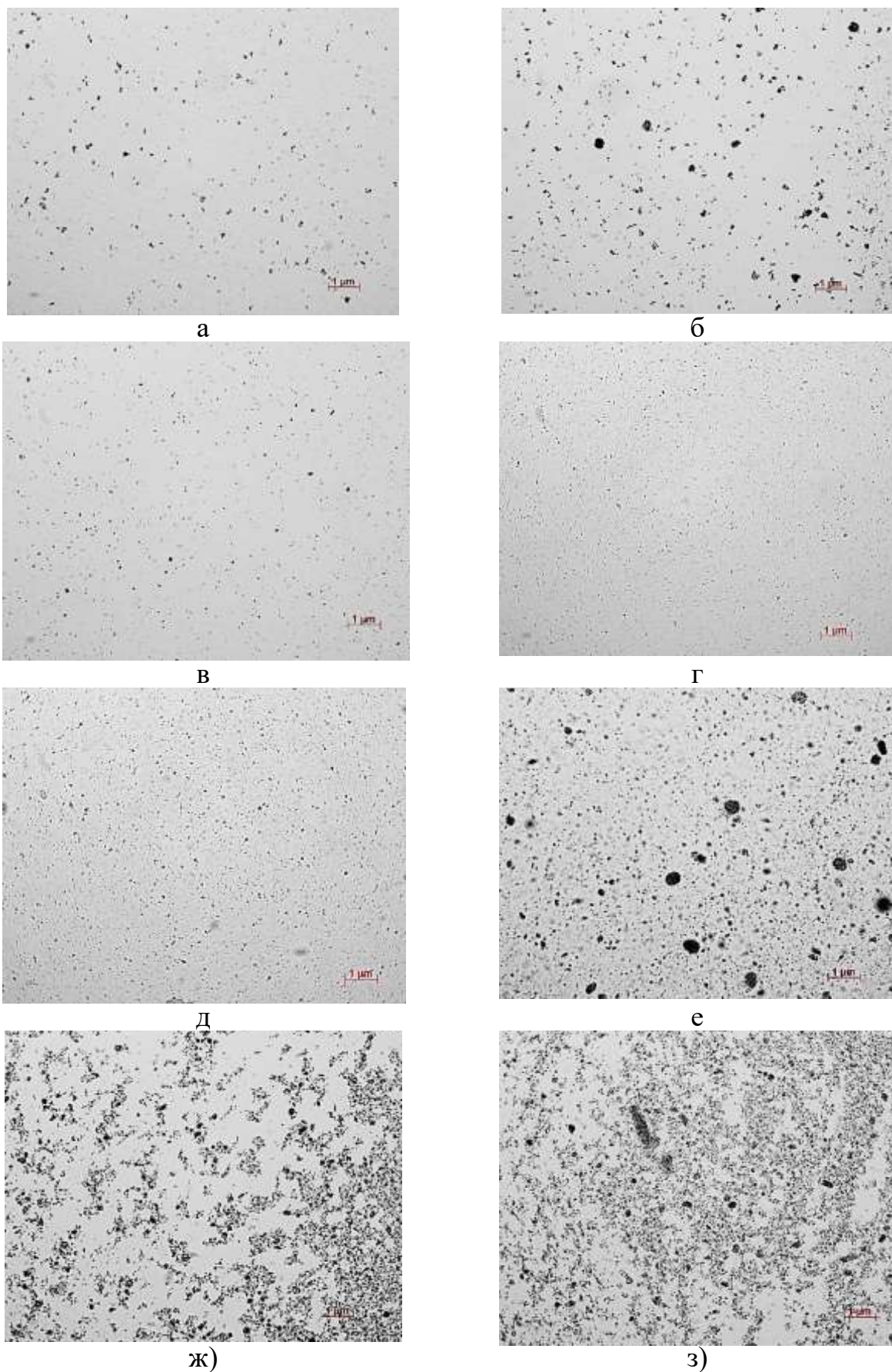


Рис. 3.5 Мікрофотографії субстанції «Kalident Powder 100» у різних середовищах: а – вода очищена; б – етанол 96 %; в – полісорбат 80; г – гліцерин; д – макрогол 400; е – ПГ; ж – олія соняшникова; з – олія вазелінова

Змочуваність порошку є одним з показників ступеню зниження поверхневого натягу, дисперсності, седиментації, коагуляції та інших поверхневих явищ. У зв'язку з цим виникає необхідність оцінювання цього показника при виборі оптимального дисперсійного середовища. Крайовий кут змочування для усіх зразків визначали методом нерухомої краплі [178]. Результати наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Показники кута змочування (Θ) субстанції «Kalident Powder 100»
рідинами різної природи**

Речовина	Кут змочування (Θ), °		Час повного змочування, сек
	початковий	15 сек	
Вода очищена	10,1 ± 0,3	0	2,0 ± 0,0
Етанол 96%	12,0 ± 0,5	0	7,0 ± 3,2
Гліцерин	17,6 ± 0,3	14,3 ± 0,3	178,2 ± 7,5
Макрогол 400	25,0 ± 1,1	17,0 ± 0,9	240,0 ± 9,5
Полісорбат 80	12,0 ± 0,4	0	5,0 ± 3,2
ПГ	37,2 ± 1,2	23,4 ± 1,1	не встановлено
Олія соняшникова	49,3 ± 0,8	38,1 ± 1,5	не встановлено
Олія вазелінова	51,6 ± 3,4	37,2 ± 0,9	не встановлено

Примітка. n = 3, p < 0,05.

Отримані результати (табл. 3.4) дозволяють зробити висновок, що всі досліджувані рідини змочують ГАК ($\Theta < 90^\circ$), але у різному ступені: вода очищена > полісорбат 80 > етанол 96% > гліцерин > макрогол 400 > ПГ > олія соняшникова = олія вазелінова. Такі рідини, як вода очищена, полісорбат 80 і етанол 96% найшвидше повністю змочують поверхню зразка ($\Theta = 0^\circ$). Отже, з огляду на результати мікроскопічного аналізу і визначення змочуваності субстанції «Kalident Powder 100», а також враховуючи той факт, що основним розчинником для плівкоутворювача при виготовленні дентальної плівки

виступає вода очищена, можна зробити висновок про доцільність подальшого дослідження впливу води очищеної у комбінації з макроголом 400, гліцерином і полісорбатом 80.

3.2.4 Вибір дисперсійного середовища для субстанції ГАК

Наступним етапом стало вивчення впливу суміші рідин на здатність ГАК розподілятися у їх середовищі. Дослідження проводилося відразу після виготовлення суміші та через добу. На рис. 3.6 наведено результати мікроскопічного аналізу розподілення субстанції у двох- (співвідношення розчинників 1 : 1) та трикомпонентних сумішах рідин (співвідношення розчинників 1 : 1 : 1).

Результати, наведені на рис. 3.6, дозволяють зробити висновок, що різні комбінації води очищеної з полісорбатом 80, гліцерином та макроголом 400 сприяє одержанню більш однорідної суспензії «Kalident Powder 100» за рахунок розпадання агломератів на менші частинки у порівнянні із системами досліджуваного порошку з монорозчинниками (рис. 3.5).



№1



№ 2

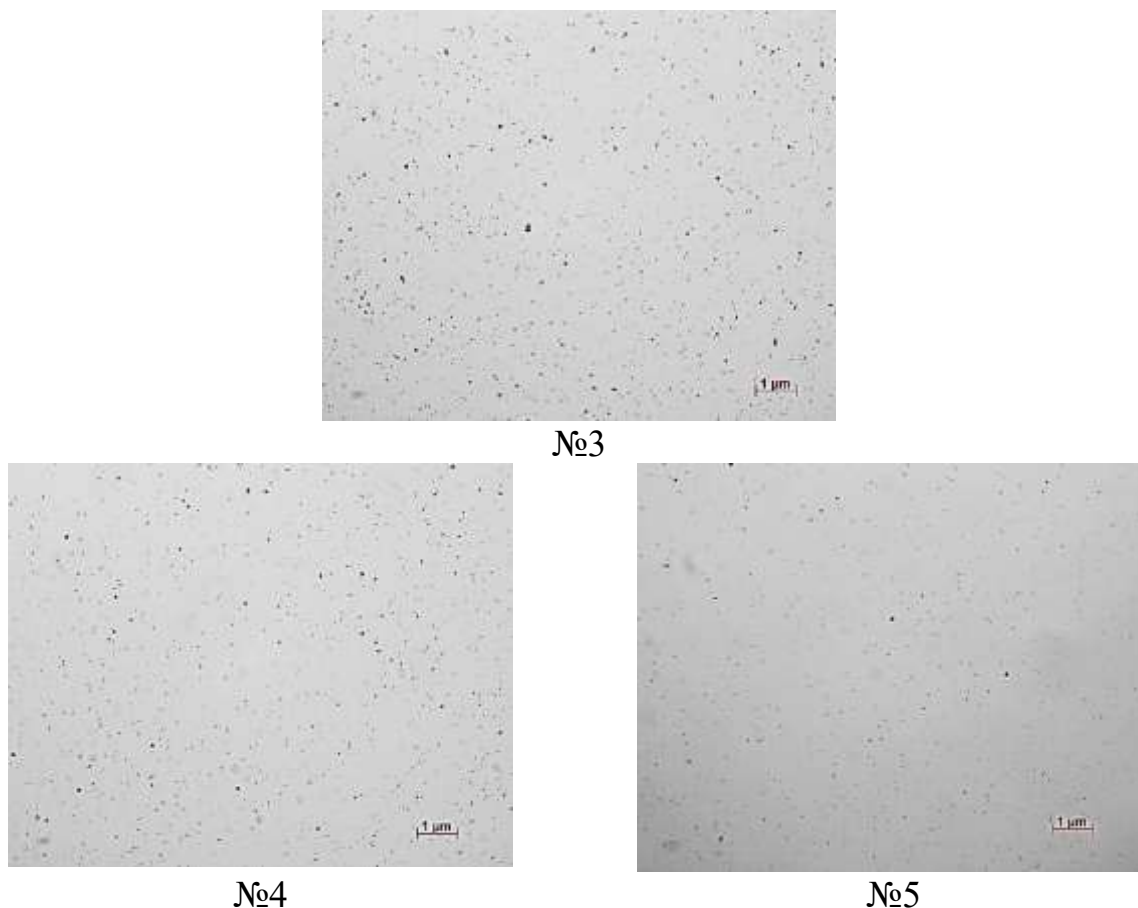


Рис. 3.6 Мікрофотографії субстанції «Kalident Powder 100» у двох- та трикомпонентних сумішах рідин: №1 – вода : полісорбат 80; №2 – вода : гліцерин; №3 – вода : макрогол 400; №4 – вода : макрогол 400 : полісорбат 80; №5 – вода : гліцерин : полісорбат-80

На цьому етапі під час обговорення результатів враховувалися не тільки лінійні розміри отриманих частинок, але і об'ємний коефіцієнт, фактор їх форми, діаметри Мартіна (D_m) та Ферета (D_f), як для двох- так і для трикомпонентних сумішей (табл. 3.5) [179].

Найменші розміри частинок ГАК з мінімальним відхиленням від середнього та їх найкращий розподіл у рідкому середовищі демонструють зразки №1, №2, №4 та №5, частинки порошку яких, за даними табл. 3.5, максимально наближені до сферичної форми, про що свідчать значення об'ємного коефіцієнту (0,458, 0,449, 0,450 та 0,456, відповідно) і фактору форми (0,99, 0,98, 0,97 та 0,91, відповідно). Це, своєю чергою, дозволяє прогнозувати однакову швидкість руху частинок порошку та відсутність їх злипання при проникненні між шарами

плівкоутворювача [180]. Порівняння отриманих значень діаметрів Ферета та Мартіна субстанції «Kalident Powder 100» підтверджує факт рівномірного розподілу її частинок за розміром при одержанні водної суспензії ГАК із додаванням полісорбату 80, гліцерину або макроголу 400.

Таблиця 3.5

**Кристалографічні характеристики суміші гідроксиапатиту кальцію
(ГАК) у двох- та трикомпонентних сумішах рідин**

Зразки	Показники				
	l^* , мкм	k	a_v	D_f , мкм	D_m , мкм
№1 (ГАК + вода : полісорбат 80)	$0,0110 \pm 0,0003$	0,99	0,458	$0,013 \pm 0,002$	$0,00921 \pm 0,00002$
№2 (ГАК + вода : гліцерин)	$0,0131 \pm 0,0003$	0,98	0,449	$0,014 \pm 0,002$	$0,0091 \pm 0,0001$
№3 (ГАК + вода : макрогол 400)	$0,027 \pm 0,015$	0,50	0,303	$0,053 \pm 0,021$	$0,025 \pm 0,001$
№4 (ГАК + вода : макрогол 400 : полісорбат 80)	$0,0125 \pm 0,0001$	0,97	0,450	$0,017 \pm 0,0001$	$0,0102 \pm 0,0002$
№5 (ГАК + вода : гліцерин : полісорбат 80)	$0,0121 \pm 0,0003$	0,91	0,456	$0,011 \pm 0,001$	$0,0089 \pm 0,0007$

Примітка. $n = 3$, $p < 0,05$; l^* – лінійні розміри.

Для виявлення можливих структурних утворень були проведені мікроскопічні дослідження вищенаведених зразків через 24 год спостереження. Отримані результати дозволяють зробити висновок про стабільність досліджуваних систем багатоконпонентних сумішей, про що свідчить незмінність їх кристалографічних параметрів впродовж визначеного часу [180].

Розподіл частинок «Kalident Powder 100» за розміром визначали методом лазерної дифракції. Результати наведені на рис. 3.7 та у табл. 3.6.

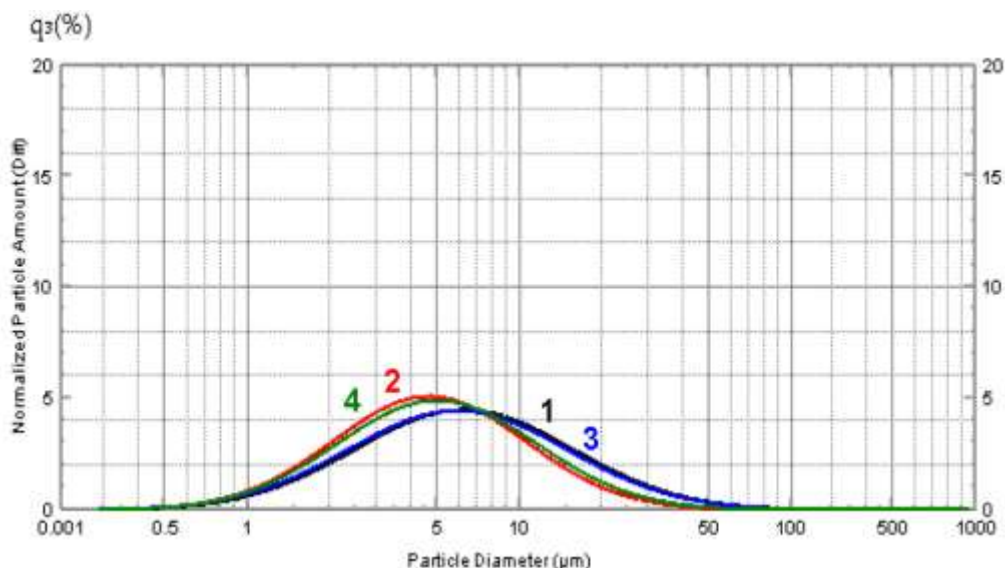


Рис. 3.7 Криві розподілу за розмірами частинок «Kalident Powder 100» у різних середовищах: 1 – вода очищена; 2 – вода очищена + полісорбат 80; 3 – вода очищена + макрогол 400 + полісорбат 80; 4 – вода очищена + гліцерин + полісорбат 80

Таблиця 3.6

Розміри частинок «Kalident Powder 100» у різних середовищах

Номер зразка	D (мкм) у фракціях, що містять частку від загальної кількості частинок (%):								
	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %
1	1,906	2,857	3,842	4,939	6,240	7,883	10,125	13,624	20,379
2	1,633	2,331	3,024	3,772	4,640	5,711	7,131	9,241	13,210
3	1,777	2,686	3,610	4,652	5,895	7,468	9,613	12,911	19,450
4	1,671	2,430	3,183	4,001	4,953	6,135	7,716	10,071	14,706

Примітка. D – максимальний розмір частинок «Kalident Powder 100» у різних фракціях, що містять від 10 % до 90 % частинок від їх загальної кількості у досліджуваному зразку субстанції.

Згідно з результатами табл. 3.6 усі зразки підлягають закону нормального розподілу. Найменший розмір основної маси частинок гідроксиapatиту кальцію спостерігали у зразках №2 та №4 (4,640 мкм та 4,953 мкм, відповідно), у зразках №1 та №3 діаметр частинок «Kalident Powder 100» був близько 6 мкм. Тобто додавання до водної суспензії гідроксиapatиту кальцію таких рідин як полісорбат 80 і гліцерин призвело до покращення розподілу мікронізованих

частинок «Kalident Powder 100» зі зменшенням їх максимального діаметру, що дозволило отримати більш однорідну систему.

Також отримані результати визначення характеристик суміші ГАК у двох- та трикомпонентних сумішах рідин дозволяють прогнозувати однакову швидкість руху частинок порошку та відсутність їх злипання при проникненні між шарами плівкоутворювача. Таким чином, встановлено доцільність використання комбінованих систем різних комбінацій води очищеної, полісорбату 80, гліцерину або макроголу 400 з метою покращення властивостей субстанції «Kalident Powder 100» при його введенні до складу лікарського засобу у формі дентальної плівки.

Враховуючи кращі показники розподілення ГАК у трикомпонентних сумішах, остаточний вибір дисперсійного середовища для субстанції було здійснено на основі мікроскопічного аналізу трикомпонентних сумішей різних комбінацій рідин у співвідношенні 1 : 1 : 1 (рис. 3. 8).

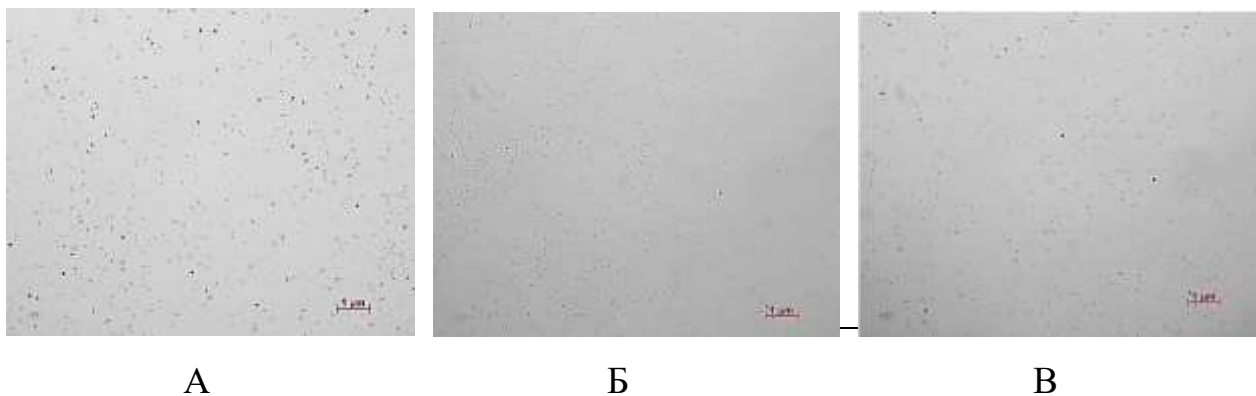


Рис. 3.8 Мікрофотографії субстанції «Kalident Powder 100» у трикомпонентних сумішах: А – вода : макрогол 400 : полісорбат 80; Б – вода : гліцерин : макрогол 400; В – вода : гліцерин : полісорбат-80

Було встановлено, що найбільший вплив на розподіл порошку ГАК у всьому об'ємі зразку із задовільними показниками форми та розміру мали трикомпонентні суміші – вода : гліцерин : макрогол 400 та вода : гліцерин : полісорбат-80. Це сприяло одержанню більш однорідної суспензії за рахунок розпадання агломератів на менші частинки у порівнянні із системами

досліджуваного порошку з монорозчинниками (рис. 3.5), двох- (рис. 3.6, №1-3) та трикомпонентною сумішами (рис. 3.8). Ці результати мають суттєве значення у розробці, оскільки використання означених розчинників забезпечить збільшену площу поверхні субстанції, тобто високу спорідненість зв'язуватися з біотканинами, що, у свою чергу, може покращити ремінералізацію та знизити чутливість зубів, а зменшення розміру частинок забезпечить взаємодію з бактеріальною мембраною та посилить вплив на біоплівки [175].

3.3 Обґрунтування складу полімерної основи препарату

3.3.1 Вибір плівкоутворювача у складі полімерної основи препарату

При обґрунтуванні складу полімерної основи дентальних плівок як плівкоутворювачі використовували наступні полімери, дозволені для застосування у ротовій порожнині: натрію альгінат, полівінілпіролідон (ПВП), полівініловий спирт (ПВС), натрію карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ).

У перших експериментальних композиціях дентальних плівок як дисперсійне середовище використовували обрані комбінації розчинників (вода : гліцерин : макрогол 400 та вода : гліцерин : полісорбат-80) [181, 182]. Але плівки із вмістом полісорбату 80 мали характерний неприємний запах і гіркий смак, що, своєю чергою, унеможливило використання даного лікарського засобу у ротовій порожнині впродовж тривалого часу. Це стало підґрунтям для виключення зразка із вмістом полісорбату 80 з подальших досліджень. Концентрацію ГАК у початковій плівковій масі для виливання обирали, орієнтуючись на концентрацію речовини у готовій плівці після висушування близько 10 %.

Концентрація полімеру у плівкоутворюючому розчині є важливим технологічним показником та може впливати на структурно-механічні та адгезійні властивості готових плівок. Концентрація плівкоутворювачів

обиралась за їх в'язкісними і плівкоутворюючими властивостями, а також за спроможністю утворених систем до виливання; для того, щоб система не втратила плинність для кожного плівкоутворювача підбиралась раціональна концентрація. Таким чином, у подальших дослідженнях працювали зі зразками, отриманими на основі плівкової маси, склад яких наведено у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Склад зразків плівкової маси з ГАК та різними плівкоутворювачами

Компоненти	Номер зразка / Кількість, % мас.						
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Гліцерин	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Макрогол 400	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Натрію альгінат	2,0						
ПВП		5,0					
ПВС			5,0				
Na-КМЦ				2,0			
ГПМЦ					5,0		
ГЕЦ						3,0	
ГПЦ							2,0
Вода очищена	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Виготовлення експериментальних зразків лікарських плівок проводили методом поливу за стадіями:

1. *Приготування розчинів плівкоутворюючих полімерів.* Відмірювали половинну кількість води очищеної та додавали один з полімерів в залежності від модельного зразка: натрію альгінат, ПВП, Na-КМЦ та ГПЦ набухали при кімнатній температурі, ПВС нагрівали до температури 80-85 °С, ГПМЦ та ГЕЦ - 50-60 °С. Перемішували та залишали до повного розчинення полімеру та утворення однорідної системи (рис. 3.9).



Рис. 3.9 Дослідні зразки розчинів плівкоутворюючих полімерів

2. *Отримання суспензії ГАК у дисперсному середовищі.* У іншій ємності відміряли ГАК, додавали по чергові гліцерин та макрогол 400 та перемішували (розтирали вручну) до утворення однорідної пастоподібної маси. Після чого додавали іншу частину води очищеної і ретельно перемішували за допомогою гомогенізатору Ultra-Turrah ІКА Т18 (Staufen, Німеччина) при 6000 об/хв протягом 5 хв до утворення суспензії білого кольору.

3. *Змішування сумішей та деаерація.* До утвореної полімерної основи додавали суспензію ГАК, перемішували на гомогенізаторі Ultra-Turrah ІКА Т18 при 10000 об/хв впродовж 5-10 хв до утворення однорідної в'язкої маси білого кольору та проводили деаерацію нагріванням при перемішуванні.

4. *Розлив маси та сушіння.*

Масу виливали у чашки Петрі (рис. 3.10) та сушили у сушильній шафі при температурі 50 °С приблизно 7-8 год до утворення плівки, здатної легко відокремлюватися від підложки.



Рис. 3.10 Дослідні зразки маси для виливання із вмістом різних плівкоутворювачів

Оскільки утворена маса для виливання являє собою суспензію, наступним

етапом наших досліджень стало вивчення її седиментаційної та агрегативної стійкості. Відомо, що суспензії мають бути стійкі, тобто дисперсна фаза повинна тривалий час знаходитися в зваженому стані, та повинні легко ресуспензуватися (відновлюватися) при збовтуванні (у нашому випадку при перемішуванні, оскільки утворена система є в'язкою). Здатність до ресуспензування була доброю у всіх зразках, але час седиментації був різний – розшарування систем відбулось: зразок №2 – вже через 5 хв, №5 – через 15 хв, №1 – через 3 год, №3 – через 5 год, зразки №4, №6 та №7 були стабільні через 24 год зберігання (рис. 3.11). Також, слід зазначити, що стабільність систем багатокомпонентних сумішей ГАК, контролювалась і на попередніх етапах вибору розчинника.



Рис. 3.11 Седиментаційна стійкість дослідних зразків із вмістом різних плівкоутворювачів

Відмінності часу седиментації зразків №1-7 можна пояснити різною в'язкістю утворених систем. Тому надалі вимірювали в'язкість дослідних зразків за допомогою ротаційного віскозиметра Fungilab серії Alpha (Fungilab, Барселона, Іспанія). Рівні кількості ($50 \pm 0,01$ г) зразків аналізували шпинделем L4 при швидкості зсуву 60 об/хв. Вимірювання проводили при кімнатній температурі. Результати, наведені у таблиці 3.8, підтверджують зв'язок між часом седиментації та в'язкістю маси для виливання – менш в'язкі системи мали більшу здатність до седиментації і, як наслідок, гіршу седиментаційну стійкість.

Таблиця 3.8

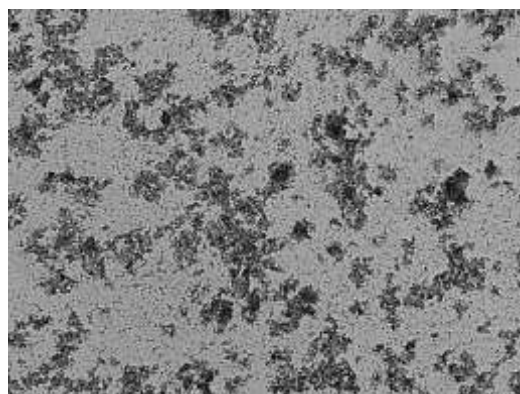
**Показники часу седиментації та в'язкості маси для виливання
зразків дентальних плівок з ГАК**

Зразок (плівкоутворювач)	Час седиментації, хв	В'язкість, мПа·с
№1 (натрію альгінат)	180	1254 ± 3
№2 (ПВП)	5	640 ± 10
№3 (ПВС)	300	964 ± 5
№4 (Na-КМЦ)	-*	1346 ± 2
№5 (ГПМЦ)	15	667 ± 7
№6 (ГЕЦ)	-*	1003 ± 5
№7 (ГПЦ)	-*	1402 ± 2

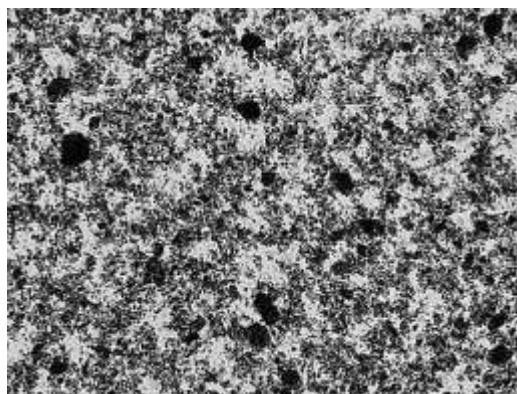
Примітка. * - відсутність седиментації протягом 24 год.

Надалі для всіх зразків досліджували рівномірність розподілу суспензійних частинок у масі для виливання та здатність до агрегації за допомогою мікроскопічного аналізу. Результати, представлені на рис. 3.12, показали, що більшу здатність до агрегації частинок ГАК у масі для виливання мають зразки №1, №2, №4 та №5, що може негативно вплинути на однорідність (якість) плівки. Більша рівномірність розподілу частинок характерна для зразків №3, №6 та №7.

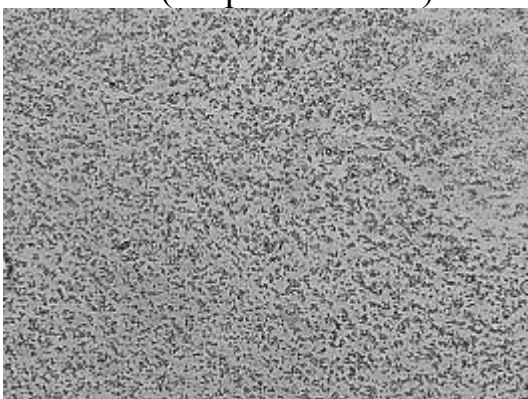
Наступним етапом було визначення рН зразків, значення якого є важливим для стоматологічних засобів. Відомо, що рН стоматологічних лікарських засобів повинен відповідати рН ротової порожнини, значення якого залежить від багатьох факторів та може коливатися в середньому у межах від 5,5 до 7,5. Результати визначення рН наведено у табл. 3.9.



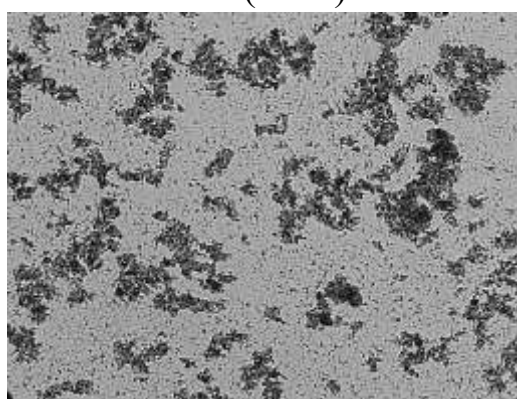
№1 (натрію альгінат)



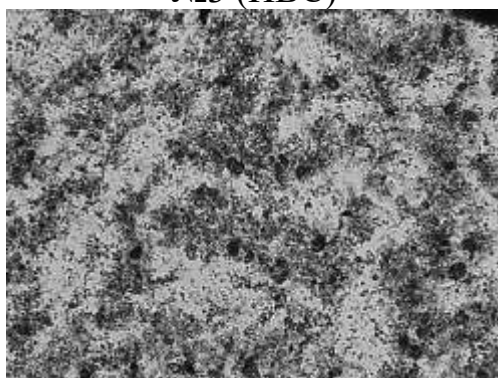
№2 (ПВП)



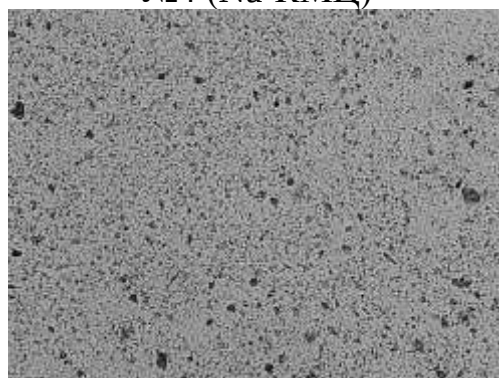
№3 (ПВС)



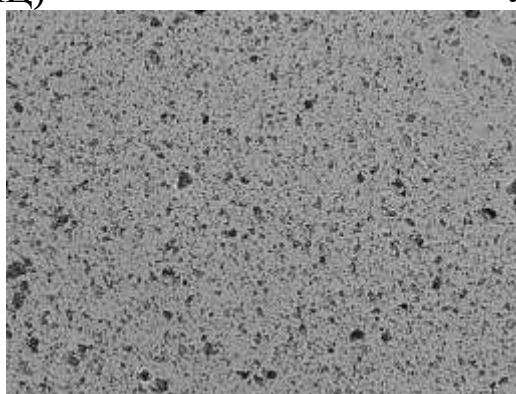
№4 (Na-KMЦ)



№5 (ГПМЦ)



№6 (ГЕЦ)



№7 (ГПЦ)

Рис. 3.12 Мікроскопічний аналіз маси для виливання зразків (збільшення x1000)

Таблиця 3.9

Показники рН маси для виливання зразків дентальних плівок з ГАК

Зразок (плівкоутворювач)	рН
№1 (натрію альгінат)	$9,177 \pm 0,010$
№2 (ПВП)	$7,039 \pm 0,032$
№3 (ПВС)	$7,001 \pm 0,006$
№4 (Na-КМЦ)	$8,517 \pm 0,038$
№5 (ГПМЦ)	$7,375 \pm 0,052$
№6 (ГЕЦ)	$7,300 \pm 0,019$
№7 (ГПЦ)	$7,506 \pm 0,013$

Виходячи з результатів (табл. 3.9), необхідному діапазону рН не відповідають лише зразки №1 та №4, що може призвести до погіршення стану тканин ротової порожнини, вплинути на її мікрофлору та призвести до подразнення слизових. Тому ці зразки були вилучені нами з подальших досліджень.

Зразки №2, №3, №5, №6, №7 були вилиті у форми та висушені за технологію, наведеною вище. Зовнішній вигляд отриманих плівок продемонстровано на рис. 3.13.

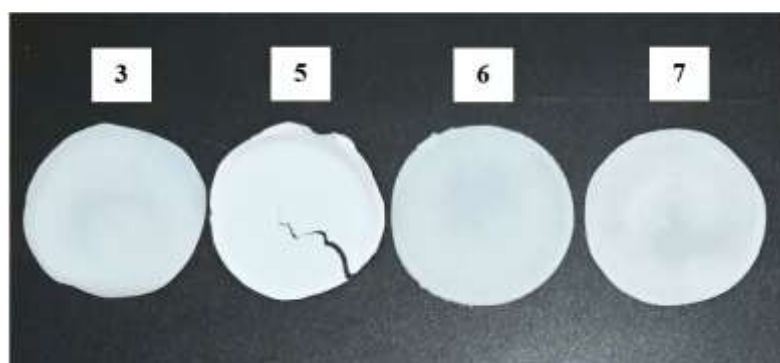


Рис. 3.13 Зовнішній вигляд плівок зразків №3, №5, №6 та №7

Однак, плівки на основі ПВП (зразок №2) проявляли надмірні адгезивні властивості до поверхні - були дуже липкі та не відокремлювалися від підложки,

а плівки на основі ГПМЦ (зразок №5) за зовнішнім виглядом були дуже крихкі та розтріскувались. Тому ці зразки також далі не використовували у подальших експериментах. Плівки на основі ПВС, ГЕЦ, ГПЦ (зразки №3, №6 та №7, відповідно) виявили позитивні органолептичні властивості - були білого кольору, однорідні за зовнішнім виглядом та еластичні і пластичні на дотик.

З метою вивчення однорідності утворених плівок для зразків на основі ПВС (зразок №3), ГЕЦ (зразок №6) та ГПЦ (зразок №7) був проведений мікроскопічний аналіз, результати якого представлені на рис. 3.14, який показав задовільні результати, у всіх зразках відсутні механічні включення, зокрема не спостерігається наявність нерозчинних частинок компонентів основи, агрегатів гелю використаних полімерів, бульбашок повітря, також відсутні тріщини, розриви та пустоти.

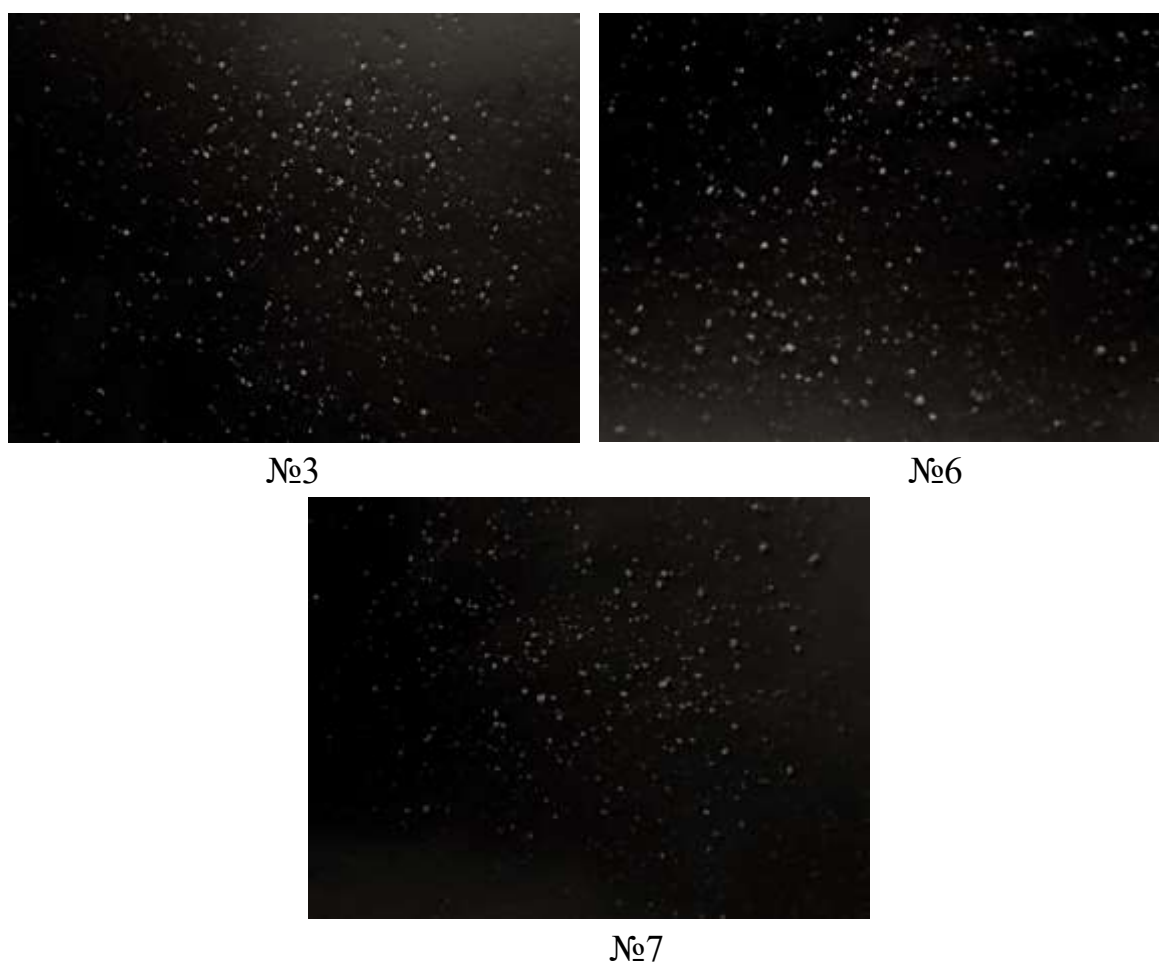


Рис. 3.14 Мікроскопічний аналіз плівок зразків №3, №6 та №7 (збільшення x1000)

Одними з головних характеристик плівкових систем є їх міцність, еластичність та пластичність. Тому, надалі визначали структурно-механічні властивості зразків дентальних плівок №3, №6 та №7 на основі ПВС, ГЕЦ та ГПЦ за такими показниками: товщина, міцність на розрив, здатність до розтягування, міцність на розтягування (подовження). Міцність плівок на розрив та їх здатність до розтягування були досліджені за допомогою аналізатора текстури TA.XT.plus (Stable Micro Systems Ltd, Godalming, Surrey, UK) за методикою, наведеною у розділі 2. Під час випробування реєструється максимальна сила розриву зразка (міцність на розрив). Результати визначення структурно-механічних властивостей плівок представлені у табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Показники структурно-механічних властивостей зразків дентальних плівок

Зразок	Товщина, μm	Міцність на розрив, Н	Здатність до розтягування, мм	Міцність на розтягування, Н/мм
№3 (ПВС)	200 ± 5	16,604 ± 0,835	5,163 ± 0,116	1,795 ± 0,095
№6 (ГЕЦ)	190 ± 3	10,401 ± 0,250	6,568 ± 0,205	0,735 ± 0,035
№7 (ГПЦ)	150 ± 5	3,275 ± 0,092	5,774 ± 0,120	0,265 ± 0,012

Як видно з результатів, наведених у табл. 3.10, модельний зразок №7 на основі ГПЦ мав найменші товщину та показник міцності на розрив. Зразки №3 та №6 практично не відрізнялись за товщиною, найбільшу міцність на розрив мав зразок №3 на основі ПВС, плівки на основі ГЕЦ (№6) також мали достатню стійкість до розриву. Значення плівок за показником здатність до розтягування, що корелює із показником еластичності, практично не відрізнялись, усі три зразки мали гарну еластичність.

Також нами було досліджено міцність на розтягування (подовження) плівки. Це випробування також проводили із використанням аналізатора текстури TA.XT.plus (Stable Micro Systems Ltd, Godalming, Surrey, UK). Для

цього зразок плівки шириною 10 мм фіксували у приладі, захоплюючи її краї з обох кінців за допомогою зонда A/TG. Далі прикладали до неї розтягувальне зусилля, яке плавно зростало до моменту руйнування (розриву) плівки. Механічною властивістю, яку безпосередньо вимірювали у процесі випробування на розтягування, є границя (максимальна сила) міцності на розрив плівки. Одержані результати експерименту також представлені у табл. 3.10.

Результати визначення сили розриву плівок під час розтягування (показник міцність на розтягування) повністю корелюють із результатами тесту з визначення міцності плівок на розрив. Найбільш міцним та пластичним також виявився зразок на основі ПВС (№3), що перевищував зразки №6 та №7 за цим показником у 2,4 та 6,8 рази, відповідно. Враховуючи одержані результати, можна зробити висновок, що високу міцність і водночас еластичність поєднують у собі зразки плівок №3 та №6.

У розробці стоматологічних полімерних плівок важливим етапом є визначення адгезійних характеристик (табл. 3.11). Для вимірювання міцності біоадгезійного зв'язку використовували аналізатор текстури TA.XT.plus (Stable Micro Systems Ltd, Godalming, Surrey, UK) із використанням мукоадгезійного зонду (A/MUC) за методикою, наведеною у розділі 2.

Таблиця 3.11

Показники адгезійних характеристик зразків дентальних плівок

Зразок	Пікова сила (адгезивність), Н	Робота адгезії, Н·сек
№3 (ПВС)	$3,30 \pm 0,15$	$0,34 \pm 0,03$
№6 (ГЕЦ)	$6,84 \pm 0,56$	$0,65 \pm 0,05$
№7 (ГПЦ)	$3,17 \pm 0,16$	$0,29 \pm 0,02$

Як видно з результатів (табл. 3.11), найкращу адгезійну здатність, практично у 2 рази більшу, ніж інші зразки, має плівка на основі ГЕЦ (зразок №6). Зразки на основі ПВС (№3) та ГПЦ (№7) мають схожі між собою результати.

З метою визначення часу деградації плівок у слині та встановлення наявності ефекту пролонгації нами було проведено дослідження часу їх розчинності у розчині штучної слини та витримці при температурі $37,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$. Результати аналізу, наведені у табл. 3.12, показали, що найменший час розчинення (близько 3,8 год) мав зразок плівки на основі ГЕЦ (№6). Час розчинення плівок на основі ПВС (№3) та ГПЦ (№7) практично не відрізнявся та склав близько 7,6 год та 7,8 год, відповідно, що говорить про їх більш пролонговану дію, ніж у зразка №3. Ця здатність дозволить їм знаходитися у ротовій порожнині більш тривалий час та мати довший контакт з твердими тканинами зуба.

Таблиця 3.12

Показники часу розчинення зразків дентальних плівок з ГАК

Зразок	Час, хв
№3 (ПВС)	$457,5 \pm 7,5$
№6 (ГЕЦ)	$227,5 \pm 8,5$
№7 (ГПЦ)	$470 \pm 3,5$

Отже, враховуючи результати досліджень фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей основ, для подальшої роботи був обраний зразок №3 на основі ПВС, макро голу 400 та гліцерину. Наступним етапом наших досліджень стало уточнення оптимальної концентрації гліцерину у складі полімерної основи плівок.

3.3.2 Обґрунтування вмісту пластифікатору у складі полімерної основи

Для встановлення раціональної кількості гліцерину як пластифікатору у складі плівки, а також враховуючи його подальше використання для введення метронідазолу у вигляді суспензії з гліцерином, були виготовлені зразки плівки, із його різною кількістю – 4%, 6%, 8%, 10%. Зовнішній вигляд та товщина

одержаних плівок представлені на рис. 3.15 та у табл. 3.13.

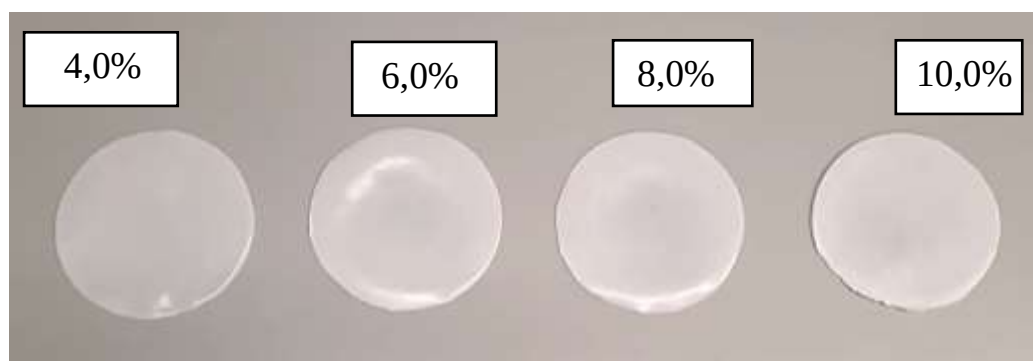


Рис. 3.15 Зовнішній вигляд плівок на основі ПВС з різною кількістю гліцерину

За зовнішнім виглядом (рис. 3.15) усі зразки були білого кольору, еластичні, з однорідною блискучою поверхнею. Товщина плівок (табл. 3.13) збільшувалась зі збільшенням гліцерину у складі, що можна пояснити його здатністю утримувати воду.

Таблиця 3.13

Товщина плівок на основі ПВС з різною кількістю гліцерину

Кількість гліцерину у плівці	Товщина, мкм
2,0%	200 ± 5
4,0%	220 ± 5
6,0%	260 ± 8
8,0%	298 ± 6
10,0%	313 ± 10

Крім того, для усіх зразків плівок із різною кількістю гліцерину були досліджені їх структурно-механічні властивості, а саме їх міцність і еластичність та адгезійність. Результати представлені у табл. 3.14 показали, що міцність, еластичність та адгезійні характеристики плівок зростають із збільшенням гліцерину у їх складі від 2,0% до 8,0%. Подальше збільшення кількості гліцерину є нерациональним.

Таблиця 3.14

**Показники структурно-механічних та адгезійних властивостей
зразків плівок на основі ПВС з різною кількістю гліцерину**

Кількість гліцерину у плівці	Міцність на розрив, Н	Здатність до розтягування, мм	Пікова сила (адгезивність), Н	Робота адгезії, Н·сек
2,0%	16,604 ± 0,835	5,163 ± 0,116	3,30 ± 0,15	0,34 ± 0,03
4,0%	16,605 ± 0,816	7,62 ± 0,20	4,57 ± 0,40	1,06 ± 0,10
6,0%	19,834 ± 1,005	10,74 ± 1,04	4,49 ± 0,37	1,04 ± 0,06
8,0%	20,117 ± 1,791	13,56 ± 1,15	7,90 ± 0,69	1,08 ± 0,10
10,0%	19,675 ± 1,350	15,96 ± 1,12	4,96 ± 0,42	1,09 ± 0,10

Крім того, також був вивчений вплив кількості гліцерину на розчинність плівок. Результати, наведені у табл. 3.15, показують, що збільшення його кількості у складі плівок призводить до зменшення часу їх розчинності.

Таблиця 3.15

**Визначення часу розчинення зразків плівок на основі ПВС з різною
кількістю гліцерину**

Кількість гліцерину у плівці	Час, хв
2,0%	457,5 ± 7,5
4,0%	370,0 ± 10,0
6,0%	275,0 ± 3,5
8,0%	245,0 ± 2,5
10,0%	180,0 ± 10,0

На основі вивчення структурно-механічних та адгезійних властивостей та часу розчинення зразків плівки було вирішено зупинитись на складі плівки із кількістю гліцерину 4 %, що поєднує високі структурно-механічні та адгезійні

властивості та водночас пролонгований час розчинення. Таким чином, було підібрано наступний склад плівкоутворюючого розчину: ПВС – 5 %, гліцерин – 4 %, макрогол 400 – 2 %.

3.4 Обґрунтування вмісту антимікробних компонентів

Наступним етапом роботи було обґрунтування антимікробного компоненту стоматологічного засобу. До складу комбінованих протимікробних препаратів рекомендується включати речовини, які впливають на системи розмноження та життєдіяльності мікроорганізмів, маючи різні механізми та напрямки терапевтичної дії [183]. Також, враховуючи зростаючу тенденцію до формування антибіотикорезистентності та відповідне зниження ефективності використання антимікробних засобів, актуальним є застосування антисептичних препаратів або у комплексі із антибактеріальними [169, 183]. Ми зупинились на речовинах з антисептичною дією - хлоргексидині та з антибактеріальною дією – метронідазолі. Вони широко використовуються у різних стоматологічних засобах як окремо, так і в комбінації [170, 183]. Так, концентрації метронідазолу та хлоргексидину глюконату у складі стоматологічних гелей «Метронідазол Дента» (ТОВ «Арпімед», Вірменія), «Дентагель» (ПрАТ «Фітофарм», Україна), «Метрогіл Дента» («Юнік Фармасьютікал Лабораторіз», Індія) тощо – 10 мг/г та 2,5 мг/г, відповідно [130], концентрації цих речовин у стоматологічних плівках становлять 0,01-0,03 мг/см², у наукових роботах вітчизняних авторів зустрічаються концентрації 0,08 мг/см² та 0,15 мг/см² [171, 172]. З урахуванням потенційного впливу ГАК на мікробні біоплівки у ротовій порожнині [175, 176] ми орієнтувались на концентрації 0,01-0,05 мг/см².

Для встановлення оптимальної концентрації антимікробних АФІ нами були проведенні мікробіологічні дослідження модельних зразків плівки із різними концентраціями малорозчинного у воді метронідазолу та хлоргексидину біглюконату у вигляді 20 % розчину. При приготуванні модельних зразків на цьому етапі досліджень малорозчинний у воді метронідазол додавали до

полімерної основи у вигляді суспензії з гліцерином разом із хлоргексидином біглюконатом, який використовується як 20 % розчин, на стадії змішування сумішей.

У першій серії дослідів визначали антимікробну активність зразків монокомпонентних плівок (концентрації від 0,01 до 0,05 мг/см²), склад яких наведено у табл. 3.16, як контроль використовували плівки плацебо без діючих компонентів.

Таблиця 3.16

Склад модельних зразків дентальних плівок (серія 1)

№ модельного зразка	Вміст, мг/см ³	
	метронідазолу	хлоргексидину
1	0,01	-
2	0,02	-
3	0,03	-
4	0,04	-
5	0,05	-
6	-	0,01
7	-	0,02
8	-	0,03
9	-	0,04
10	-	0,05
Контроль	-	-

Результати мікробіологічних досліджень цієї серії дослідів наведені у табл. 3.17 свідчать, що тест-культури виявилися нечутливими або малочутливими до більшості зразків монокомпонентних плівок, жоден із тест-штамів не виявив високої чутливості до зразків цієї серії дослідів. Також встановлено, що всі тест-штами виявились нечутливими до контролю – плівок без АФІ.

Таблиця 3.17

**Результати антимікробної активності зразків дентальних плівок
монокомпонентних (серія 1)**

Зразок	Культури мікроорганізмів				
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм				
1	10,2 ± 0,2	8,5 ± 0,4	7,1 ± 0,1	-	-*
2	10,5 ± 0,2	6,9 ± 0,1	7,8 ± 0,2	-	-*
3	9,7 ± 0,1	8,6 ± 0,2	7,8 ± 0,1	-*	6,6 ± 0,3
4	12,0 ± 0,5	10,1 ± 0,4	8,3 ± 0,3	-*	6,6 ± 0,2
5	12,6 ± 0,2	10,9 ± 0,2	8,3 ± 0,3	-*	6,8 ± 0,3
6	12,6 ± 0,1	8,7 ± 0,1	7,8 ± 0,2	8,0 ± 0,1	10,1 ± 0,2
7	14,5 ± 0,3	9,6 ± 0,1	7,5 ± 0,1	8,5 ± 0,1	10,0 ± 0,1
8	14,5 ± 0,4	11,0 ± 0,2	8,1 ± 0,2	9,5 ± 0,4	10,4 ± 0,1
9	15,6 ± 0,2	11,4 ± 0,4	8,9 ± 0,4	9,4 ± 0,1	11,1 ± 0,3
10	16,5 ± 0,3	11,8 ± 0,3	9,5 ± 0,1	9,4 ± 0,2	11,1 ± 0,4
контроль	7,5 ± 0,2	6,7 ± 0,4	6,9 ± 0,4	-	-*

Примітка. * - бактеріостатична дія

Аналіз чутливості тест-штамів до монокомпонентних плівок (табл. 3.17) показав, що: *S. aureus* є нечутливим при концентрації метронідазолу 0,03 мг/см², малочутливим до всіх інших зразків із метронідазолом та із концентрацією хлоргексидину від 0,01 та 0,03 мг/см² та чутливим до зразків із концентрацією хлоргексидину 0,04 та 0,05 мг/см²; *E. coli* - нечутливим до зразків із концентрацією метронідазолу від 0,01 до 0,03 мг/см² та із концентрацією хлоргексидину 0,01 та 0,02 мг/см² та малочутливим до зразків із концентрацією метронідазолу 0,04 та 0,05 мг/см² та із концентрацією хлоргексидину від 0,03 до 0,05 мг/см²; *P. aeruginosa* та *P. vulgaris* - нечутливими до всіх зразків із метронідазолом та до всіх зразків із хлоргексидином, причому для останнього штаму не спостерігалось зон затримки росту навколо зразків плівок із

метронідазолом; *C. albicans* - нечутливим до всіх зразків із метронідазолом та малочутливим до плівок із хлоргексидином. Також аналіз результатів показав відсутність залежності збільшення антимікробної активності більшості зі зразків цієї серії дослідів при збільшенні концентрації антимікробних АФІ у їхньому складі.

Надалі вивчали антимікробну активність зразків плівок із різними комбінаціями антимікробних АФІ. У цій серії дослідів вирішили зупинитись на комбінаціях метронідазолу та хлоргексидину від 0,03 до 0,05 мг/см² (табл. 3.18), які, незважаючи на відсутність прямої дозозалежності, показали найвищу активність у попередніх дослідженнях. Як контроль використовували препарат порівняння «Метрогіл Дента» («Юнік Фармасьютікал Лабораторіз», Індія), який застосовується у стоматології та містить комбінацію метронідазолу та хлоргексидину глюконату із концентраціями 10 мг/г та 2,5 мг/г, відповідно.

Таблиця 3.18

Склад модельних зразків дентальних плівок (серія 2)

№ модельного зразка	Вміст, мг/см ³	
	метронідазолу	хлоргексидину
№1	0,03	0,03
№2	0,03	0,04
№3	0,03	0,05
№4	0,04	0,03
№5	0,04	0,04
№6	0,04	0,05
№7	0,05	0,03
№8	0,05	0,04
№9	0,05	0,05

Аналіз результатів досліджень антимікробної активності модельних зразків другої серії дослідів (табл. 3.19) показав повільне зростання зон затримки росту тест-штамів з підвищенням концентрації компонентів. Тест-штам *S. aureus*

виявився чутливим до всіх модельних зразків, у дослідженнях з монокомпонентними плівками цей штам був чутливий для зразків із хлоргексидином 0,04 та 0,05 мг/см²; інші тест-штами виявилися малочутливими майже до всіх зразків плівок, у порівнянні із результатами попереднього дослідження ці штами були не чутливі майже до всіх зразків монокомпонентних плівок.

Таблиця 3.19

Результати антимікробної активності зразків дентальних плівок комплексних (серія 2)

Зразок	Культури мікроорганізмів				
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм				
№1	15,0±0,5	11,6±0,1	9,2±0,5	9,0±0,2	10,4±0,5
№2	16,1±0,2	12,2±0,3	10,5±0,1	9,6±0,1	10,5±0,2
№3	17,5±0,4	12,0±0,5	10,5±0,5	10,0±0,1	12,2±0,3
№4	16,2±0,2	12,0±0,2	9,5±0,1	9,6±0,4	10,5±0,3
№5	19,0±0,1	12,2±0,2	10,6±0,1	10,0±0,1	12,1 ±0,1
№6	19,9±0,4	12,6±0,5	11,0±0,2	10,5±0,2	13,4 ±0,1
№7	17,5±0,2	12,2±0,1	10,1±0,1	9,8±0,4	11,1±0,3
№8	19,3±0,1	12,7±0,1	10,6±0,1	10,5±0,1	13,4±0,1
№9	20,8±0,5	13,0±0,5	11,4±0,2	10,7±0,5	14,7±0,3
Контроль	12,5±0,5	11,7±0,3	10,3±0,5	9,5±0,7	12,1±0,3

Результати другої серії дослідів показали комбіновану дію антимікробних АФІ у даній розробці (табл. 3.19) та збільшення антимікробних властивостей плівок комплексних (серія 2) у порівнянні із відповідними зразками монокомпонентних плівок (серія 1).

Таким чином, за результатами дослідження антимікробної активності зразків дентальних плівок із метронадазолом та хлоргексидином найбільші

діаметри зон затримки росту тест-штамів мали зразки №6, №8, №9.

Для вивчення впливу ГАК на прояв антимікробної активності дентальних плівок також нами була проведена інша серія дослідів, в якій концентрації метронідазолу та хлоргексидину брались у рівних співвідношеннях від 0,01 до 0,05 мг/см², вміст ГАК дорівнював попередньо обґрунтованому та був однаковим у складі зразків (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

**Результати антимікробної активності зразків дентальних плівок
комплексних з ГАК (серія 3)**

Зразок (концентрація антимікробних компонентів, мг/см ²)	Культури мікроорганізмів				
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>C. albicans</i> ATCC 885- 653
	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм				
ГАК1 (0,01)	13,1±0,2	8,9±0,5	9,0±0,4	8,6±0,2	10,5±0,5
ГАК2 (0,02)	14,7±1,0	10,2±0,2	9,7±0,4	9,2±0,5	10,6±0,1
ГАК3 (0,03)	15,1±0,7	12,0±0,9	10,6±0,1	10,0±0,9	10,6±0,5
ГАК4 (0,04)	19,9±0,2	12,4±0,7	10,7±0,5	10,5±0,2	12,7±0,9
ГАК5 (0,05)	21,3±0,9	13,3±0,5	11,5±0,5	10,7±1,0	15,2±0,2

Результати проведених досліджень (табл. 3.20) показали повільне зростання антимікробної активності з підвищенням концентрації обраних компонентів, що корелюється із загальною тенденцією попередньої серії. Штами *S. aureus*, *C. albicans* виявилися чутливими до зразка ГАК1 з найменшою концентрацією компонентів із збільшенням зон затримки росту: *S. aureus* до зразків ГАК1 та ГАК2 малочутливий, до зразків ГАК3-5 – чутливий; *C. albicans* малочутливий до зразків ГАК1-4, чутливий до ГАК5. Штам *E. coli* оцінений як малочутливий для зразків ГАК2-5, штами *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* - до зразків ГАК3-5.

Також порівняльний аналіз результатів показав відсутність зменшення антимікробних властивостей плівок при введенні до їх складу ГАК; зони затримки росту тест-штамів для більшості зразків з ГАК були дещо вищі, ніж для плівок без ГАК, зокрема, для зразку плівки з ГАК та концентрацією метронідазолу та хлоргексидину $0,05 \text{ мг/см}^2$ зона затримки росту *S. aureus* збільшилась на 2,4 %, *E. coli* – 2,3 %, *P. aeruginosa* – 0,9 %, *P. vulgaris* – 3,9 %, *C. albicans* – 3,4 %. Це свідчить про відсутність зменшення антимікробних властивостей плівок при введенні до їх складу ГАК, а враховуючи потенційну антикарієсогенну дію ГАК за рахунок адгезії до клітин мікроорганізмів у ротовій порожнині з подальшим видаленням [175], можна прогнозувати збільшення антимікробної дії комплексного засобу *in vivo*.

Надалі для зразків цієї серії дослідів з концентраціями метронідазолу та хлоргексидину $0,03\text{--}0,05 \text{ мг/см}^2$ проводили перевірку достатності їхньої консервуючої дії для забезпечення мікробіологічної чистоти плівок (табл. 3.21). Присутність мікроорганізмів у нестерильних препаратах може викликати зменшення або навіть інактивацію їх терапевтичної дії, тому на етапі фармацевтичної розробки треба довести, що антимікробна активність самого препарату забезпечує належний захист від небажаних ефектів, які можуть бути результатом мікробного забруднення препарату або розмноження в ньому мікроорганізмів у процесі зберігання та використання. У випадку недостатності консервуючої дії зразків обраного складу необхідним заходом буде або збільшення концентрації антимікробних компонентів, або введення до складу плівки консервантів. Тому для остаточного вибору концентрації антимікробних компонентів у даній розробці проводили перевірку достатності їхньої консервуючої дії за методикою, наведеною у розділі 2.

Таблиця 3.21

**Показники ефективності консервуючої дії зразків дентальної плівки
з ГАК (серія 3)**

Зразок (концентрація антимікробних компонентів, мг/см ²)	lg зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів, lg КУО/мл (вимоги ДФУ 2.3 / отримані результати)	
	14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538		
ГАК3 (0,03)	3 / 3,13	НЗ / НВ
ГАК4 (0,04)	3 / 3,50	НЗ / НВ
ГАК5 (0,05)	3 / 3,50	НЗ / НВ
ГАК6 (0,04, 0,05)	3 / 3,52	НЗ / НВ
ГАК7 (0,05, 0,04)	3 / 3,50	НЗ / НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027		
ГАК3 (0,03)	3 / 2,63	НЗ / НЗ
ГАК4 (0,04)	3 / 2,50	НЗ / НВ
ГАК5 (0,05)	3 / 3,38	НЗ / НВ
ГАК6 (0,04, 0,05)	3 / 3,12	НЗ / НЗ
ГАК7 (0,05, 0,04)	3 / 2,65	НЗ / НЗ
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231		
ГАК3 (0,03)	1 / 0,76	НЗ / НЗ
ГАК4 (0,04)	1 / 1,12	НЗ / НВ
ГАК5 (0,05)	1 / 1,98	НЗ / НВ
ГАК6 (0,04, 0,05)	1 / 1,54	НЗ / НВ
ГАК7 (0,05, 0,04)	1 / 1,15	НЗ / НЗ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404		
ГАК3 (0,03)	1 / 0,65	НЗ / 1,9
ГАК4 (0,04)	1 / 0,73	НЗ / НВ
ГАК5 (0,05)	1 / НВ	НЗ / НВ
ГАК6 (0,04, 0,05)	1 / 0,89	НЗ / НВ
ГАК7 (0,05, 0,04)	1 / 0,80	НЗ / НВ

Примітки: НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів у порівнянні з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці; НВ – не виявлено життєздатних клітин мікроорганізмів у досліді.

Отримані дані показують, що зразок плівки з концентраціями метронідазолу та хлоргексидину $0,03 \text{ мг/см}^2$ проходить мікробіологічний тест лише для бактерій *S. aureus*, а зразок із концентраціями $0,04 \text{ мг/см}^2$ проходить мікробіологічний тест для бактерій *S. aureus* та грибів *C. albicans*. Зразок ГАК3 не відповідає вимогам ДФУ, тому що через 14 діб спостереження логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій *P. aeruginosa* менше 3,0, клітин грибів *C. albicans* і *A. brasiliensis* – менше 1; зразок ГАК4 не відповідає вимогам ДФУ, тому що через 14 діб логарифм зменшення числа бактерій *P. aeruginosa* менше 3,0, клітин грибів *A. brasiliensis* – менше 1. Зразок ГАК5 відповідає вимогам ДФУ для всіх тест-культур. Таким чином, концентрації метронідазолу та хлоргексидину $0,05 \text{ мг/см}^2$ у зразку ГАК5 забезпечують достатню консервуючу дію для відповідної мікробіологічної чистоти плівок у процесі зберігання та використання і не потребують додавання консервантів.

Згідно з результатами дослідів серії 2 (табл. 3.19) найкращі антимікробні властивості, окрім зразку №9 з концентраціями метронідазолу та хлоргексидину по $0,05 \text{ мг/см}^2$, мали також і зразок №6 з концентраціями метронідазолу та хлоргексидину $0,04$ та $0,05 \text{ мг/см}^2$, відповідно, та зразок №8 з концентраціями метронідазолу та хлоргексидину $0,05$ та $0,04 \text{ мг/см}^2$, відповідно. Тому перевірку достатності консервуючої дії здійснювали також для зразків плівок з ГАК та цими концентраціями антимікробних компонентів – зразки ГАК6 та ГАК7, відповідно. Показники ефективності консервуючої дії для цих зразків також наведено у табл. 3.21. Обидва зразки проходять тест для бактерій *S. aureus* та грибів *C. albicans*, зразок ГАК6 ще і для бактерій *P. aeruginosa*, але цей зразок не відповідає вимогам ДФУ, тому що логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів *A. brasiliensis* менше 1. Зразок ГАК7 не пройшов тестування як для *A. brasiliensis*, так і для *P. aeruginosa*. Таким чином, на основі комплексу мікробіологічних досліджень у даній розробці нами були обрані концентрації метронідазолу та хлоргексидину $0,05 \text{ мг/см}^2$.

На підставі комплексу проведених досліджень було обґрунтовано склад дентальної адгезивної плівки комплексної дії з ГАК та антимікробними

компонентами під умовною назвою «ДентаГАК»:

Речовина	Кількісний склад, мг/см ²
ГАК	4,0
Метронідазол	0,05
Хлоргексидину біглюконат (20 % розчин у перерахунку на хлоргексидину біглюконат)	0,05
ПВС	16,0
Гліцерин	12,0
Макрогол 400	6,0
Вода очищена	залишкова кількість

Висновки до розділу 3

1. Вивчено структуру українського ринку лікарських, косметичних та стоматологічних засобів для відновлення процесів мінералізації твердих тканин зубів, профілактики та лікування гіперестезії та видалення патогенних мікроорганізмів, що викликають захворювання порожнини рота. Асортимент представлених засобів проаналізовано за країнами-виробниками, за брендами, за формами випуску. Зазначається, що ринок на 90% імпортозалежний, а в групі дентальних плівок відсутні вітчизняні виробники. Аналіз даних щодо імпорту та експорту засобів для гігієни порожнини рота та зубів показав, що внутрішнє споживання даної категорії товарів стабільне.

2. Проаналізовано склад десенситивних засобів, виявлено найбільш популярні АФІ, що застосовуються для усунення проявів гіперестезії зубів з розподілом їх на лікарську рослинну сировину, мінерально-біологічну та синтетичну. Встановлено, що останнім часом відзначається популярність використання у стоматологічних засобах гідроксиапатиту кальцію як речовини з високою біосумісністю, безпечністю і зручністю в роботі.

3. Проведено дериватографічні дослідження субстанції ГАК. Встановлено, що субстанція є термостабільною при температурах технологічного процесу у даній розробці.

4. Вивчено кристалографічні характеристики субстанції ГАК, результати чого свідчать про полідисперсність субстанції та можливе отримання дисперсії з частинками невеликого розміру.

5. Визначено кристалографічні характеристики суміші ГАК з розчинниками і змочуваність субстанції. Показано зменшення розміру частинок ГАК і рівномірне розподілення субстанції у сумішах з водними розчинниками.

6. Проведено вибір дисперсійного середовища для субстанції ГАК у двох- та трикомпонентних сумішах водних розчинників. Доведено, що ГАК краще розподіляється у багатокомпонентних сумішах. Встановлено, що найбільший вплив на розподіл порошку ГАК у всьому об'ємі зразку із задовільними показниками форми та розміру мали трикомпонентні суміші, серед яких також найкращі органолептичні характеристики мала суміш вода : гліцерин : макрогол 400.

7. Досліджено фізико-хімічні, структурно-механічні та адгезійні показники полімерної основи та зразків плівок на їх основі. Обґрунтовано використання у складі плівкоутворюючого розчину ПВС у кількості 5 %

8. Вивчено структурно-механічні та адгезійні властивості зразків плівки із різним вмістом пластифікатора. Обґрунтовано використання як пластифікатора гліцерину у кількості 4 %.

9. Досліджено антимікробні властивості зразків плівки із різними концентраціями АФІ. Обґрунтовано концентрації метронідазолу та хлоргексидину по 0,05 мг/см² у складі плівки дентальної адгезивної.

10. За результатами комплексу фізико-хімічних, структурно-механічних, адгезійних та біологічних досліджень обґрунтовано склад плівки дентальної адгезивної під умовною назвою «ДентаГАК».

Результати дослідження за даним розділом наведені у таких публікаціях:

1. Маслій Ю. С., Крива К. В., Рубан О. А., Євтушенко О. М. Маркетингове дослідження ринку засобів, що використовуються для профілактики та лікування гіперестезії твердих тканин зубів. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2022. Т. 8, No 2, С. 74–84. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.253>.
2. Maslii Yu. S., Krivaya C. V., Kovalevska I. V., Ruban O. A., Liapunova O. O. Study of physicochemical characteristics of calcium hydroxyapatite "Kalident Powder 100" in the development of dental medicine. Фармацевтичний журнал. 2021. Т. 76, No 6. С. 49–61. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.21.05>.
3. Kryva K.V., Maslii Y. S., Herbina N. A., Ponomarenko T. O., Kaliuzhnaia O. S., Ruban O. A., Yevtifieieva O. A. Research on the development of the composition of complex action dental films with calcium hydroxyapatite. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2025, №1 (53). С. 93–105. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.323667>.
4. Крива К. В., Маслій Ю. С. Маркетингові дослідження ринку лікарських і косметичних засобів для лікування гіперестезії зубів. Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку : матеріали ІХ наук.-практ. конф., м. Харків, 1 листопад 2020 р. Харків : Монограф, 2020. С. 205–207.
5. Крива К. В., Маслій Ю. С. Аналіз асортименту рослинних компонентів у складі дентальних лікарських плівок. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф., яка присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків, м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 132.
6. Крива К. В., Маслій Ю. С., Ковалевська І. В. Вивчення впливу комбінованих систем розчинників на кристалографічні характеристики гідроксиапатиту кальцію «Kalident». Науково-практична конференція з міжнародною участю : Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 82-83.

7. Крива К. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С., Ковалевська І. В. Дослідження розподілу частинок порошку «Kalident Powder 100» у різних дисперсійних середовищах методом лазерної дифракції. Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології : матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції м. Харків, 13 жовтня 2022 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 154-155.

8. Крива К. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С., Калюжная О. С. Вибір допоміжних речовин при розробці плівки дентальної із гідроксиапатитом кальцію. Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, м. Київ, 2023. С. 318-320.

9. Крива К. В., Євтушенко О. М., Маслій Ю. С. Фармацевтична допомога при гіперестезії твердих тканин зубів. Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., присвяч. 10-річчю кафедри соціальної фармації, м. Харків, 23-24 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 478–481.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ДЕНТАЛЬНОЇ АДГЕЗИВНОЇ ПЛІВКИ ТА ВИВЧЕННЯ ЇЇ СТАБІЛЬНОСТІ

4.1 Розробка та обґрунтування технології дентальної плівки «ДентаГАК»

Технологія виробництва плівок є одним з основних факторів, що визначає їхню стабільність, терапевтичну ефективність та споживчі якості. При розробці технології плівок використовували результати попередніх досліджень з обґрунтування складу препарату. Приготування плівкоутворюючого розчину здійснювали розчиненням полімеру ПВС, концентрат ГАК готували змішуванням з гліцерином та макроголом 400, приготування концентрату антимікробних речовин здійснювали змішуванням суспензії метронідазолу з гліцерином із розчином хлоргексидину біглюконату, плівкову масу отримували змішуванням плівкоутворюючого розчину з концентратами діючих речовин, яку після деаерації розливали на підготовлену поверхню, сушили та нарізали [182].

На етапі фармацевтичної розробки ЛЗ важливим є проведення перспективної валідації, що базується на встановленні критичних точок [119]. При розробці ЛЗ у вигляді дентальних плівок важливою умовою є аналіз структурно-механічних та адгезійних властивостей основи, які значною мірою впливають на терапевтичну ефективність, стабільність та споживчі якості плівок. Задовільні структурно-механічні та адгезійні властивості, у свою чергу, визначаються технологічними факторами, здатними забезпечити якість технології отримання плівкової основи. Такими критичними точками процесу виготовлення плівок на стадії отримання плівкової маси визначено режим гомогенізації (час та швидкість перемішування) до утворення однорідної маси. Попередніми дослідженнями на етапі обґрунтування складу полімерної основи плівок було відмічено, що при гомогенізації концентрату АФІ у плівкоутворюючому розчині при швидкості обертання ротора до 5000 об/хв утворюється плівкова маса, в якій початок візуальної седиментації введених малорозчинних АФІ спостерігався вже

на 30 хв. Також було відмічено, що гомогенізація концентрату АФІ у плівкоутворюючому розчині до утворення однорідної в'язкої маси при цих умовах потребує 35-40 хв, що при масштабуванні у виробничих умовах є недоцільним. Тому як режими гомогенізації були обрані 10000 та 15000 об/хв, час який витрачався на утворення однорідної маси становив 10-15 хв.

Також важливим при виробництві плівок є такий технологічний параметр, як режим деаерації плівкової маси. Наявність пухирців повітря у плівковій масі призводить до утворення пустот у ній та, відповідно, до зниження структурно-механічних властивостей плівок. Деаерацію плівкової маси здійснюють пропускаючи полімерну масу через вакуум-відсмоктувач, центрифугуванням або її підігрівом при перемішуванні тихохідними мішалками для інтенсифікації процесів тепло- та масопереносу. Нами було вирішено застосувати останній метод, який дозволить проводити процес деаерації у реакторі для виготовлення плівкової маси без застосування додаткового обладнання. Як режими деаерації обрана температура плівкової маси 60 °С, що забезпечує стабільність усіх АФІ, та мінімальні режими роботи мішалки – 24 та 45 об/хв протягом 10 та 20 хв, при отриманні незадовільних показників ці значення планувалось збільшити.

Враховуючи вищенаведене, нами було виготовлено серії зразків плівкової маси за обраних режимів гомогенізації та деаерації (табл. 4.1) та визначено структурно-механічні та адгезійні властивості плівок (табл. 4.2).

Одними з головних структурно-механічних характеристик плівкових систем є їх міцність та еластичність, які визначали за допомогою аналізатора текстури як показники міцність на розрив та здатність до розтягування. Висока еластичність плівок, про що свідчить високий показник здатності до розтягування, забезпечує гарне нанесення на підложку та на поверхню зуба та ясен, а високе значення показника міцності на розрив забезпечує міцність контакту плівки протягом її застосування у ротовій порожнині. Біoadгезійний зв'язок зразків, що забезпечує зчеплення плівки при застосуванні, визначали за показниками пікова сила та робота адгезії на аналізаторі текстури із використанням мукоадгезійного зонду.

Таблиця 4.1

Режими гомогенізації та деаерації при одержанні плівок дентальних

№ зразка	Режим гомогенізації	Режим деаерації	
	швидкість обертання ротора, об/хв	швидкість перемішування, об/хв	час перемішування, хв
1	10000	24	10
2	10000	24	20
3	10000	45	10
4	10000	45	20
5	15000	24	10
6	15000	24	20
7	15000	45	10
8	15000	45	20

Таблиця 4.2

**Показники структурно-механічних та адгезійних властивостей
зразків плівок, виготовлених при різних режимах гомогенізації та деаерації**

№ зразка	Міцність на розрив, Н	Здатність до розтягування, мм	Пікова сила (адгезивна здатність), Н	Робота адгезії, Н·сек
1	10,103 ± 0,155	5,160 ± 0,203	3,17 ± 0,15	0,29 ± 0,03
2	16,615 ± 0,816	7,614 ± 0,315	4,57 ± 0,32	1,06 ± 0,10
3	11,220 ± 0,310	5,415 ± 0,142	3,30 ± 0,15	0,35 ± 0,01
4	16,620 ± 0,124	7,617 ± 0,205	4,41 ± 0,20	1,00 ± 0,04
5	10,221 ± 0,305	5,174 ± 0,087	3,15 ± 0,22	0,24 ± 0,01
6	16,616 ± 0,115	7,615 ± 0,172	4,54 ± 0,13	1,05 ± 0,05
7	11,317 ± 0,521	5,421 ± 0,217	3,18 ± 0,05	0,33 ± 0,01
8	16,620 ± 0,207	7,616 ± 0,320	4,40 ± 0,13	0,81 ± 0,02

За результатами табл. 4.2 бачимо, що збільшення швидкості перемішування при гомогенізації з 10000 до 15000 об/хв суттєво не впливає на

зміну структурно-механічних та адгезійних властивостей. Зокрема, при порівнянні між собою властивостей зразків №1 та №5, №2 та №6, №3 та №7, №4 та №8 спостерігається несуттєві збільшення показників міцності на розрив та здатності до розтягування з незначним зменшенням показників адгезивна здатність та робота адгезії.

Більш суттєво на властивості готових плівок у цьому дослідженні впливає режим деаерації. Найвищі числові показники структурно-механічних властивостей мали зразки, отриманні при деаерації плівкової маси протягом 20 хв (№2, №4, №6, №8). Так, властивості плівок, отриманих при витримці плівкової маси при 60 °С при швидкості мішалки 24 об/хв протягом 20 хв (зразок №2), були суттєво кращими у порівнянні із витримкою протягом 10 хв (зразок №1), що пов'язано із недостатньо виділеними пухирцями газу із плівкової маси, які за рахунок утворених пустот у масі і зменшують її показники. Якщо порівнювати між собою зразки, отриманні при деаерації при швидкості роботи мішалки 24 об/хв та 45 об/хв (наприклад, № 2 та №4, №6 та №8), то можна спостерігати незначні відмінності у показниках із загальною тенденцією несуттєвих збільшення структурно-механічних властивостей та зменшення адгезійних властивостей.

Таким чином, враховуючи комплексний вплив режимів проведення процесу на якість отримання плівкової маси та відсутність суттєвого впливу при збільшенні швидкостей перемішування у обраних значеннях, було обрано наступні технологічні параметри: отримання плівкової маси – гомогенізація при 10000 об/хв протягом 10-15 хв, деаерація – при температурі 60 °С, швидкості обертання мішалки 24 об/хв протягом 20 хв. Ці параметри впливають на якість отриманої плівки. Інші критичні точки виробництва були встановлені протягом проведених досліджень з обґрунтування складу препарату.

4.2 Технологічний процес отримання дентальної плівки «ДентаГАК»

На основі комплексу проведених структурно-механічних, адгезійних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень запропонована технологія отримання дентальних плівок, що проводиться за стандартною схемою та містить стадії підготовки виробництва, допоміжних робіт, основного технологічного процесу, пакування, маркування та відвантаження готового продукту.

Стадія підготовки виробництва містить технологічні та санітарні роботи з підготовки приміщень, обладнання та персоналу, сировини – АФІ та допоміжних речовин і матеріалів. Стадія допоміжних робіт полягає у відвантаженні АФІ та допоміжних речовин згідно з рецептурою. До стадій основного технологічного процесу відносяться: приготування концентрату ГАК, приготування концентрату антимікробних АФІ, приготування плівкоутворюючого розчину, приготування плівкової маси, її деаерація та розлив, отримання плівок полягає у сушці розливої маси та нарізці плівки, звідки плівки поступають на пакування та фасування. Технологічна схема виробництва дентальної плівки «ДентаГАК» представлена на рис. 4.1.

Стадія 1. Підготовка сировини

Стадія містить вхідний контроль та відважування сировини: АФІ (гідроксиапатит кальцію, метронідазол, хлоргексидину біглюконату розчину 20 %) та допоміжних речовин (ПВС, гліцерин, макрогол 400, вода очищена). Після вхідного контролю і отримання позитивних результатів на відповідність вимогам нормативної документації, сировина поступає на відважування у герметичних збірниках на вагах, збірники маркуються етикетками з назвою сировини та її кількістю, номером серії та датою і направляються на відповідні стадії технологічного процесу.

Стадія 2. Приготування концентрату ГАК

До реактору завантажують відважені ГАК, гліцерин та макрогол 400, включають рамну мішалку, перемішують 10 хв до утворення однорідної

пастоподібної маси. Додають половину відваженої води очищеної, перемішують швидкохідними мішалками при 6000 об/хв протягом 10 хв до однорідної маси (контролюють візуально).

Стадія 3. Приготування концентрату антимікробних АФІ

До змішувача завантажують метронідазол та гліцерин, додають розчин хлоргексидину біглюконату, перемішують протягом 10 хв до однорідної маси (контролюють візуально).

Стадія 4. Приготування плівкоутворюючого розчину

До реактора зі збірника засипають ПВС, заливають залишок води очищеної зі збірника. Приготування розчину проводять при температурі 80 °С, перемішують протягом 10 хв та залишають до повного розчинення полімеру і утворення однорідної системи (контролюють візуально).

Стадія 5. Отримання та деаерація плівкової маси

До утвореної полімерної основи у реакторі завантажують суспензію ГАК із попереднього реактора та суспензію антимікробних АФІ із змішувача, вмикають верхньопривідну мішалку та гомогенізують при 10000 об/хв протягом 10 хв до утворення однорідної маси (контролюють візуально). Деаерацію проводять при нагріванні суміші у реакторі до 60 °С подачею гарячої води, вмикають тихохідну мішалку на 24 об/хв протягом 20 хв. Готову плівкову масу після проміжного контролю передають на наступну стадію.

Стадія 6. Розлив плівкової маси

Отримання плівки можливе на автоматизованій виробничій конвеєрній лінії, наприклад фірми Patsons Machinery Co Ltd, Китай або марки OZM-340-4M фірми Aligned Technology Co., LTD, Китай. Лінія складається із модуля нанесення плівкової маси на підложку та сушильного тунелю, нагрівання в якому здійснюється зовнішнім нагрівачем до температури 30-80 °С, циркуляція гарячого повітря у сушильному модулі забезпечується відцентровим вентилятором, для уникнення перехресного забруднення нижня зона передачі та верхня робоча зона модулів герметичні та ізольовані.

Для отримання дентальних плівок можливе використання вітчизняної

технологічної лінії [171, 184], що складається із зони розливу плівкової маси, зони висушування та зони нарізки. Перший модуль лінії складається із дозатора та транспортної стрічки. Плівкова маса рівномірно подається із вихідного отвору дозатора на транспортну стрічку з певною товщиною шару, який регулюється зазором між дозатором та стрічкою. По мірі заповнення підложки стрічка спрямовується до камери стрічкової сушарки.

Стадія 7. Висушування плівкової маси

Із модуля нанесення лінії транспортером стрічка з плівковою масою поступає до камери сушарки. Рівномірне висушування забезпечується однаковою швидкістю руху транспортерів та встановленим в нижній частині камери вентилятором; вологе повітря видаляється із камери назовні насосом. Температура та час висушування – 50 °С протягом 7 год.

Стадія 8. Нарізка плівок

Висушена стрічка плівки транспортером подається до наступного модуля, де спочатку плівка під тиском валиків розгладжується до однорідної товщини, потім розрізається на плівки встановленого розміру.

Стадія 9. Фасування плівок у первинне пакування

Готові плівки на фасувальній машині фасуються у контурні чарункові упаковки по 10 шт.

Стадія 10. Пакування плівок у пачки та коробки

Чарункові упаковки з інструкцією поміщають у пачку з картону, перевіряють комплектність, чіткість і правильність маркування. Плівки у пачках пакують у коробки.

Для розширення виробництва розробленої технології дентальних плівок до промислового рівня були визначені критичні параметри та умови технологічного процесу. Це забезпечить отримання готової продукції з відповідною якістю згідно з вимогами нормативної документації. Основні критичні параметри технологічного процесу наведені в табл. 4.3.

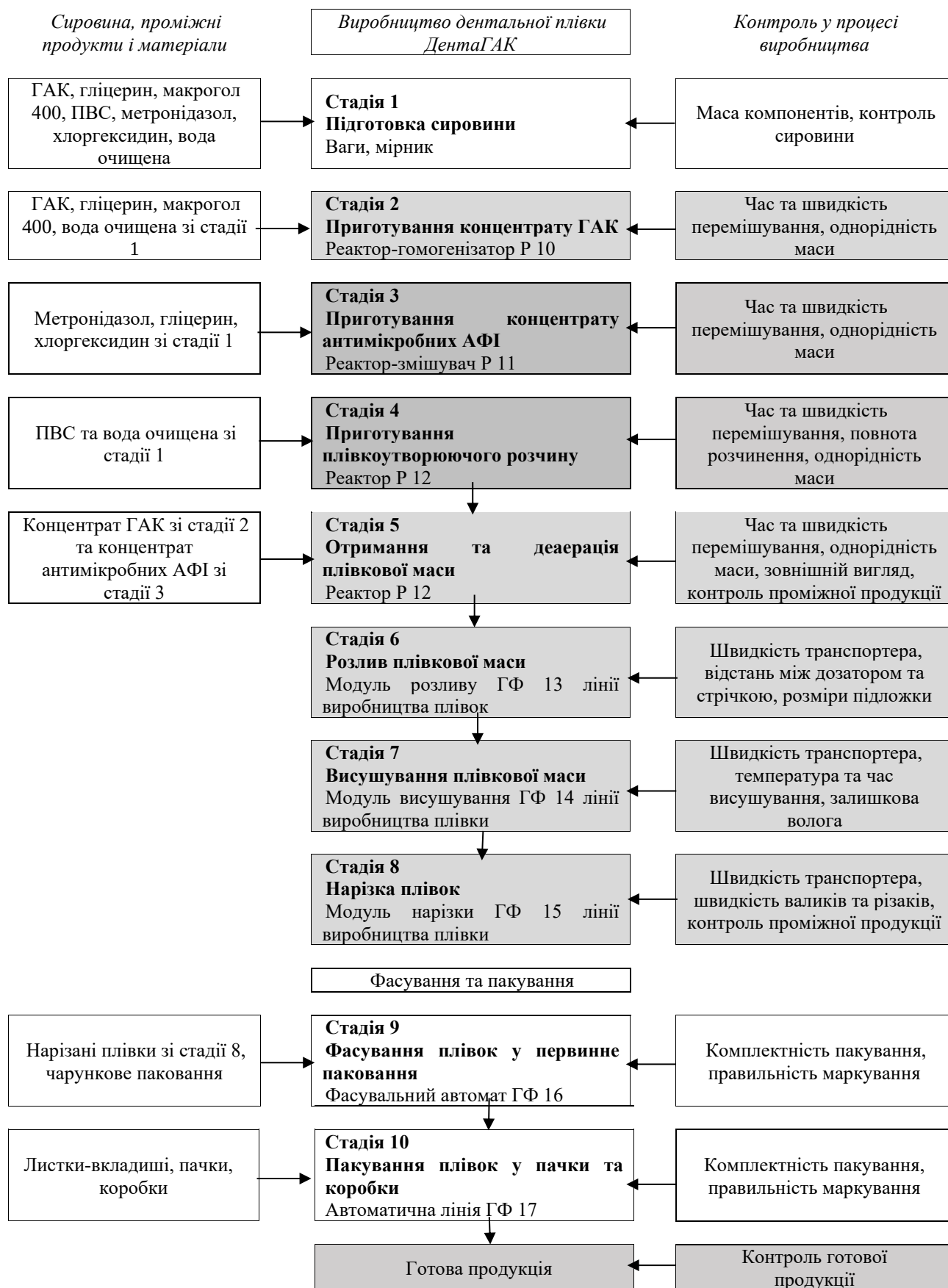


Рис. 4.1 Технологічна схема виробництва дентальної плівки «ДентаГАК»

Таблиця 4.3

Критичні параметри процесу виробництва дентальної плівки «ДентаГАК»

Стадія	Параметр, що контролюється	Значення параметра
1	2	3
Стадія 1. Підготовка сировини	Маса АФІ та допоміжних компонентів	Згідно з виробничою рецептурою
	Контроль сировини	Згідно з МКЯ
Стадія 2. Приготування концентрату ГАК	Маса компонентів на стадії	Згідно з виробничою рецептурою
	Час роботи мішалки	10 хв
	Швидкість роботи мішалки	45 об/хв
	Однорідність пастоподібної маси ГАК	Однорідна маса
	Час гомогенізації	10 хв
	Швидкість гомогенізації	6000 об/хв
	Однорідність маси концентрату ГАК	Однорідна маса
Стадія 3. Приготування концентрату антимікробних АФІ	Маса компонентів на стадії	Згідно з виробничою рецептурою
	Час роботи мішалки	10 хв
	Швидкість роботи мішалки	45 об/хв
	Однорідність маси концентрату антимікробних АФІ	Однорідна маса
Стадія 4. Приготування плівкоутворюючого розчину	Маса компонентів на стадії	Згідно з виробничою рецептурою
	Температура процесу	80 °С
	Час роботи мішалки	10 хв
	Швидкість роботи мішалки	80 об/хв
	Час набухання полімеру	20 хв
	Однорідність полімерної основи	Однорідна маса

Продовження таблиці 4.3

1	2	3
Стадія 5. Отримання та деаерація плівкової маси	Маса компонентів на стадії	Згідно з виробничою рецептурою
	Швидкість гомогенізації	10000 об/хв
	Час гомогенізації	100 хв
	Тиск	50 Па
	Однорідність плівкової маси	Однорідна маса
	Температура деаерації	60 °С
	Час роботи мішалки	20 хв
	Швидкість роботи мішалки	24 об/хв
	Проміжний контроль плівкової маси	Згідно з вимогами МКЯ
Стадія 6. Розлив плівкової маси	Відстань між дозатором та стрічкою	0,4 мм
	Швидкість транспортера	5 см/хв
	Ширина підложки	22 см
Стадія 7. Висушування плівкової маси	Швидкість транспортера	5 см/хв
	Температура висушування	50 °С
	Час висушування	7 год
	Залишкова волога	4-8 %
Стадія 8. Нарізка плівок	Швидкість транспортера	5 см/хв
	Швидкість валиків	5 см/хв
	Швидкість різаків	5 см/хв
	Контроль проміжної продукції, у т.ч. параметри плівки: товщина ширина довжина	Згідно з МКЯ 220 мкм 10 мм 10 мм
Стадія 9. Фасування плівок у первинне пакування	Комплектність пакування	Візуально
	Правильність маркування	Візуально
Стадія 10. Пакування плівок у пачки та коробки	Комплектність пакування	Візуально
	Правильність маркування	Візуально

Технологія виробництва розробленої дентальної плівки під умовною назвою «ДентаГАК» була апробована в умовах виробничого відділу ТОВ «Леда», Україна (акт апробації – Додаток Г).

Для одержання дентальних плівок в аптечних умовах нами була розроблена технологія, послідовність стадій якої відповідає попередній схемі. Основним стадіям процесу передують санітарна підготовка виробничих приміщень, обладнання та посуду.

Стадія 1. Підготовка сировини

Стадія містить вхідний контроль згідно з сертифікатами якості про відповідність вимогам аналітичної документації та відважування сировини. Сировина - АФІ (гідроксиапатит кальцію, метронідазол, хлоргексидин біглюконат розчину 20 %) та допоміжні (ПВС, гліцерин, макрогол 400, вода очищена) - направляється до виробничого приміщення, зважується на вагах у герметичних ємностях.

Стадія 2. Приготування концентрату ГАК

У ємність (фарфорову чашку) засипають відважену кількість ГАК, додають по чергові відважені гліцерин та макрогол 400. Перемішують скляною паличкою 1-2 хв та розтирають пестиком вручну до утворення пастоподібної маси протягом 3-5 хв. Додають половину кількості відваженої води очищеної і ретельно перемішують за допомогою гомогенізатору Ultra-Turax ІКА Т18 при 6000 об/хв протягом 5 хв до утворення суспензії білого кольору.

Стадія 3. Приготування концентрату антимікробних АФІ

У ємність (хімічний стакан) засипають відважений метронідазол та додають розраховану кількість гліцерину, перемішують скляною паличкою протягом 2-3 хв та додають розчин хлоргексидину біглюконату, перемішують протягом 5 хв до однорідної маси.

Стадія 4. Приготування плівкоутворюючого розчину

У ємність (хімічний стакан) додають другу частину відваженої води очищеної та засипають відважену кількість ПВС, нагрівають на водяній бані до 80 °С, перемішують протягом 5 хв та залишають до повного розчинення

полімеру та утворення однорідної системи протягом 10 хв.

Стадія 5. Отримання та деаерація плівкової маси

До отриманої полімерної основи охолодженої до температури 60 °С додають суспензії ГАК та антимікробних АФІ, перемішують на гомогенізаторі Ultra-TurraX ІКА Т18 при 10000 об/хв протягом 5 хв до утворення однорідної в'язкої маси білого кольору. Залишають на водяній бані при тій самій температурі у герметичній ємності на 2 год для видалення пухирців повітря, періодично неінтенсивно перемішуючи скляною паличкою для рівномірності масо- та теплообміну та однорідності плівкової маси.

Стадія 6. Розлив плівкової маси

По 20 г плівкової маси розливають на дно стандартної чашки Петрі (діаметром 90 мм). Накривають кришкою та акуратно транспортують до сушильної шафи.

Стадія 7. Висушування плівкової маси

У сушильній шафі знімають кришки та проводять висушування плівкової маси при температурі 50 °С впродовж 7 год.

Стадія 8. Нарізка плівок

Нарізка плівок відбувається скальпелем за допомогою спеціального штампку у вигляді прямокутних пластин розміром 10 x 10 мм.

Стадія 9. Фасування плівок у первинне пакування

Плівки фасують у пергаментні конверти.

Стадія 10. Пакування плівок у пачки та коробки

Пергаментні конверти з плівками пакують по 10 шт у поліетиленові пакети та додають фірмову етикетку з інформацією про препарат.

4.3 Вивчення структурно-механічних та адгезійних властивостей дентальної плівки «ДентаГАК»

Важливим етапом контролю якості та встановлення специфікаційних характеристик розробленого препарату є визначення властивостей дентальних

плівок. На цьому етапі за розробленою технологією були виготовлені 6 серій зразків плівок під умовною назвою «ДентаГАК» та вивчено їх структурно-механічні, адгезійні, фізико-хімічні та мікробіологічні властивості. Виготовлені зразки було закладено на зберігання (при кімнатній температурі - від +15 °С до +25 °С та в умовах холодильника - від +2 °С до +8 °С) для вивчення стабільності та визначення умов та строків зберігання розроблено ЛЗ.

Одними з головних характеристик плівкових систем є їх міцність, еластичність та пластичність, які безпосередньо впливають на споживчі та біофармацевтичні властивості препарату. Тому на першому етапі вивчали структурно-механічні властивості плівок «ДентаГАК» (безпосередньо після виготовлення), а саме показники товщини, міцності на розрив, здатності на розтягування та подовження, результати яких наведено у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**Показники структурно-механічних властивостей плівок «ДентаГАК»
безпосередньо після виготовлення**

Серія	Товщина, μm	Міцність на розрив, Н	Здатність до розтягування, мм	Міцність на розтягування, Н/мм
на момент виготовлення				
101022	221 $\pm$ 3	16,628 $\pm$ 0,350	7,64 $\pm$ 0,21	1,799 $\pm$ 0,015
111022	221 $\pm$ 5	16,615 $\pm$ 0,455	7,62 $\pm$ 0,30	1,811 $\pm$ 0,031
121022	223 $\pm$ 3	16,674 $\pm$ 0,512	7,62 $\pm$ 0,35	1,805 $\pm$ 0,064
131022	224 $\pm$ 4	16,691 $\pm$ 0,340	7,61 $\pm$ 0,18	1,813 $\pm$ 0,050
141022	224 $\pm$ 5	16,620 $\pm$ 0,471	7,66 $\pm$ 0,25	1,809 $\pm$ 0,025
171022	223 $\pm$ 4	16,624 $\pm$ 0,325	7,63 $\pm$ 0,20	1,807 $\pm$ 0,014

За результатами табл. 4.3 бачимо, що товщина плівок «ДентаГАК» різних серій становила від 221 $\pm$ 3 мкм до 224 $\pm$ 5 мкм (середнє значення 222,67 $\pm$ 1,67 мкм), що свідчить про високу однорідність цього показника. Враховуючи, що однорідність товщини плівок свідчить про однорідність розподілення діючих речовин у товщі плівки, а також має взаємозв'язок із міцністю і еластичністю плівки, цей показник є важливою специфікаційною характеристикою

розробленого препарату, що впливає на його якість.

Міцність різних серій плівок «ДентаГАК», що оцінювалась за показником міцність на розрив, становила від $16,615 \pm 0,455$ Н до $16,691 \pm 0,340$ Н (середнє значення $16,642 \pm 0,170$ Н). Еластичність та пластичність плівок оцінювали за показниками здатність до розтягування та подовження. Для плівок «ДентаГАК» здатність до розтягування знаходилась в межах від $7,61 \pm 0,18$ мм до $7,66 \pm 0,25$ мм, показник міцність на розтягування - від $1,799 \pm 0,015$ Н/мм до $1,813 \pm 0,050$ Н/мм (середнє значення $1,807 \pm 0,015$ Н/мм). Такі високі значення показників міцності на розрив, здатності на розтягування, подовження та однорідності отриманих даних показують високу якість розроблених дентальних плівок.

У даній розробці важливим показником якості ЛФ є рівень адгезії дентальної плівки, що забезпечує її зчеплення з біотканинами у процесі аплікації у порожнині рота. Адгезійні характеристики розроблених плівок (безпосередньо після виготовлення) оцінювали за показниками пікова сила (адгезивність) та робота адгезії (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Показники адгезійних властивостей плівок «ДентаГАК»
безпосередньо після виготовлення**

Серія	Пікова сила (адгезивність), Н	Робота адгезії, Н·сек
на момент виготовлення		
101022	$4,59 \pm 0,21$	$1,06 \pm 0,05$
111022	$4,55 \pm 0,20$	$1,06 \pm 0,03$
121022	$4,59 \pm 0,23$	$1,08 \pm 0,02$
131022	$4,60 \pm 0,15$	$1,05 \pm 0,02$
141022	$4,57 \pm 0,20$	$1,06 \pm 0,05$
171022	$4,57 \pm 0,18$	$1,07 \pm 0,03$

За результатами табл. 4.5 адгезивність та робота адгезії для плівок «ДентаГАК» була у межах від $4,55 \pm 0,20$ Н до $4,60 \pm 0,15$ Н (середнє значення $4,58 \pm 0,20$ Н) та від $1,05 \pm 0,02$ Н·сек до $1,08 \pm 0,02$ Н·сек, відповідно. Аналіз

показників адгезійних властивостей показує однорідність отриманих результатів, що говорить про високу якість плівок.

За результатом вивчення структурно-механічних та адгезійних властивостей запропоновані наступні норми специфікаційних показників плівок «ДентаГАК»: товщина – 220 ± 10 мкм, міцність на розрив – 16,15 – 17,10 Н, міцність на розтягування – 1,75 – 1,85 Н/мм, адгезивність (пікова сила) – 4,45 – 4,70 Н.

Результати визначення цих показників через 24 міс зберігання при температурах від +15 °С до +25 °С та від +8 °С до +15 °С наведені у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Показники структурно-механічних та адгезійних властивостей
плівок «ДентаГАК» при зберіганні протягом 24 місяців**

Серія	Товщина, μm	Міцність на розрив, Н	Здатність до розтягування, мм	Міцність на розтягування, Н/мм	Пікова сила (адгезивність), Н
при температурі від +15 °С до +25 °С					
101022	222±2	16,625±0,255	7,65±0,24	1,815 ± 0,021	4,61±0,25
111022	220±1	16,615±0,258	7,62±0,12	1,810 ± 0,025	4,59±0,18
121022	223±2	16,624±0,305	7,64±0,15	1,815 ± 0,034	4,60±0,14
131022	222±4	16,651±0,412	7,61±0,15	1,814 ± 0,017	4,59±0,11
141022	224±2	16,627±0,150	7,65±0,10	1,813 ± 0,024	4,61±0,20
171022	220±3	16,620±0,204	7,62±0,10	1,813 ± 0,015	4,60±0,13
при температурі від +2 °С до +8 °С					
101022	220±3	16,713±0,110	7,60±0,30	1,810± 0,018	4,62±0,21
111022	222±4	16,654±0,158	7,62±0,18	1,813± 0,020	4,60±0,16
121022	220±4	16,620±0,344	7,64±0,11	1,810± 0,022	4,62±0,18
131022	223±1	16,654±0,150	7,64±0,21	1,812± 0,016	4,61±0,15
141022	223±3	16,645±0,250	7,68±0,23	1,805 ± 0,011	4,62±0,20
171022	222±3	16,627±0,130	7,65±0,20	1,810 ± 0,023	4,60±0,15

Результати табл. 4.6 свідчать про відповідність всіх показників структурно-механічних та адгезійних властивостей плівок «ДентаГАК» протягом зберігання 24 місяці при температурах від +15 °С до +25 °С та від +2 °С до +8 °С встановленим специфікаційним нормам.

4.4 Вивчення фізико-хімічних властивостей дентальної плівки «ДентаГАК»

Плівки «ДентаГАК» оцінювали за такими показниками фізико-хімічних властивостей, як: час розчинення та рН. Важливим фактором у даній розробці є час розчинення плівок, який, враховуючи застосування ГАК як ремінералізуючого агента та метронідазолу та хлоргексидину як антимікробних компонентів, повинен бути достатнім для пролонгованого вивільнення діючих компонентів та підтримки їхньої оптимальної концентрації протягом певного періоду за умов локального застосування. Дослідженнями з розробки складу полімерної основи було підібрано такий склад, який забезпечує час розчинення більше 6 год, що дозволяє застосовувати плівки шляхом аплікації на тканини зуба та ясен протягом нічної пори доби, що є зручним для пацієнтів.

Показник рН для препарату у формі дентальної плівки є важливим для врахування при його розробці, так як рН ротової порожнини є основним показником кислотно-лужної рівноваги, що підтримує гомеостаз порожнини рота. Отже рН плівки повинен бути в межах норми ротової рідини – 5,5 -7,5, що було враховано на етапі розробки складу дентальних плівок.

Таким чином, за цими показниками нами встановлено наступні специфікаційних норми плівок «ДентаГАК»: рН – 5,5 – 7,5, час розчинення – 360 – 390 хв. Результати визначення часу розчинення та рН серій плівок «ДентаГАК», виготовлених за розробленою технологією (безпосередньо після виготовлення), наведені у табл. 4.7 показали, що значення рН плівок «ДентаГАК» лежать у межах від $6,80 \pm 0,03$ до $7,00 \pm 0,01$, що відповідають означеному рН рідини ротової порожнини. Час розчинення для плівок «ДентаГАК» становив від $373,4 \pm 3,2$ хв до $375,1 \pm 2,7$ хв, що забезпечить дію АФІ у ротовій порожнині при аплікації плівки протягом сну пацієнта. Обидва показника відповідають обґрунтованим специфікаційним характеристикам.

Таблиця 4.7

**Показники рН та час розчинення плівок «ДентаГАК» безпосередньо
після виготовлення**

Серія	рН	Час розчинення, хв
на момент виготовлення		
101022	6,85±0,02	375,0 ± 2,8
111022	7,00±0,01	373,4 ± 3,2
121022	6,84±0,05	373,5 ± 1,5
131022	6,90±0,05	374,5 ± 2,4
141022	6,80±0,03	375,1 ± 2,7
171022	7,00±0,01	373,5 ± 1,8

Результати визначення рН та часу розчинення зразків плівок всіх серій через 24 міс зберігання при температурах від +15 °С до +25 °С та від +8 °С до +15 °С наведені у табл. 4.8 та свідчать про відповідність цих показників встановленим специфікаційним нормам.

Таблиця 4.8

**Показники рН та час розчинення плівок «ДентаГАК» при зберіганні
протягом 24 місяців**

Серія	рН	Час розчинення, хв
при температурі від +15 °С до +25 °С		
101022	6,80±0,05	375,5 ± 3,1
111022	6,78±0,05	374,4 ± 2,2
121022	6,82±0,03	375,6 ± 2,5
131022	6,85±0,02	376,2 ± 4,1
141022	6,87±0,03	375,5 ± 3,5
171022	6,85±0,02	375,6 ± 1,5
при температурі від +2 °С до +8 °С		
101022	6,85±0,05	375,8 ± 2,5
111022	7,00±0,04	372,6 ± 3,1
121022	6,77±0,05	375,5 ± 1,5
131022	6,88±0,03	374,3 ± 4,0
141022	6,80±0,02	375,3 ± 1,4
171022	6,88±0,02	375,3 ± 2,0

4.5 Оптимізація методик ідентифікації та кількісного визначення АФІ дентальної плівки «ДентаГАК»

З метою оцінки параметрів якості готової ЛФ нами був проведено аналіз літературних джерел щодо можливих методів фармацевтичного аналізу АФІ, а саме у складі випробуваного ЛЗ у формі дентальної адгезивної плівки з ГАК, хлоргексидином біглюконатом та метронідазолом.

Методики якісного визначення АФІ гідроксиapatиту кальцію у ЛФ. Ідентифікацію ГАК $[\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3]_n$ запропоновано проводити шляхом підтвердження наявності іонів кальцію та фосфату (USP/NF 2024, Tribasic Calcium Phosphate).

Розчин дає реакцію на фосфати (ДФУ 2.0, Т. 1, 2.3.1). Розчиняють 0,1 г у 5 мл 25-відсоткового в/в розчину азотної кислоти R. До 1 мл розчину, зазначеного в монографії, додають 2 мл молібденованадієвого реактиву Р і перемішують; з'являється жовте забарвлення.

Розчин дає реакцію на кальцій (ДФУ 2.0, Т. 1, 2.3.1). Фільтрують перед додаванням розчину фероціаніду калію R. Близько 20 мг або зазначену в монографії кількість випробовуваної субстанції розчиняють у 5 мл оцтової кислоти Р. До одержаного розчину додають 0,5 мл калію фероціаніду розчину Р; розчин залишається прозорим. До розчину додають близько 50 мг амонію хлориду Р; утворюється білий кристалічний осад.

Методики кількісного визначення АФІ ГАК у ЛФ. Згідно з даними літературних джерел для визначення ГАК в лікарських формах застосовуються такі методи: рентгенівська дифракція (XRD) – дозволяє змінювати кристалічну структуру гідроксиapatиту, підтверджуючи його наявність та ступінь кристалічності; інфрачервона спектроскопія (FTIR) – використання для ідентифікації характерних фосфатних та гідроксильних груп у структурі гідроксиapatиту; термогравіметричний аналіз (TGA) – оцінює термічну стабільність та вміст гідроксиapatиту в зразку шляхом вимірювання змін маси при нагріванні; скануюча електронна мікроскопія (SEM) – дозволяє

досліджувати морфологію та розмір частинок гідроксиapatиту в препараті; хімічний аналіз – визначення вмісту кальцію та фосфору в зразку для підтвердження стехіометричного співвідношення елементів у гідроксиapatиті.

Визначення вмісту ГАК запропоновано проводити за фармакопейною методикою EurPh. 10 методом комплексонометрії, що дозволяє оцінити вміст кальцію, якого у препараті повинно бути від 35,0 % до 40,0 %.

Методика. Точну наважку плівки (еквівалентної 0,200 г ГАК) розчиняють у суміші 1 мл соляної кислоти R1 та 5 мл води R, нагрівають на водяній бані протягом 10 хв, перемішують, охолоджують і фільтрують. Додають 25,0 мл 0,1 М едетату натрію та розбавляють до 200 мл водою R. Відрегульовують приблизно до рН 10 за допомогою концентрованого аміаку R. Додають 10 мл буферного розчину хлориду амонію з рН 10,0 R та кілька міліграмів протравного чорного 11 тритурату R. Титрують надлишок едетату натрію 0,1 М розчином сульфату цинку до зміни забарвлення з синього на фіолетове.

1 мл 0,1 М едетату натрію еквівалентний 4,008 мг Са. Вміст ГАК (X) у мг/см², обчислюють за формулою 2.3 (розділ 2).

На рис. 4.2 та у табл. 4.9 наведені результати перевірки методики комплексонометричного кількісного визначення ГАК.

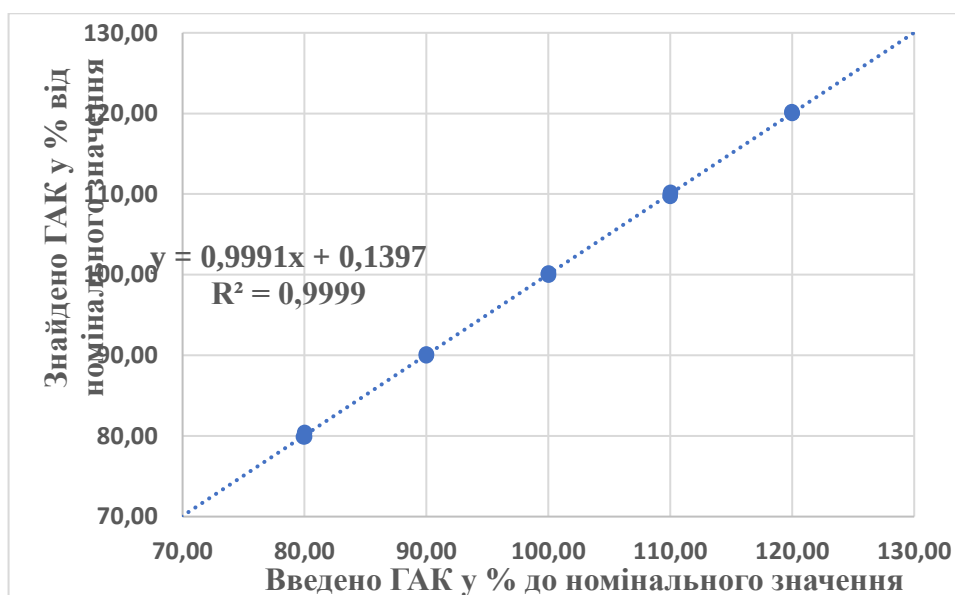


Рис. 4.2 Графік лінійної залежності визначення ГАК методом комплексонометрії

Таблиця 4.9

**Результати перевірки лінійності методики комплексонометричного
кількісного визначення ГАК**

Параметр	Результат	Критерій для допусків 80,0% - 120,0%, n=5
Діапазон застосування (80%-120%)	160–240 мг	-
Регресійне рівняння ($y = bx + a$)	$y = 0,9991x + 0,140$	-
Уклон ($b \pm Sb$)	$0,9991 \pm 0,0034$	-
Перехоплення a	+0,140	1) $\leq 1,7709 \cdot Sa / \sqrt{3} = 1,76$; 2) якщо не виконується $\leq 2,13$
Sa	$\pm 0,341$	-
Стандартна погрішність середнього значення регресійної лінії S_0	0,185	$\leq 1,04$
Індекс кореляції R	0,9999	$\geq 0,9978$
Межа виявлення (LOD)	1,13 мг/мг	
Межа кількісного визначення (LOQ)	3,4 мг/мг	Методика коректна

Результати оцінки параметрів лінійності (рис. 4.2, табл. 4.9) доводять коректність та лінійність результатів аналізу в рамках обраного діапазону.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення параметрів правильності методики. Дослідження проводили методом добавок на 5 модельних розчинах, які готували на основі точних наважок випробуваної ЛФ (еквівалентної 100 мг/г ГАК). Добавку розраховували у діапазоні застосування від 60 % до 140 % від номінальної концентрації ГАК на рівні 60 %, 80 %, 100 %, 120 %, 140 %. Кожний розчин готували тричі (n=3) та проводили визначення. На рис. 4.3 наведено графік комплексонометричного визначення вмісту ГАК у ЛЗ у формі дентальної плівки у варіанті методу добавок, який дозволяє надійно оцінити параметри правильності методики, характеристики збіжності та підтвердити лінійність.

Результати дослідження параметрів правильності та збіжності вмісту ГАК у ЛФ методом спектрофотометрії у варіанті методу добавок наведено у табл. 4.10.

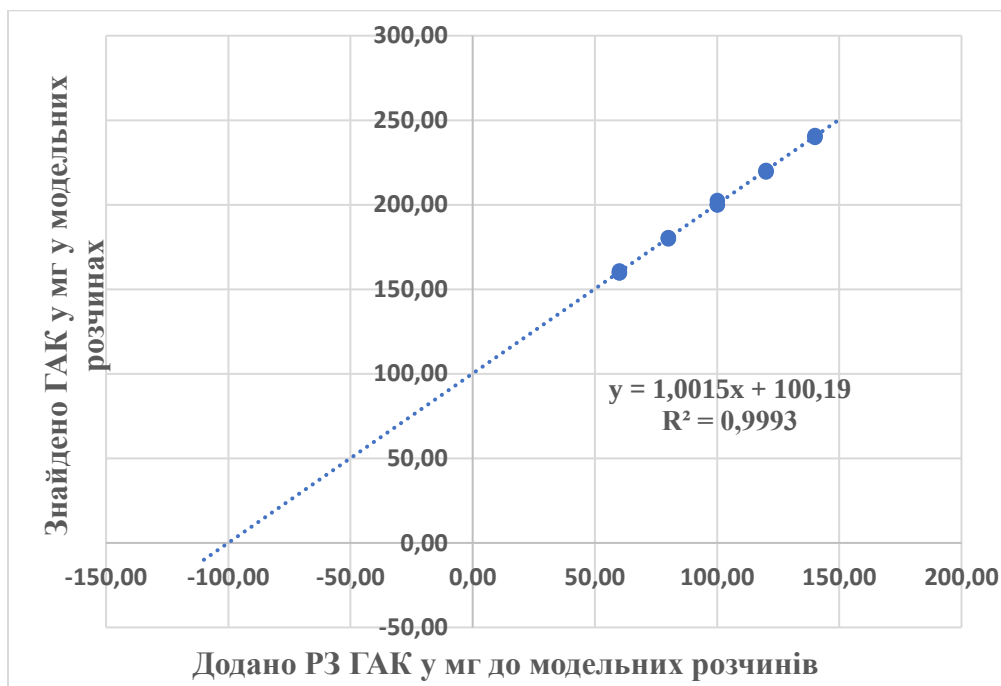


Рис. 4.3 Графік визначення вмісту ГАК у ЛФ методом комплексонометрії у варіанті методом добавок

Таблиця 4.10

Результати дослідження параметрів правильності та збіжності вмісту ГАК у ЛФ методом спектрофотометрії у варіанті методу добавок

додано ГАК, %	додано ГАК, мг	вміст ГАК у наважці, мг	сумарна кількість ГАК, мг	Об'єм 0,1 М ZnSO ₄ , мл	знайдено ГАК, мг	визначений вміст добавки, мг	визначений вміст добавки в %
1	2	3	4	5	6	7	8
60,00	60,00	100,00	160,00	9,75	160,85	60,85	101,41
	60,00	100,00	160,00	9,85	159,79	59,79	99,65
	60,00	100,00	160,00	9,85	159,79	59,79	99,65
80,00	80,00	100,00	180,00	7,87	180,68	80,68	100,85
	80,00	100,00	180,00	7,95	179,83	79,83	99,79
	80,00	100,00	180,00	7,90	180,36	80,36	100,45
100,00	100,00	100,00	200,00	6,05	199,87	99,87	99,87
	100,00	100,00	200,00	6,02	200,19	100,19	100,19
	100,00	100,00	200,00	5,80	202,51	102,51	102,51
120,0	120,00	100,00	220,00	4,10	220,44	120,44	100,37
	120,00	100,00	220,00	4,20	219,39	119,39	99,49
	120,00	100,00	220,00	4,15	219,91	119,91	99,93
140,00	140,00	100,00	240,00	2,20	240,48	140,48	100,34
	140,00	100,00	240,00	2,15	241,01	141,01	100,72
	140,00	100,00	240,00	2,25	239,95	139,95	99,97

Продовження табл. 4.10

1	2	3	4	5	6	7	8
Середнє значення, Z , %							100,35
Відносне стандартне відхилення, S_z , %							0,79
Відносний довірчий інтервал, Δ_z , % = $t(95\%,4) \cdot S_z$							0,79
Критичне значення для збіжності результатів, Δ_{AS} , %							3,20
Систематична похибка, δ , %							0,35
Критерій статистичної невизначеності систематичної похибка, δ , %							1,04
Критерій практичної невизначеності систематичної похибка, δ , %							2,048
Загальний висновок про методику							Коректна

Після обробки результатів дослідження (табл. 4.10) вміст у ЛФ ГАК знаходиться у діапазоні від 3,9824 до 4,0456 мг/см². Невизначеність результатів дорівнює $\Delta\% = 0,79$, що не перевищує критичне значення для відтворюваності результатів $\Delta_{AS}\% = 3,2$. Систематична похибка аналізу $0,35 \leq 1,04$ також не перевищує критерій невизначеності. Результати оцінки параметрів відтворюваності $100,35 \pm 0,79\%$ (99,56 – 101,14%) свідчать про надійність та добру відтворюваність метода.

Методика також була перевірена на 6 серіях лікарського засобу. Результати наведені в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Результати оцінки збіжності методики на різних серіях лікарського засобу (n=3)

Номер серій	Вміст ГАК у ЛФ, мг
101022	4,0207±0,07
111022	4,0423±0,04
121022	3,9855±0,06
131022	4,0140 ±0,05
141022	3,9947±0,05
171022	4,0006±0,07

Отримані показники відповідають установленим критеріям й методики можуть використовуватись для проведення кількісного визначення.

Методики якісного визначення АФІ метронідазолу у ЛФ. Для проведення досліджень та виготовлення випробуваних зразків дентальної плівки використовували субстанцію метронідазолу (Thermo Fisher Scientific, USA),

вміст 99,5 %, що відповідає вимогам монографії ДФУ 2.0, Т.2, с. 452 та РЗ метронідазолу (Sigma-Aldrich, ВЕРХ, вміст 100,0 %).

Хімічна структура 2-Methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol містить ароматичну нітрогрупу, яка після відновлення дає характерну реакцію на первинну ароматичну аміногрупу.

Ідентифікація згідно з монографією Метронідазол ДФУ 2.0, Т.2, с. 452 (реакція D). До наважки півки (близько 10 мг метронідазолу) додають близько 10 мг цинку порошку Р, 1 мл води Р, 0,25 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р, нагрівають на водяній бані протягом 5 хв і охолоджують. Одержаний розчин дає реакцію на первинні ароматичні аміни (ДФУ 2.0, Т. 1, 2.3.1). До розчину додають 0,2 мл натрію нітриту розчину Р і через 1-2 хв додають 1 мл β -нафтолу розчину Р; з'являється інтенсивне оранжеве або червоне забарвлення і, як правило, утворюється осад такого самого кольору.

Ідентифікація згідно з монографією Metronidazole EurPh. 10. До наважки півки (близько 10 мг метронідазолу) додавали 1 мл води, 10 мг цинкового пилю, 2 мл 2 М розчину натрію гідроксиду і нагрівали протягом 5 хв. З'являється червоно-фіолетове забарвлення, яке при додаванні розведеної хлористоводневої кислоти переходило у жовте, а при додаванні розчину натрію гідроксиду – знову у червоно-фіолетове.

Ідентифікацію метронідазолу проводили також методом ТШХ (ДФУ 2.3, 2.2.27).

Випробовуваний розчин. До наважки півки (еквівалентної 0,5 мг метронідазолу), додають 1,0 мл води Р, струшують до одержання однорідної суміші, витримують в ультразвуковій бані протягом 10 хв.

Аліквоту одержаного розчину пропускають крізь хроматографічну колонку. Використовують елюат.

Розчин порівняння. 1,0 мг РЗ метронідазолу розчиняють у 2 мл води Р, отримуючи розчин з концентрацією 0,5 мг/мл метронідазолу.

Колонка: хроматографічна колонка розміром 10 мм х 0,15 м, заповнена шаром іонно-обмінної смоли висотою 10 см, яка обмежена знизу та зверху

тампонами зі скловолокна.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю F254 Р.

Рухома фаза: хлороформ Р — метанол Р— аміаку розчин концентрований Р (6:3:1).

Об'єм проб: 5 мкл.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 3/4 довжини пластинки.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром (рис. 4.4).

Також можна провести ідентифікацію метронідазолу у випробуваному розчині на хроматограмі, одержаній при кількісному визначенні, час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння.

Верхня частина пластинки	
 ФСЗ метронідазол: зона гасіння флуоресценції	 зона флуоресценції метронідазол) гасіння (ФСЗ
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин (дентальна плівка)

Рис. 4.4 Відображення зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину

Методики якісного визначення АФІ хлоргексидину біглюконату у ЛФ. Хлоргексидину глюконат, являє собою водний розчин хлоргексидину

глюконату, хімічно 2,4,11,13-тетраазатетрадекандиімідамід, N, N "-біс(4-хлорфеніл)-3,12-диіміно-, ді- d -глюконат. Сама молекула є катіонним бісгуанідом, що складається з двох 4-хлорфенільних кілець і двох бігуанідних груп, з'єднаних центральним гексаметиленовим ланцюгом.

Для дослідження використовували робочі зразки 20 % розчину хлоргексидину глюконату. Діюча речовина хлоргексидину глюконату 20% розчину (Sigma-Aldrich, Steinheim, Німеччина).

Ідентифікацію хлоргексидину біглюконату у ЛФ за рекомендаціями монографії Chlorhexidini digluconatis solutio EurPh. 10 (с. 2176,) проводили методом ТШХ (реакція В) (ДФУ 2.2, 2.2.27) та реакцією D з бромною водою.

Методика. Випробуваний розчин. Розведіть 10,0 мл досліджуваного препарату до 50 мл водою R.

Розчин порівняння. Розчиніть 25 мг кальцію глюконату CRS в 1 мл води R.

Пластина: ТШХ силікагель R.

Рухома фаза: концентрований аміак R, етилацетат R, вода R, етанол (96%) R (10:10:30:50 V/V/V/V).

Нанесення: 5 мкл.

Проявлення: понад 1/2 пластини.

Сушіння: при 100 °C протягом 20 хв і дати охолонути.

Виявлення: обприскати розчином, що містить 25 г/л молібдату амонію R і 10 г/л сульфату церію R в розведеній сірчаній кислоті R, і нагріти при 110 °C протягом 10 хв.

Результати: основна пляма на хроматограмі, отримана з досліджуваним розчином, подібна за положенням, кольором і розміром до основної плями на хроматограмі, отриманої з розчином порівняння.

Ідентифікація за допомогою хімічної реакції з бромною водою. До 0,05 мл додають 5 мл 10 г/л розчину цетриміду R, 1 мл міцного розчину натрію гідроксиду R та 1 мл бромної води R; утворюється темно-червоне забарвлення.

Методики кількісного визначення АФІ метронідазолу та хлоргексидину біглюконату. Поєднання цих двох компонентів у різноманітних

ЛФ є досить розповсюдженим. Європейська фармакопея та Державна фармакопея України містять офіційні методики аналізу хлоргексидину та метронідазолу. З метою контролю якості субстанції цих речовин ДФУ 2.0 та EurPh. 10 пропонують метод неводного ацидиметричного титрування з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності. Однак, в нашому випадку цей метод неприйнятний, що обумовлено як дозуванням субстанцій так й їх поєднанням в одній ЛФ. Найбільш застосовуваними методами кількісного визначення цих інгредієнтів у ЛФ є УФ-спектрофотометрія [185] та рідинна хроматографія з УФ-детектуванням [186]. Наявність ароматичних кілець у структурі хлоргексидину обумовлює поглинання УФ-випромінювання у діапазоні 250-260 нм, а наявність нітрогрупи та гетероциклічного кільця у молекулі метронідазолу проявляється максимумом поглинання близько 320 нм. Суміш цих речовин буде обумовлювати сумарний спектр поглинання рис. 4.5.

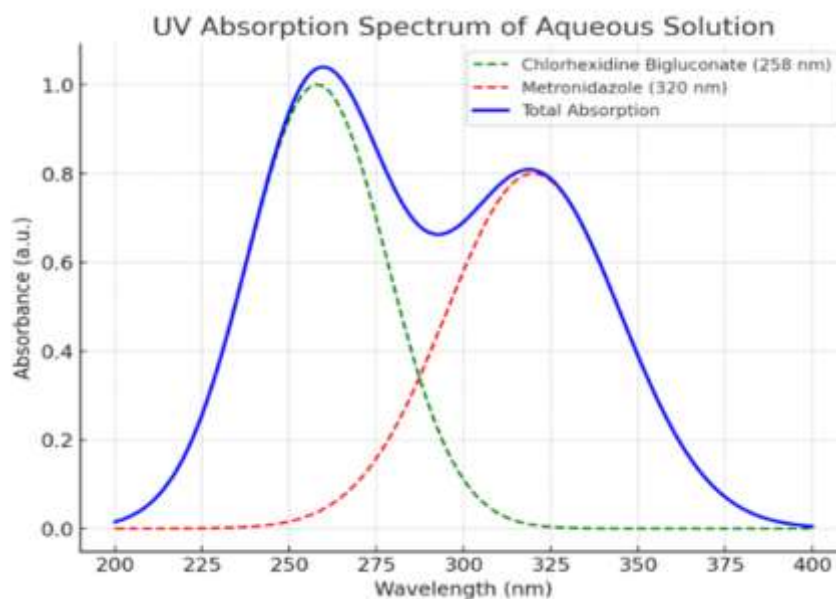


Рис. 4.5 Сумарний спектр поглинання метронідазолу та хлоргексидину

Відомо, що на поглинання речовин значно впливають такі фактори як розчинник, рН розчину, температура, присутність інших речовин, які можуть сприяти іонізації випробуваних речовин. Враховуючи, що ці фактори можуть впливати на точність результатів аналізу для проведення кількісного визначення

ми обрали метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з УФ-детектуванням. ВЕРХ – більш точний, тому ми використовуємо його при визначенні кількості АФІ у ЛФ, а надійність методу спектрофотометрії буде достатньою для визначення однорідності вмісту. ВЕРХ пропонується різними фармакопеями (ДФУ 2.0, EurPh. 10, Японська XVII та USP 29) для визначення чистоти субстанцій метронідазолу та хлоргексидину.

ВЕРХ широко використовується для визначення метронідазолу, хлоргексидину та його солей в різноманітних композиціях, а також на різних рівнях у стоматологічних кремах і пов'язаних матеріалах для порожнини рота. В наукових публікаціях знайдено низку повідомлень про визначення хлоргексидину рідинною хроматографією з використанням ВЕРХ з оберненою фазою іонних пар [187, 188]. Опубліковані методи ВЕРХ для визначення хлоргексидину в мазі або в суспензії [189]. Хлоргексидин визначали разом з іншими антимікробними агентами, що використовуються в косметичці, за допомогою іонної взаємодії RP-HPLC [190]. Інші методи, описані в літературі, використовували LC-ESI-MS для визначення хлоргексидину [191, 192].

Основний метод ВЕРХ для визначення хлоргексидину та продукту його розпаду р-хлораніліну описано в USP 29. Більшість методів рідинної хроматографії, що опрацьовували дослідники для визначення цих компонентів в одній ЛФ застосовували при оцінці вмісту хлоргексидину біглюконату в якості референтної речовини хлоргексидину діацетат та різноманітний склад рухомої фази, який би ліпше дозволяв розділити компоненти суміші та відокремити їх, щоб далі визначити за допомогою підхожих детекторів. Тому, випробовували суміші ацетонітрилу з фосфатним буфером (в діапазоні рН від 2,5 до 6,0) або з фосфорною кислотою в різних об'ємних співвідношеннях. Нижчі значення рН дали кращі результати. Досліджено вплив підвищеної (водяна баня 40 – 80 °C) або зниженої температури (–20 °C) та оптимального часу обробки ультразвуком і центрифугування (10 – 30 хв). Фосфорна кислота (сильна неорганічна кислота) підходила для аналізу у вигляді 1% розчину. Таким чином, було обрано суміш ацетонітрилу та фосфорної кислоти 1% 35:65 (об./об.) як екстракційне

середовище.

Для вибору хвилі детектування ми також взяли за основу цей метод, та в подальшому опрацьовували та оптимізували його до наших задач. Для аналізу тестували ізократичну елюцію та рухому фазу, що складається з ацетонітрилу та фосфорної кислоти (H_3PO_4 0,1 %) (35:65 об/об). Ізократичний режим сприятливий для практичного рутинного аналізу у звичайній лабораторії контролю якості. З точки зору тестування на стабільність, цей підхід забезпечив більш відтворювані результати та забрав менше часу, оскільки не потребує повторного врівноваження порівняно з використанням градієнтного елюювання. Цей підхід може дати більш відтворювані результати та, крім того, займає менше часу, оскільки не потрібно повторне врівноваження системи ВЕРХ порівняно з використанням більш складного градієнтного елюювання. Після УФ-сканування було виявлено, що метронідазол і хлоргексидину біглюконат мають вищий відгук при довжині хвилі 283 нм. Тому 283 ± 2 нм було обрано як довжину хвилі детектування цього методу (рис. 4.6).

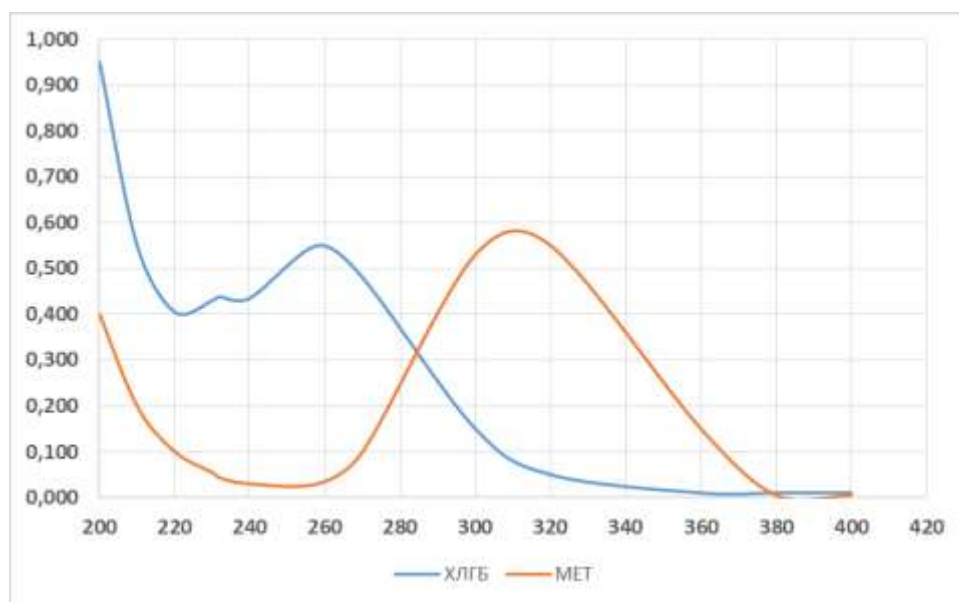


Рис.4.6 УФ-спектри хлоргексидину біглюконату 5мг/мл та метронідазолу 5 мг/мл.

Методика визначення кількісного вмісту метронідазолу та хлоргексидину біглюконату у лікарській формі. Дослідження проводилися згідно з вимогами

ДФУ 2.5 статті 2.2.29 «Рідинна хроматографія». Для проведення аналізу було використано прилад Shimadzu Nexera-X2 (фірма «Шімадзу», Японія), який складався з таких частин: насоси з он-лайн дегазатором LC-30 AD; автосамплер – SIL 30AC; термостат – CTO 20AC; детектор UV/Vis. Колонка Zorbax SB-C18 розміром 150 × 4,6 мм із розміром частинок 5 мкм. Також частина досліджень була проведена на хроматографі ВЕРХ система: Agilent 1100 Series (Agilent SUA) з детектором UV/Vis.

Матеріали. Для дослідження використовували РЗ метронідазолу (Sigma-Aldrich), РЗ 20% розчину хлоргексидину глюконату (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany, 19,7%). Діюча речовина метронідазолу (Thermo Fisher Scientific, USA), хлоргексидину глюконату 20% розчину (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany). Ацетонітрил Chromasolv для градієнтної якості ВЕРХ. Фосфорна кислота 85 % р.о. (Merck, Дармштадт, Німеччина). Вода класу HPLC підготовлена Milli-Q зворотним осмосом Millipore (Бедфорд, Массачусетс, США).

Випробовуваний розчин. До точної наважки плівки, еквівалентної 0,75 мг метронідазолу та хлоргексидину біглюконату, додають 5 мл рухомої фази, струшують на механічному приладі протягом 20 хв і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 10,0 мл. Центрифугують аліквоту одержаного розчину і використовують прозору надосадову рідину.

Розчин порівняння А. 1,5 мг РЗ метронідазолу розчиняють у 20 мл рухомій фазі, отримуючи розчин з концентрацією 0,075 мг/мл метронідазолу.

Розчин порівняння В. 1,5 мг РЗ хлоргексидину ацетату розчиняють у 20 мл рухомій фазі, отримуючи розчин з концентрацією 0,075 мг/мл хлоргексидину ацетату.

Колонка:

- *розмір:* 150 x 4.6 мм;

- *нерухома фаза:* силікагель для хроматографії, октилсилільний Р (5 мкм).

Рухома фаза: ацетонітрил : Н₃РО₄ 0,1% (35:65 об/об);

Швидкість рухомої фази: 1.2 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 283 нм.

Інжекції: 20 мкл.

Спочатку було проведено визначення параметрів придатності хроматографічної системи на основі розчину порівняння відповідно до вимог статті 2.2.46 «Методи хроматографічного розділення». Коефіцієнт симетрії піку метронідазолу дорівнює 1,1, що не перевищує 2,0. Ефективність хроматографічної колонки $N = 10545$, збіжність отриманих результатів відповідає вимогам статті 2.2.46.

При дослідженні валідаційних параметрів 20 мкл випробуваного розчину та розчину порівняння поперемінно хроматографували на рідинному хроматографі з УФ-ним детектором, отримуючи не менше 3 хроматограм для кожного з розчинів.

Вміст метронідазолу в ЛЗ розраховували, виходячи із заявленого вмісту $C_6H_9N_3O_3$ у РЗ метронідазолу Sigma-Aldrich. Вміст метронідазолу $C_6H_9N_3O_3$ (X) у mg/cm^2 обчислюють за формулою 2.4, хлоргексидину біглюконату $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}O_7$ (X) у mg/cm^2 – за формулою 2.5 (розділ 2).

Вивчення лінійної залежності площини піка від концентрації проводили на 5 модельних розчинах у межах концентрацій від 80 до 120 % від номінальної концентрації з кроком 10 %. Результати досліджень наведені в табл. 4.10 і схематично представлені на рис. 4.7. Вимірювання кожного розчину проводили тричі. Для розрахунків було використано середні значення площі піка основної речовини для кожного з розчинів. Спочатку обраний метод було опрацьовано для субстанції та визначено валідаційні параметри.

Графіки лінійності було побудовано в «нормалізованих» координатах рис. 4.8 та 4.9, що дозволяє сформулювати єдині критерії, які пов'язані тільки з допусками вмісту, але не залежать від специфіки конкретних речовин.

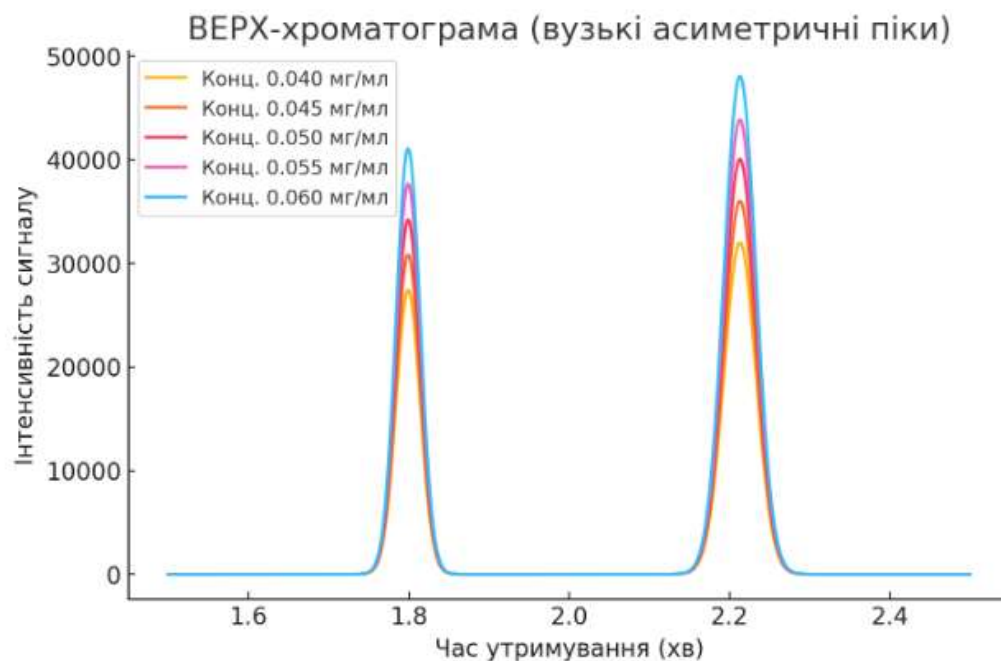


Рис. 4.7 Схема ВЕРХ хроматограми МЕТ ($1,799 \pm 0,03$ хв), ХБГБ ($2,213 \pm 0,04$ хв)

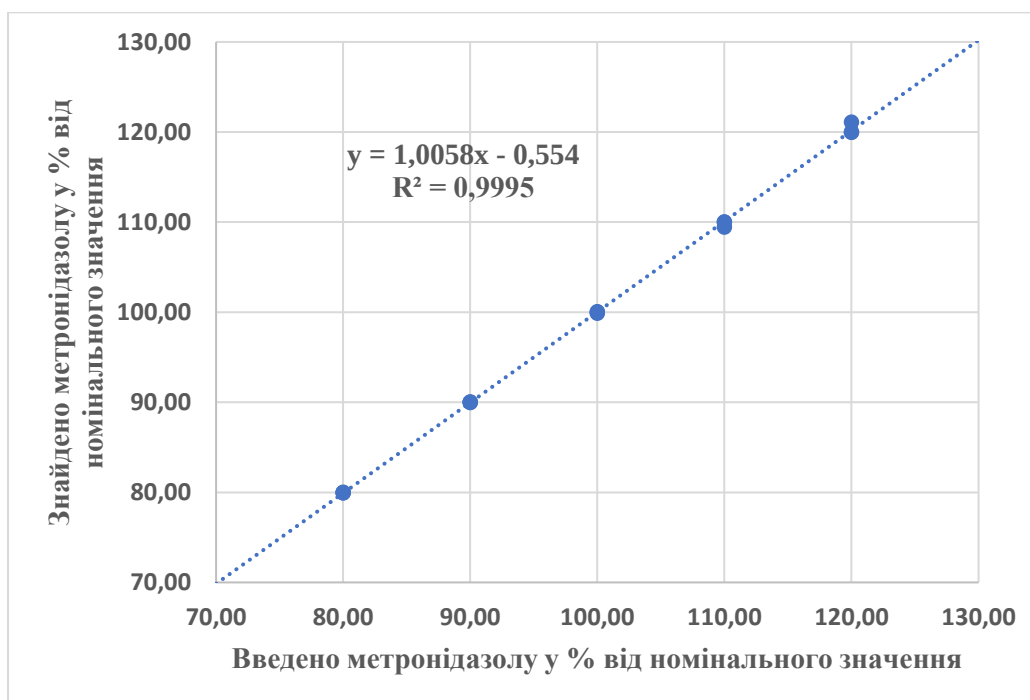


Рис. 4.8 Графік лінійної залежності визначення метронідазолу методом ВЕРХ

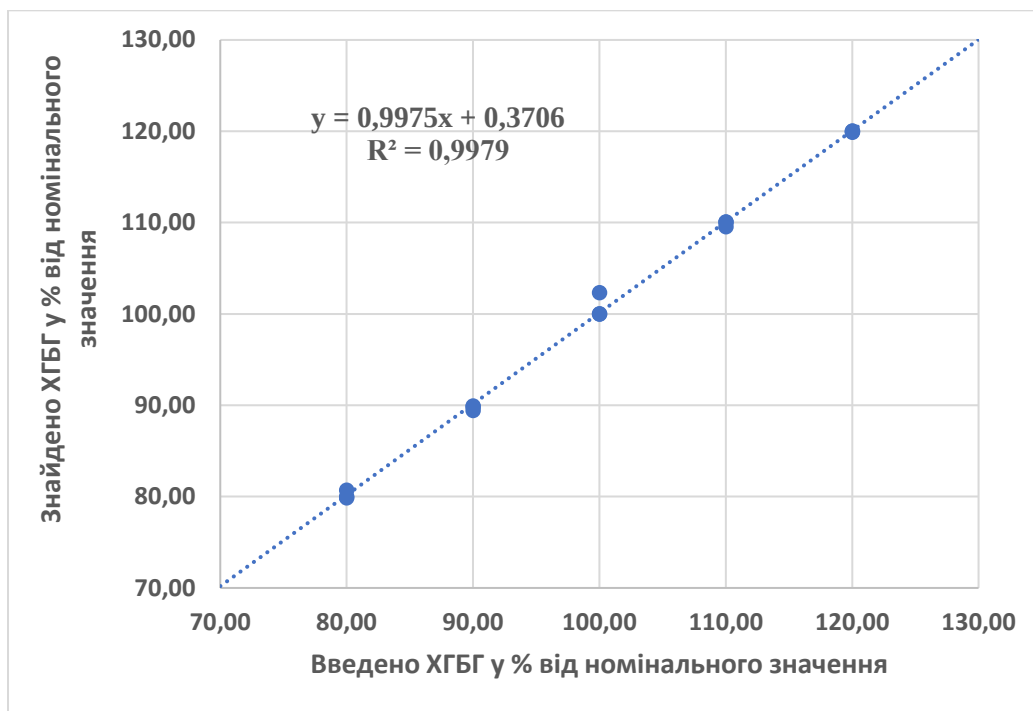


Рис. 4.9 Графік лінійної залежності визначення хлоргексидину біглюконату методом ВЕРХ

Дані результатів перевірки лінійності ВЕРХ методики наведені у табл. 4.12 та 4.13.

Таблиця 4.12

Результати перевірки лінійності ВЕРХ методики кількісного визначення метронідазолу

Параметр	Результат	Критерій для допусків 80,0% - 120,0%, n=5
Діапазон застосування (80%-120%)	40–60 мкг/см ²	-
Регресійне рівняння ($y = bx + a$)	$y = 1,0058x - 0,554$	-
Уклон ($b \pm Sb$)	$1,0058 \pm 0,0061$	-
Перехоплення a	-0,554	1) $\leq 1,7709 \cdot Sa / \sqrt{3} = 1,76$; 2) якщо не виконується $\leq 2,13$
Sa	$\pm 0,6188$	-
Стандартна погрішність середнього значення регресійної лінії S_0	0,3356	$\leq 1,04$
Індекс кореляції R	0,9998	$\geq 0,9978$
Межа виявлення (LOD)	1,8 мкг/мг	
Межа кількісного визначення (LOQ)	5,5 мкг/мг	

Таблиця 4.13

Результати перевірки лінійності ВЕРХ методики кількісного визначення хлоргексидину біглюконату

Параметр	Результат	Критерій для допусків 80,0% - 120,0%, n=5
Діапазон застосування (80%-120%)	40–60 мкг/см ²	-
Регресійне рівняння ($y = bx + a$)	$y = 0,9975x + 0,3706$	-
Уклон ($b \pm Sb$)	$0,9975 \pm 0,0128$	-
Перехоплення a	0,3706	1) $\leq 1,7709 \cdot Sa / \sqrt{3} = 1,76$; 2) якщо не виконується $\leq 2,13$
Sa	$\pm 1,2897$	-
Стандартна погрішність середнього значення регресійної лінії S_0	0,6994	$\leq 1,04$
Індекс кореляції R	0,9998	$\geq 0,9978$
Межа виявлення (LOD)	4,2 мкг/мг	
Межа кількісного визначення (LOQ)	12,9 мкг/мг	

Результати оцінки параметрів лінійності доводять коректність та лінійність результатів аналізу в рамках обраного діапазону.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення параметрів правильності методики. Дослідження проводили методом добавок на 5 модельних розчинах, які готували на основі розчину випробуваної ЛФ (еквівалентної 0,075 мг/мл метронідазолу та 0,075 мг/мл хлоргексидину біглюконату), розчину РЗ метронідазолу концентрації 0,05 мг/мл та розчину РЗ хлоргексидину біглюконату 0,05 мг/мл. Добавку розраховували у діапазоні застосування від 80 % до 120 % від номінальної концентрації розчину РЗ, який дозували за допомогою об'єму інжекції на рівні 80%, 90%, 100%, 110%, 120%. Кожний розчин готували тричі (n=3) та проводили визначення. На рис. 4.10 та 4.11 наведено графік визначення вмісту метронідазолу та хлоргексидину біглюконату у ЛФ ВЕРХ методом добавок, який дозволяє надійно оцінити параметри правильності методики, характеристики збіжності та підтвердити лінійність.

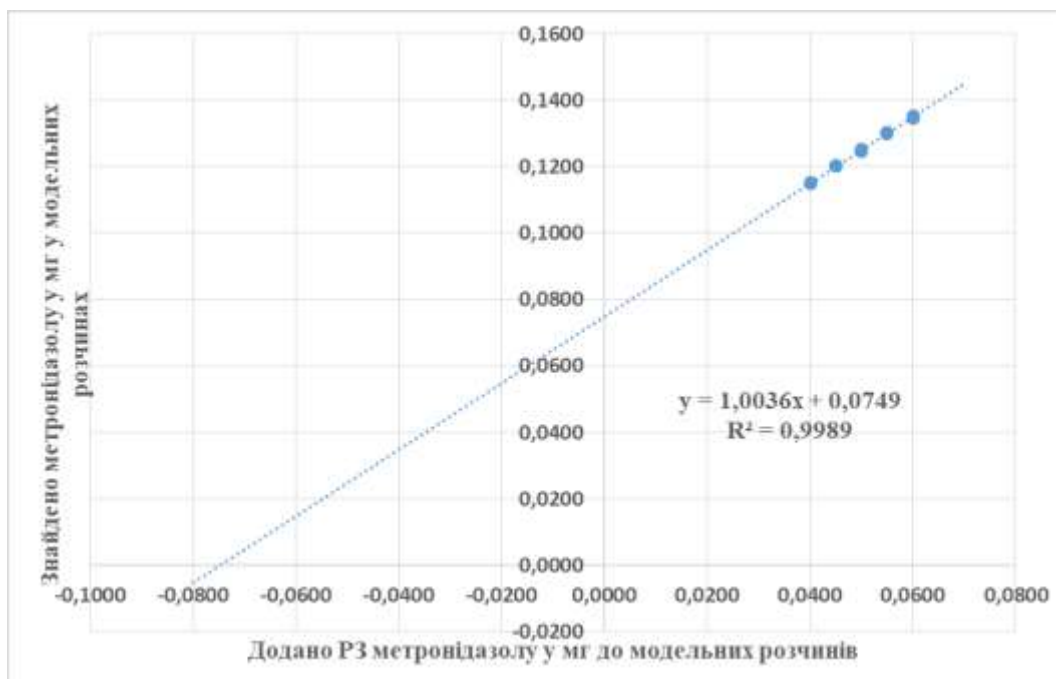


Рис. 4.10 Графік визначення вмісту метронідазолу у плівках методом рідинної хроматографії у варіанті методом добавок

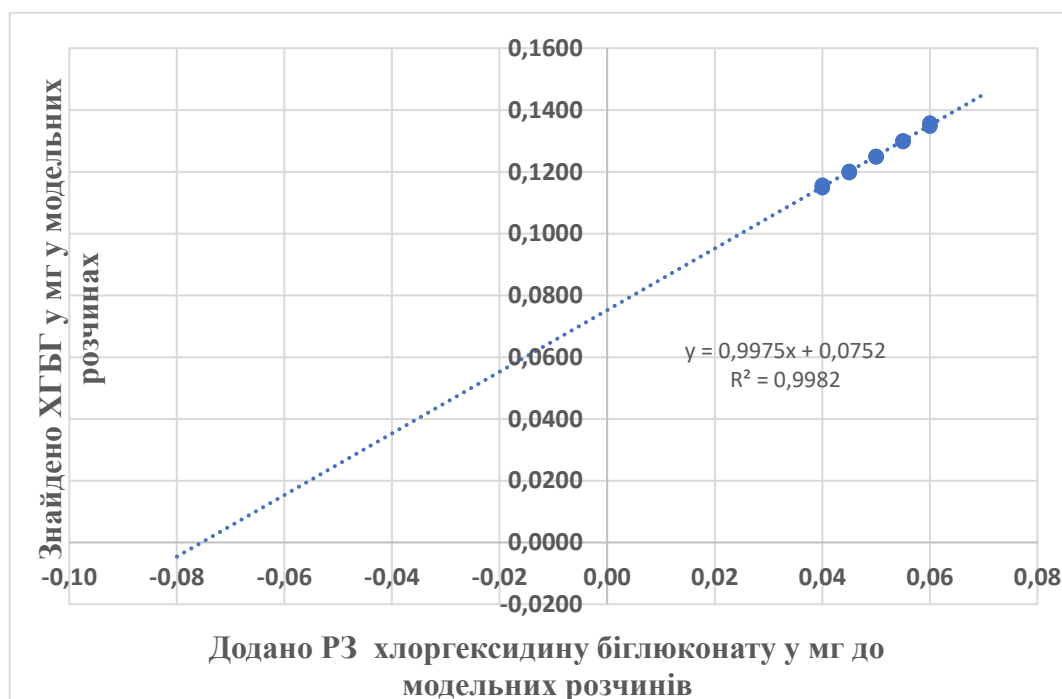


Рис. 4.11 Графік визначення вмісту хлоргексидину біглюконату у плівках методом рідинної хроматографії у варіанті методом добавок

Після обробки результатів дослідження (табл. 4.14 та 4.15) вміст у ЛФ метронідазолу знаходиться у діапазоні від 0,0498 до 0,0504 мг/см²,

Таблиця 4.15

**Результати дослідження параметрів правильності та збіжності вмісту
хлоргексидину біглюконату у ЛФ методом ВЕРХ у варіанті методу добавок**

додано РЗ ХГБГ, %	додано РЗ ХГБГ, мг	вміст ХГБГ у наважці, мг	сумарна кількість ХГБГ, мг	площа піку	знайдено ХГБГ, мг	визначений вміст добавки, мг	визначений вміст добавки в %
80,00	0,0400	0,0750	0,1150	92752	0,1157	0,0407	101,87
	0,0400	0,0750	0,1150	92252	0,1151	0,0401	100,31
	0,0400	0,0750	0,1150	92102	0,1149	0,0399	99,84
90,00	0,0450	0,0750	0,1200	96209	0,1201	0,0451	100,14
	0,0450	0,0750	0,1200	96299	0,1202	0,0452	100,39
	0,0450	0,0750	0,1200	95959	0,1198	0,0448	99,44
100,00	0,0500	0,0750	0,1250	100065	0,1249	0,0499	99,75
	0,0500	0,0750	0,1250	100172	0,1250	0,0500	100,02
	0,0500	0,0750	0,1250	100108	0,1249	0,0499	99,86
110,0	0,0550	0,0750	0,1300	104177	0,1300	0,0550	100,01
	0,0550	0,0750	0,1300	103982	0,1298	0,0548	99,57
	0,0550	0,0750	0,1300	104225	0,1301	0,0551	100,12
120,00	0,0600	0,0750	0,1350	108808	0,1358	0,0608	101,31
	0,0600	0,0750	0,1350	108299	0,1351	0,0601	100,25
	0,0600	0,0750	0,1350	107988	0,1348	0,0598	99,60
Середнє значення, Z, %							100,16
Відносне стандартне відхилення, S _Z , %							0,65
Відносний довірчий інтервал, Δ _Z , % = t(95%,4)·S _Z							0,86
Критичне значення для збіжності результатів, Δ _{AS} , %							3,20
Систематична похибка, δ, %							0,16
Критерій статистичної невизначеності систематичної похибка, δ, %							1,04
Критерій практичної невизначеності систематичної похибка, δ, %							2,048
Загальний висновок про методику							Коректна

Невизначеність результатів дорівнює $\Delta\% = 0,63$ (метронідазол) та $\Delta\% = 0,86$ (хлоргексидину біглюконат), що не перевищує критичне значення для відтворюваності результатів $\Delta_{AS}\% = 3,2$. Систематична похибка аналізу $0,18 \leq$

1,04 та $0,16 \leq 1,04$ також не перевищує критерій невизначеності. Результати оцінки параметрів відтворюваності для метронідазолу $100,18 \pm 0,63 \%$ (99,55 – 100,81 %) та для хлоргексидину біглюконату $100,16 \pm 0,86 \%$ (99,30 – 101,02 %) свідчать про надійність та добру відтворюваність метода.

Методика також була перевірена на 6 серіях ЛЗ. Результати наведені в табл. 4.16.

Таблиця 4.16

Результати оцінки збіжності методики на різних серіях лікарського засобу (n=3)

Номер серій	Вміст метронідазолу у ЛФ, мг	Вміст хлоргексидину біглюконату у ЛФ, мг
101022	$0,0501 \pm 0,05$	$0,0499 \pm 0,06$
111022	$0,0503 \pm 0,04$	$0,0501 \pm 0,05$
121022	$0,0499 \pm 0,06$	$0,0503 \pm 0,06$
131022	$0,0502 \pm 0,03$	$0,0498 \pm 0,04$
141022	$0,0498 \pm 0,05$	$0,0504 \pm 0,05$
171022	$0,0499 \pm 0,04$	$0,0497 \pm 0,06$

Отримані показники відповідають установленим критеріям й методики можуть використовуватись для проведення кількісного визначення.

Середнє відновлення становило 100,18% і 100,16%, а RSD 0,63% і 0,86%, для метронідазолу та хлоргексидину біглюконату відповідно. Метод простий і специфічний, а результат більш точний і надійний, який підходить для одночасного визначення двох компонентів у складних препаратах.

4.6 Вивчення біофармацевтичних властивостей дентальної плівки «ДентаГАК»

На етапі вивчення властивостей розроблених плівок досліджували осмотичну активність та вивільнення АФІ з плівок. Завдяки осмотичній активності відбувається зневоднення клітин мікроорганізмів, що є позитивним ефектом для препарату з антимікробними компонентами, так як це потенційно

призводить до посилення його антимікробної дії. Але також слід враховувати місце застосування ЛЗ, а саме можливість осмотичного шоку клітин слизових оболонок через однонаправленість осмотичних процесів у випадку високої осмотичної активності ЛЗ. У роботі орієнтувались на наступні показники осмотичної активності стоматологічних препаратів: мала – до 83 %, середня – до 193 %, виражена – від 240 %, висока – від 300-400 % [171]. Осмотичну активність плівок вивчали при температурі 37 °С методом діалізу через напівпроникну мембрану, наведеним у розділі 2. Результати дослідження наведені на рис. 4.12.

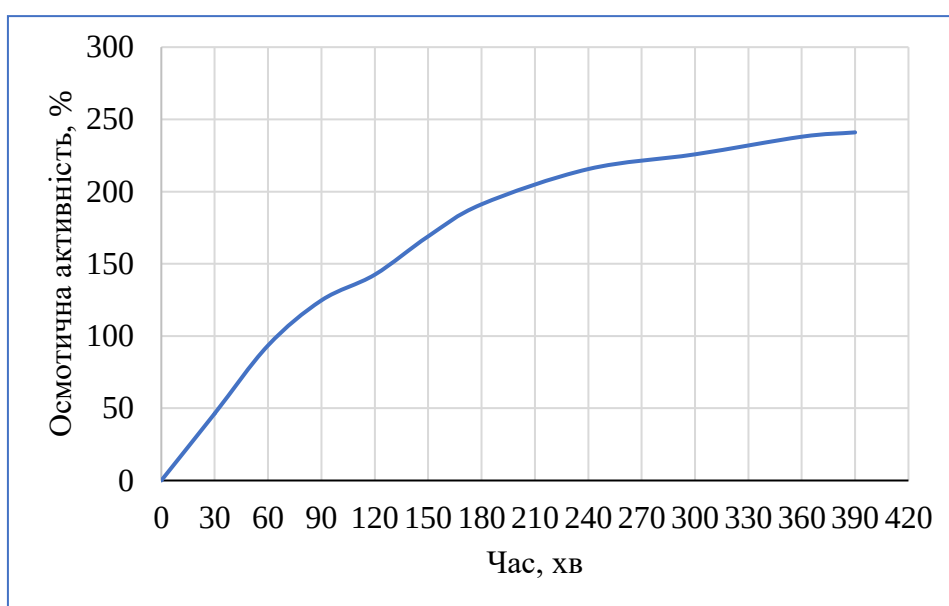


Рис. 4.12 Осмотичні властивості плівок «ДентаГАН»

Результати вивчення осмотичної активності розроблених плівок (рис. 4.12) показали, що протягом перших трьох годин спостерігається виражений ріст показника – через 1 год досягає $93,5 \pm 2,1$ %, через 2 год – $142,5 \pm 1,9$ %, на третю годину – $169,0 \pm 1,2$ %, при подальшому частковому розчиненні спостерігалось сповільнення росту осмотичної, досягаючи на шосту годину $238 \pm 2,5$ %. Таким чином, аналіз результатів показав, що плівки «ДентаГАН» відносяться до стоматологічних ЛЗ із вираженою осмотичною активністю на рівні 240 %.

Дослідження вивільнення АФІ з плівок «ДентаГАН» проводили *in vitro* діалізом через напівпроникну мембрану за методикою, наведеною в розділі 2.

Графіки вивільнення ГАК, метронідазолу, хлоргексидину з розроблених плівок наведено на рис. 4.13.

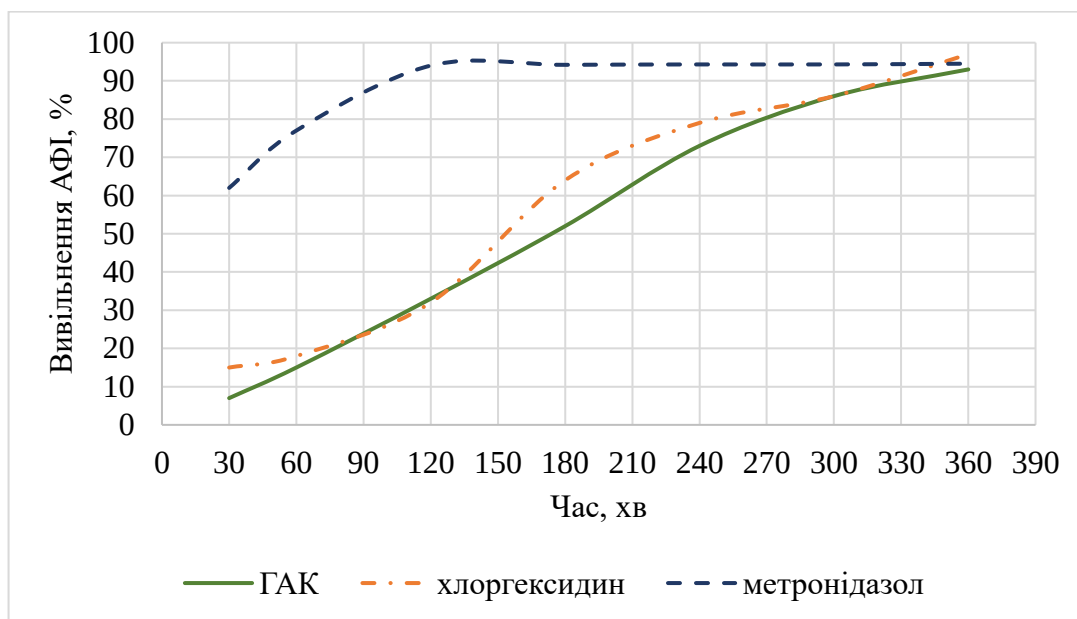


Рис. 4.13 Вивільнення АФІ з плівок «ДентаГАК»

За проведеними дослідженнями (рис. 4.13) бачимо, що протягом першої години вивільняється $15 \pm 0,7$ % ГАК, через 2 год - $33 \pm 0,5$ %, 3 год – $52 \pm 1,1$ %, 4 год – $73 \pm 0,9$ %, 5 год – $86 \pm 1,2$ %, 6 год – $93 \pm 1,2$ %. Подібну динаміку вивільнення із плівки має хлоргексидин: відсоток вивільнення збільшується з $18 \pm 0,9$ % на першу годину спостереження до $97 \pm 1,4$ % на шосту годину. Вивільнення метронідазолу йде інтенсивніше: на першу годину вивільняється $77 \pm 1,5$ %, вже на другу годину спостерігається практичне повне вивільнення $94 \pm 1,2$ %. Аналіз отриманих результатів показує, що ГАК вивільняється з плівки рівномірно, що буде забезпечувати постійну дію частинок ГАК як ремінералізуючого агента протягом часу застосування, швидке вивільнення метронідазолу забезпечуватиме ефективну антимікробну дію, яку будуть підтримувати антисептична речовина хлоргексидин та ГАК, який також володіє каріосогенною дією.

4.7 Дослідження стабільності дентальних плівок «ДентаГАК»

Дослідження стабільності розроблених плівок проводилось за показниками якості, що включені до проєкту МКЯ, протягом пропонованого терміну зберігання. Певні показники якості та їх норми були встановлені та дослідженні вище на підставі вивчення структурно-механічних (товщина, міцність на розрив, міцність на розтягування), адгезійних (адгезивність), фізико-хімічних (рН, час розчинення) властивостей, результати вивчення мікробіологічної стабільності [193] наведено у розділі 5. Отриманні норми включені до специфікації плівок під умовною назвою «ДентаГАК» (табл. 4.17). Також до специфікації внесені наступні показники якості: зовнішній вигляд, середня маса, ідентифікація та кількісне вміст АФІ в одиниці дозованого засобу, термін придатності.

Результати дослідження показників якості розробленого ЛЗ згідно зі специфікацією протягом 24 міс. при двох температурних режимах (від +15 °С до +25 °С та від +2 °С до +8 °С) наведені у табл. 4.18.

Періодичне оцінювання усіх показників якості плівок «ДентаГАК» (табл. 4.18) показало відповідність усіх показників якості встановленим допустимим межам протягом 2 років зберігання при обох температурних режимах. Таким чином розроблений ЛЗ є стабільним протягом цього терміну, зважаючи на це, встановлений термін придатності плівок «ДентаГАК» - протягом 2 років за температури від +2°С до +25 °С.

Таблиця 4.17

Специфікація дентальних плівок під умовною назвою «ДентаГАК»

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Зовнішній вигляд	Пластинки білого кольору розміром 10x10 мм, однорідні за консистенцією, легкого специфічного смаку, без запаху	За п. 1 МКЯ, візуальний, механічне вимірювання
Ідентифікація - Гідроксиапатиту кальцію	Розчин плівки за результатом реакцій має підтверджувати наявність іонів кальцію та фосфатів: має забарвлюватись у жовтий колір із молібденованадієвим реактивом Р та утворювати білий кристалічний осад при додаванні амонію хлориду Р.	За п. 2.1 МКЯ, USP/NF 2024 (Tribasic Calcium Phosphate), ДФУ 2.0, Т.1, 2.3.1
- Метронідазолу	Розчин плівки за результатом реакцій має підтверджувати наявність первинної ароматичної групи: має забарвлюватись і утворювати осад оранжевого або червоного забарвлення. ТШХ, пластинка із шаром силікагелю F254 Р; рухома фаза: хлороформ Р - метанол Р - аміаку розчин концентрований Р (6:3:1); виявлення: в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром. ВЕРХ при кількісному визначенні. Час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння.	За п. 2.2 МКЯ, ДФУ 2.2, Т. 2, с. 452 (Метронідазол), ТШХ, ДФУ 2.2, 2.2.27, ВЕРХ, ДФУ 2.5, 2.2.29
- Хлоргексидину біглюконату	ТШХ, пластинка із шаром силікагелю F254 Р; рухома фаза: концентрований аміак R, етилацетат R, вода R, етанол (96%) R (10:10:30:50 V/V/V/V).; виявлення: обприскати розчином, що містить 25 г/л молібдату амонію R і 10 г/л сульфату церію R в розведеній сірчаній кислоті R, і нагріти при 110 °C протягом 10 хв. На хроматограмі основна пляма, отримана з досліджуваним розчином, подібна за положенням, кольором і розміром до основної плями на хроматограмі, отриманої з розчином порівняння.	За п. 2.3. МКЯ, EurPh. 10, p. 2176 (Chlorhexidini digluconatis solutio) ТШХ, ДФУ 2.2, 2.2.27

Продовження табл. 4.17

1	2	3
	Розчин плівки за результатом реакції з бромною водою має забарвлюватись у темно-червоний колір.	
Товщина, мкм	220 ± 10	За п. 3 МКЯ, механічне вимірювання
Середня маса, мг	40,0 ± 2,0	За п. 4 МКЯ, гравіметричний
Розчинення, хв	360 – 390	За п. 5 МКЯ, ДФУ 2.0, Т. 1, 2.9.3
pH	5,5 – 7,5	За п. 6 МКЯ, потенціометричний, ДФУ 2.2, 2.2.3
Міцність на розрив, Н	16,150 – 17,100	За п. 7.1 МКЯ, текстурний аналіз
Міцність на розтягування, Н/мм	1,750 – 1,850	За п. 7.2 МКЯ, текстурний аналіз
Адгезивність, Н	4,45 – 4,70	За п. 7.3 МКЯ, текстурний аналіз
Кількісний вміст АФІ в одиниці дозованого препарату (1 см ²) - Гідроксиапатиту кальцію, мг	3,6 – 4,4	За п. 8.1. МКЯ, комплексонометрія, EurPh. 10
- Метронідазолу, мг	0,045 – 0,055	За п. 8.2. МКЯ, ВЕРХ, ДФУ 2.5, 2.2.29
- Хлоргексидину біглюконату, мг	0,045 – 0,055	За п. 8.3 МКЯ, ВЕРХ, ДФУ 2.5, 2.2.29
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10 ² КУО/г. Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) – 10 ¹ КУО/г. Не допускається наявність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г. Не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г.	За п. 9 МКЯ, ДФУ 2.6, 2.6.12, 2.6.13
Термін придатності	2 роки	

Таблиця 4.18

Результати вивчення стабільності плівки «ДентаГАК» у процесі зберігання у пергаментному папері протягом 2 років

Показник за проєктом МКЯ	Термін зберігання, міс					
	Початок	3	6	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7
За температури від +2 °С до +8 °С						
Зовнішній вигляд	Пластинки білого кольору розміром 10x10 мм, однорідні за консистенцією, легкого специфічного смаку, без запаху					
Ідентифікація - Гідроксиапатиту кальцію	За результатами реакцій на наявність іонів кальцію розчин плівки утворює білий кристалічний осад при додаванні амонію хлориду Р, на наявність фосфатів - забарвлюється у жовтий колір із молібденованадієвим реактивом Р.					
- Метронідазолу	За результатом реакції на наявність первинної ароматичної групи розчин плівки забарвлюється і утворює осад оранжевого або червоного забарвлення. На хроматограмі випробовуваного розчину виявляється основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром. ВЕРХ при кількісному визначенні. Час утримування основного піка відповідає часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння.					
- Хлоргексидину біглоконату	На хроматограмі основна пляма, отримана з досліджуваним розчином, подібна за положенням, кольором і розміром до основної плями на хроматограмі, отриманої з розчином порівняння. Розчин плівки за результатом реакції з бромною водою забарвлюється у темно-червоний колір.					
Товщина, мкм	223±4	222±3	220±5	222±5	222±2	222±3
Середня маса, мг	40,5±0,5	40,3±0,7	40,5±0,6	39,6±0,5	40,0±0,5	40,2±0,4
Розчинення, хв	374,7±2,5	376,2±4,5	375,8±3,5	375,5±4,1	378,1±1,5	374,8±2,6
pH	6,90±0,03	7,00±0,05	6,91±0,03	7,02±0,05	7,01±0,02	6,86±0,04
Міцність на розрив, Н	16,642±0,415	16,715±0,105	16,655±0,407	16,620±0,224	16,625±0,425	16,652±0,207
Міцність на розтягування, Н/мм	1,807±0,038	1,815±0,024	1,809±0,010	1,810±0,050	1,814±0,035	1,810±0,019

Продовження табл. 4.18

1	2	3	4	5	6	7
Адгезивність, Н	4,58±0,20	4,58±0,20	4,58±0,20	4,58±0,20	4,58±0,20	4,61±0,18
Кількісний вміст АФІ в одиниці дозованого препарату (1 см²) - Гідроксиapatиту кальцію, мг	4,0096±0,06	4,0010±0,05	3,9948±0,05	3,9950±0,04	3,9857±0,06	4,0003±0,04
- Метронідазолу, мг	0,0500±0,05	0,0498±0,05	0,0499±0,04	0,0503±0,05	0,0498±0,04	0,0501±0,05
- Хлоргексидину біглюконату, мг	0,0500±0,05	0,0503±0,04	0,0501±0,05	0,0501±0,05	0,0499±0,06	0,0497±0,046
Мікробіологічна чистота	відповідає					
За температури від +15 °С до +25 °С						
Зовнішній вигляд	Пластинки білого кольору розміром 10x10 мм, однорідні за консистенцією, легкого специфічного смаку, без запаху					
Ідентифікація - Гідроксиapatиту кальцію	За результатами реакцій на наявність іонів кальцію розчин плівки утворює білий кристалічний осад при додаванні амонію хлориду Р, на наявність фосфатів - забарвлюється у жовтий колір із молібденованадієвим реактивом Р.					
- Метронідазолу	За результатом реакції на наявність первинної ароматичної групи розчин плівки забарвлюється і утворює осад оранжевого або червоного забарвлення. На хроматограмі випробовуваного розчину виявляється основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром. ВЕРХ при кількісному визначенні. Час утримування основного піка відповідає часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння.					
- Хлоргексидину біглюконату	На хроматограмі основна пляма, отримана з досліджуваним розчином, подібна за положенням, кольором і розміром до основної плями на хроматограмі, отриманої з розчином порівняння. Розчин плівки за результатом реакції з бромною водою забарвлюється у темно-червоний колір.					
Товщина, мкм	223±4	223±1	220±4	222±2	222±5	222±3
Середня маса, мг	40,5±0,5	39,6±0,4	39,5±0,6	40,7±0,2	40,1±0,5	40,4±0,6

Продовження табл. 4.18

1	2	3	4	5	6	7
Розчинення, хв	374,7±2,5	373,8±3,2	375,2±1,4	373,5±1,5	376,2±2,4	375,5±2,9
pH	6,90±0,03	7,01±0,03	6,95±0,03	7,01±0,05	6,87±0,02	6,83±0,04
Міцність на розрив, Н	16,642±0,415	16,720±0,322	16,650±0,124	16,646±0,325	16,620±0,215	16,627±0,276
Міцність на розтягування, Н/мм	1,807±0,038	1,810±0,025	1,814±0,017	1,812±0,024	1,814±0,015	1,813±0,024
Адгезивність, Н	4,58±0,20	4,60±0,13	4,60±0,20	4,55±0,13	4,59±0,21	4,60±0,18
Кількісний вміст АФІ в одиниці дозованого препарату (1 см ²)						
- Гідроксиапатиту кальцію, мг	4,0010±0,05	4,0105 ±0,06	3,9955±0,04	4,0012 ±0,05	4,0155±0,06	3,9945±0,05
- Метронідазолу, мг	0,0498±0,05	0,0502 ±0,03	0,0501±0,05	0,0499±0,06	0,0502±0,02	0,0499±0,05
- Хлоргексидину біглюконату, мг	0,0503±0,04	0,0504 ±0,03	0,0502±0,05	0,0497±0,04	0,0499±0,05	0,0502±0,03
Мікробіологічна чистота	відповідає					

Висновки до розділу 4

1. Обґрунтовано оптимальні технологічні параметри отримання плівкової маси – гомогенізація при 10000 об/хв протягом 10-15 хв та деаерації плівкової маси – при температурі 60 °С, швидкості обертання мішалки 24 об/хв протягом 20 хв.

2. Розроблено технологічний процес отримання дентальних плівок під умовною назвою «ДентаГАК», що містить стадії підготовки сировини, приготування концентрату ГАК (суспензії ГАК у гліцерині та макроголі 400) та концентрату антимікробних АФІ (суспензії метронідазолу у гліцерині з хлоргексидином біглюконатом), приготування плівкоутворюючого розчину (на основі ПВС), отримання та деаерації плівкової маси, її розливу та висушування, нарізки плівок, фасування та пакування готової продукції. Визначено критичні параметри процесу виробництва розробленого ЛЗ.

3. Вивчено структурно-механічні (товщина, міцність на розрив, здатність до розтягування, міцність на розтягування) та адгезійні (адгезивність (пікова сила), робота адгезії) властивості плівок «ДентаГАК» безпосередньо після виготовлення та протягом зберігання 24 міс. при температурі від +2°С до +25 °С. Показано однорідність отриманих результатів. Запропоновано норми специфікаційних показників: товщина – 220 ± 10 мкм, міцність на розрив – 16,15 – 17,10 Н, міцність на розтягування – 1,75 – 1,85 Н/мм, адгезивність (пікова сила) – 4,45 – 4,70 Н.

4. Вивчено фізико-хімічні (час розчинення та рН) властивості плівок «ДентаГАК». Показано однорідність отриманих результатів. Встановлено норми специфікаційних показників: рН – 5,5-7,5, час розчинення – 360 – 390 хв.

5. Проаналізовано існуючі методи аналізу ГАК, метронідазолу, хлоргексидину біглюконату у ЛФ та обрано оптимальні для даної розробки. Оптимізовано обрані методики якісного і кількісного визначення АФІ у складі плівок «ДентаГАК». Вивчено параметри правильності запропонованих методик. Визначено, що отримані показники відповідають установленим критеріям й методики можуть використовуватись для проведення кількісного визначення.

6. Вивчено біофармацевтичні властивості дентальних плівок «ДентаГАК». Визначено, що плівки відносяться до стоматологічних ЛЗ із вираженою осмотичною активністю на рівні 240 %. Показано, що ГАК та хлоргексидин вивільняється з плівки рівномірно, метронідазол – інтенсивніше.

7. Розроблено специфікацію дентальних плівок «ДентаГАК», до якої внесено наступні показники якості: зовнішній вигляд, ідентифікація АФІ, товщина, середня маса, розчинення, рН, міцність на розрив, міцність на розтягування, адгезивність, кількість АФІ в одиниці дозованого препарату, мікробіологічна чистота, термін придатності. Встановлено допустимі межі для кожного показника та розроблено та обґрунтовано методи контролю.

8. Доведено стабільність розробленого ЛЗ протягом 2 років за температури від +2°C до +25 °C.

Результати дослідження за даним розділом наведені у таких публікаціях:

1. Kryva K.V., Maslii Y. S., Herbina N. A., Ponomarenko T. O., Kaliuzhnaia O. S., Ruban O. A., Yevtifieieva O. A. Research on the development of the composition of complex action dental films with calcium hydroxyapatite. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2025, №1 (53). С. 93–105. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.323667>.

2. Крива К. В., Маслій Ю. С., Гербіна Н. А., Калюжная О. С., Рубан О. А. Вивчення мікробіологічної чистоти нового препарату комплексної дії з гідроксиапатитом кальцію у формі дентальних плівок, III науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я» (м. Харків, 17 січня 2025 р.). С. 122-124.

РОЗДІЛ 5

БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕНТАЛЬНОЇ АДГЕЗИВНОЇ ПЛІВКИ

5.1. Вивчення антимікробних властивостей дентальної плівки «ДентаГАК»

У даній розробці важливими є антимікробні властивості плівок, які визначали на етапі обґрунтування вмісту антимікробних АФІ у ЛЗ. З метою вивчення стабільності розроблених плівок «ДентаГАК» протягом пропонованого терміну зберігання здійснювали періодичний контроль антимікробних властивостей виготовлених 6 серій, результати якого наведені у табл. 5.1, та порівнювали із раніше отриманими показниками.

Таблиця 5.1

Результати антимікробної активності зразків плівок «ДентаГАК» при зберіганні протягом 24 місяців

Серія	Культури мікроорганізмів				
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм				
1	2	3	4	5	6
при температурі від +15 °C до +25 °C					
101022	21,3±0,2	13,1±0,3	11,5±0,4	10,8±0,5	15,2±0,2
111022	21,3±0,5	13,3±0,5	11,3±0,3	10,7±0,5	15,3±0,1
121022	21,2±0,6	13,3±0,6	11,6±0,2	10,7±0,5	15,2±0,4
131022	21,3±0,5	13,2±0,5	11,5±0,5	10,8±0,4	15,3±0,2
141022	21,2±0,3	13,2±0,2	11,4±0,2	10,6±0,7	15,1±0,3
171022	21,3±0,1	13,3±0,4	11,6±0,2	10,8±0,3	15,2±0,4

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5	6
при температурі від +2 °С до +8 °С					
101022	21,3±0,8	13,4±0,2	11,5±0,5	10,5±0,4	15,1±0,4
111022	21,2±0,5	13,3±0,4	11,3±0,3	10,7±0,8	15,2±0,1
121022	21,2±0,3	13,2±0,2	11,6±0,4	10,7±1,0	15,1±0,3
131022	21,2±0,9	13,1±0,3	11,6±0,2	10,6±0,5	15,2±0,1
141022	21,3±0,5	13,2±0,3	11,5±0,2	10,7±0,6	15,1±0,2
171022	21,2±0,2	13,3±0,2	11,3±0,3	10,6±0,5	15,2±0,2
на момент виготовлення					
	21,3±0,9	13,3±0,5	11,5±0,5	10,7±1,0	15,2±0,2

Результати періодичного контролю плівок «ДентаГАК» (табл. 5.1) показали, що при зберіганні плівок протягом 24 міс. та визначенні антимікробної активності зони затримки росту тест-штамів були на рівні плівок на момент виготовлення. Таким чином, антимікробні властивості плівок при зберіганні залишаються на тому ж рівні, що і для зразків на момент виготовлення, що свідчить про високу якість розробленого препарату та його стабільність.

5.2 Вивчення мікробіологічної чистоти дентальної плівки «ДентаГАК»

Важливим показником якості ЛЗ є його відповідність мікробіологічній чистоті. Невідповідність критеріям прийнятності та наявність деяких мікроорганізмів у нестерильних препаратах може призвести до зниження терапевтичної дії ЛЗ або до її інактивації, зміни фізико-хімічних властивостей лікарської форми, або навіть до ризику інфікування пацієнта при контамінації ЛЗ патогенними мікроорганізмами [146, 194]. Стабільність мікробіологічної чистоти розробленого препарату свідчить про дотримання розробником та виробником вимог належної виробничої практики під час виробництва, пакування та зберігання ЛЗ.

Аналіз мікробіологічної чистоти плівок «ДентаГАК» проводили з метою

визначення відповідності критеріям прийнятності, наведеним у статті 5.1.4 ДФУ 2.6: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) повинно бути меншим 10^2 КУО/г, загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – 10^1 КУО/г, відсутність *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г. Випробування мікробіологічної чистоти проводили відповідно до статей 2.6.12 (визначення числа мікроорганізмів – мезофільних бактерій та грибів, здатних рости за аеробних умов) та 2.6.13 (випробування на окремі види мікроорганізмів, зокрема *S. aureus* та *P. aeruginosa*) ДФУ 2.6 методом поверхневого висівання. Згідно з вимогами обох статей напочатку проводили перевірку ростових властивостей живильних середовищ, стерильність живильних середовищ та розчинника, перевірку придатності методики для обраного методу (поверхневого висівання). Послідовність та процедура підготовки мікроорганізмів, живильних середовищ, постановки негативного досліду, підготовки зразка, постановки придатності методики підрахунку та власне методики виконано згідно з вимог ДФУ.

Підготовку тест-мікроорганізмів здійснювали на комерційних стандартних середовищах - соєво-казеїновому бульйоні (бактерії), Сабуρο-декстрозному бульйоні (дріжджі), Сабуро-декстрозному агарі (плісневі гриби); визначення ТАМС та ТУМС проводили на соєво-казеїновому агарі (бактерії) та Сабуро-декстрозному агарі (гриби); випробування на наявність *Pseudomonas aeruginosa* проводили на цетримідному агарі, на наявність *Staphylococcus aureus* – на манітно-сольовому агарі. Спочатку здійснювала перевірку стерильності названих середовищ. Витримування приготованих живильних середовищ та розчинника (буферного розчину з натрію хлоридом та пептоном рН 7,0) протягом 48 год у термостаті показала відсутність росту мікроорганізмів. Надалі проводили перевірку ростових властивостей живильних середовищ, результати якої наведено у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Результати перевірки ростових властивостей живильних середовищ

Живильні середовища	Мікроорганізм ¹	Результат	
		густе середовище - число колоній (дослід) / число колоній (контроль ²)	рідке середовище – інтенсивність росту (дослід) / інтенсивність росту (контроль ³)
Соево-казеїновий агар та соєво-казеїновий бульйон	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	38 / 50	$6,0 \times 10^8$ / $6,0 \times 10^8$
Соево-казеїновий агар та соєво-казеїновий бульйон	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> ATCC 9027	35 / 42	$3,0 \times 10^8$ / $3,0 \times 10^8$
Соево-казеїновий агар та соєво-казеїновий бульйон	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	39 / 35	$6,0 \times 10^8$ / $6,0 \times 10^8$
Сабуро-декстрозний агар та бульйон	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	26 / 30	$1,2 \times 10^9$ / $1,2 \times 10^9$
Сабуро-декстрозний агар	<i>Aspergillus</i> <i>brasiliensis</i> ATCC 16404	19 / 15	-
Цетримідний агар	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> ATCC 9027	44 / 45	-
Манітно-сольовий агар	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	36 / 35	-
Соево-казеїновий агар та бульйон (негативний контрольний дослід)	-	ріст відсутній	ріст відсутній
Сабуро-декстрозний агар та бульйон (негативний контрольний дослід)	-	ріст відсутній	ріст відсутній
Цетримідний агар (негативний контрольний дослід)	-	ріст відсутній	-
Манітно-сольовий агар (негативний контрольний дослід)	-	ріст відсутній	-

Примітки: 1. умови вирощування: температура – 30–35 °С (бактерії), 20–25 °С (гриби), час – 48 год (бактерії), 72 год (гриби), концентрація інокулуму – до 100 КУО на одну чашку та пробірку, 2. контроль – число колоній на раніше перевіреному та визнаному придатним середовищі, 3. інтенсивність росту за стандартом McFarland на раніше перевіреному та визнаному придатним середовищі.

Аналіз результатів перевірки ростових властивостей живильних середовищ (табл. 5.3) показав, що на густому живильному середовищі число колоній відповідало посівній дозі відповідного інокулуму, на рідкому середовищі спостерігався виразне зростання, що за інтенсивністю не поступалося партії середовища перевіреній раніше. Це свідчить про відповідність вимогам ДФУ.

Наступним кроком було перевірка придатності методики підрахунку. Нейтралізацію антимікробної дії ЛЗ проводили збільшенням об'єму розчинника та додаванням до нього інактиватора (3 % полісорбат-80, 0,3 % соєвий лецитин, 0,1 % гістидину гідрохлорид). Результати наведено у табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Результати перевірки придатності методики підрахунку

Зразок	Кількість колоній (середнє арифметичне значення)*				
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus brasiliensis</i>
У присутності випробуваного зразка ЛЗ (розведення 1:10)	11	39	50	20	25
У присутності випробуваного зразка ЛЗ (розведення 1:20)	37	41	59	18	21
У відсутності випробуваного зразка ЛЗ (контрольний дослід)	32	45	48	24	28

Примітка. * – ріст тест-штамів у негативному контрольному досліді відсутній.

За результатами табл. 5.3 бачимо, що при перевірці придатності методики визначення ТАМС розведення 1:10 не забезпечувало нейтралізацію антимікробної активності препарату по відношенню до тест-штамів, яку вдалося нейтралізувати розведенням 1:20 з інактиватором. При перевірці придатності методики визначення ТУМС розведення 1:10 з інактиватором забезпечувало

нейтралізацію (табл. 5.3). Число колоній кожного з тест-мікроорганізмів (бактерій), отриманих у присутності випробуваного ЛЗ плівок «ДентаГАК» (розведення 1:20) і за його відсутності, та число колоній кожного з тест-мікроорганізмів (дріжджі та плісєневі гриби), отриманих у присутності випробуваного ЛЗ плівок «ДентаГАК» (розведення 1:10) і за його відсутності відрізняється не більше ніж удвічі, що доводить придатність цих методик для застосування у визначенні мікробіологічної чистоти плівок.

Закладені на зберігання при різних температурних режимах плівки «ДентаГАК» різних серій перевіряли на мікробіологічну чистоту за обраними методиками. Результати наведені у табл. 5.4.

Таблиця 5.4

**Результати випробування плівок «ДентаГАК» за показником
мікробіологічна чистота**

Термін та умови зберігання, серія	Загальна кількість, КУО/г			
	ТАМС	ТУМС	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Безпосередньо після виготовлення	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
24 міс. при температурі від +15 °С до +25 °С:				
101022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
111022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
121022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
131022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
141022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
171022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
24 міс. при температурі від +2 °С до +8 °С:				
101022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
111022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
121022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
131022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
141022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
171022	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні

Випробування мікробіологічної чистоти (табл. 5.4) всіх серій плівок

«ДентаГАК» закладених на зберігання при різних умовах показало, що загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) менше 10^2 КУО/г, загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) менше 10 КУО/г, мікроорганізми *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* відсутні.

Таким чином, проведені мікробіологічні дослідження плівок «ДентаГАК» встановили їх відповідність критеріям прийнятності ДФУ за показником «мікробіологічна чистота» та мікробіологічну стабільність розробленого ЛЗ протягом 24 міс. зберігання.

Висновки до розділу 5

1. Проведено контроль антимікробних властивостей розробленого ЛЗ протягом зберігання. Визначено, що антимікробні властивості плівок при зберіганні залишаються на тому ж рівні, що і для зразків на момент виготовлення.

2. Вивчено мікробіологічна чистота розробленого ЛЗ протягом зберігання. Встановлено відповідність критеріям прийнятності та мікробіологічну стабільність розробленого ЛЗ протягом 24 міс. зберігання.

Результати дослідження за даним розділом наведені у таких публікаціях:

1. Kryva K.V., Maslii Y. S., Herbina N. A., Ponomarenko T. O., Kaliuzhnaia O. S., Ruban O. A., Yevtifieieva O. A. Research on the development of the composition of complex action dental films with calcium hydroxyapatite. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2025, №1 (53). С. 93–105. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.323667>.

2. Крива К. В., Маслій Ю. С., Гербіна Н. А., Калюжная О. С., Рубан О. А. Вивчення мікробіологічної чистоти нового препарату комплексної дії з гідроксиапатитом кальцію у формі дентальних плівок, III науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я» (м. Харків, 17 січня 2025 р.). С. 122-124.

ВИСНОВКИ

Теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію та розроблено методики контролю якості дентальної адгезивної плівки з ГАК та метронідазолом та хлоргексидином для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії зубів, запобігання формування мікробних біоплівки, елімінації патогенної мікрофлори.

1. Проаналізовано дані сучасної літератури щодо етіології та патогенезу гіперестезії зубів та підходів до терапії ГТТЗ і стоматологічних захворювань, що пов'язані з розвитком гіперестезії. Встановлено доцільність використання гідроксиапатитів як ремінералізуючих агентів у стоматології. Доведено, що карієс може бути безпосередньо пов'язаний з розвитком гіперестезії. Встановлено можливість використання протимікробних АФІ для профілактики розвитку карієсу у складі комплексної терапії гіперестезії зубної емалі.

2. Здійснено маркетингове та організаційно-економічне обґрунтування ФР нового стоматологічного засобу для фармакотерапії ГТТЗ та стоматологічних захворювань, що пов'язані з розвитком гіперестезії. Встановлено імпортозалежність українського ринку засобів для профілактики та лікування стоматологічних захворювань та показано стабільність внутрішнього споживання даної категорії товарів. Результати свідчать про актуальність створення нового ЛЗ у вигляді дентальної плівки для ремінералізації зубної емалі, лікування та профілактики гіперестезії зубів, запобігання формування мікробних біоплівки, елімінації патогенної мікрофлори.

3. Обґрунтовано використання у складі нового ЛЗ як ремінералізуючого та десенситивного компонента ГАК та як антимікробних компонентів метронідазолу та хлоргексидину. Концентрації ГАК, метронідазолу та хлоргексидину біглюконату було обрано на основі теоретичних та експериментальних досліджень.

4. За результатами структурно-механічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень було обрано допоміжні речовини основи

дентальної плівки – ПВС, макрогол 400, гліцерин, вода очищена та розроблено склад дентальної адгезивної плівки під умовною назвою «ДентаГАК».

5. Обґрунтовано технологічні параметри процесу отримання плівки «ДентаГАК», розроблено її раціональну технологію, що містить стадії підготовки сировини, приготування концентрату ГАК та концентрату антимікробних АФІ, приготування плівкоутворюючого розчину, отримання та деаерації плівкової маси, її розливу та висушування, нарізки плівок, фасування та пакування готової продукції. Визначено критичні параметри процесу виробництва.

6. Досліджено структурно-механічні, адгезійні, фізико-хімічні, біофармацевтичні властивості плівки «ДентаГАК». Встановлено специфікаційні характеристики та розроблено специфікацію на ЛЗ.

7. Підібрано та оптимізовано методики якісного та кількісного визначення АФІ у ЛФ. Запропоновано ідентифікацію ГАК проводити реакціями на функціональні іони, метронідазолу – реакцією на ароматичну групу та ТШХ, хлоргексидину біглюконату – реакцією з бромною водою та ТШХ. Кількісне визначення запропоновано проводити: для ГАК – комплексометриєю, для антимікробних АФІ – методом ВЕРХ.

8. Доведено стабільність розробленого ЛЗ протягом 2 років за температури від +2°C до +25 °C.

9. Проведено контроль антимікробних властивостей розробленого ЛЗ протягом зберігання. Визначено збереження антимікробних властивостей плівки при зберіганні. Встановлено відповідність мікробіологічної чистоти ЛЗ протягом всього терміну зберігання.

10. Фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес закладів вищої освіти України, технологію апробовано в умовах виробничого відділу ТОВ «Леда», Україна.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Демидова П. І., Рябоконь Є. М. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування гіперестезії зубів. *Експериментальна та клінічна стоматологія*. 2018. № 4(5). С. 3–7.
2. Matthias E., Frederic M., Joachim A. E. Critical Review of Modern Concepts for Teeth Whitening. *Dent. J. (Basel)*. 2019. Vol. 3. P. 79. DOI: 10.3390/dj7030079.
3. Abrfraction lesions: etiology, diagnosis, and treatment options / M. M. Nascimento et al. *Clin. Cosmet Investig Dent*. 2016. Vol. 8. P. 79–87. DOI: 10.2147/CCIDE.S63465.
4. Іваницький І. О., Ніколішин А. К. Гіперчутливість зубів. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2007. Т. 7, Вип. 4(20). С. 339–345.
5. Pathogenesis, diagnosis and management of dentin hypersensitivity: an evidencebased overview for dental practitioners / X. X. Liu et al. *BMC Oral Health*. 2020. Vol. 20. P. 1–10. DOI: 10.1186/s12903-020-01199-z.
6. Prevalence of non-carious cervical lesions among the general population of the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina / A. Zuza et al. *Int. Dent. J.* 2019. Vol. 69(4). P. 281–288. DOI: 10.1111/idj.12462.
7. The prevalence of dentin hypersensitivity in general dental practices in the northwest United States / J. Cunha-Cruz et al. *JADA*. 2013. Vol. 144(3). P. 288–296. DOI: 10.14219/jada.archive.2013.0116.
8. Treatment of dentin hypersensitivity: a systematic review of randomized clinical trials / F. L. Benoist et al. *Journal of Dentistry and Oral Care Medicine*. 2016. Vol. 2(3). P. 1–10. DOI: 10.15744/2454-3276.2.204.
9. Некаріозні ураження твердих тканин зубів / Л. Ф. Каськова та ін. Полтава, 2015. 242 с.
10. Effect of desen sitizing tooth pastes on dentine hypersensitivity. A systematic review and meta-analysis / M-L. Hu et al. *J. Dent*. 2018. Vol. 75. P. 12–22.

DOI: 10.1016/j.jdent.2018.05.012.

11. Dentin hypersensitivity: Pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin / N. X. West et al. *Clinical Oral Investigations*. 2013. Vol. 17(1). P. 9–19. DOI: 10.1007/s00784-012-0887-x.

12. Ніколішина Е. В., Марченко А. В., Ніколішин І. А. Ефективність лікування дисколоритів зубів із використанням вибілюючих систем різного типу активації та різної концентрації перекису водню. *Світ медицини та біології*. 2018. № 3(65). С. 99–102. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-99-102.

13. Аналіз та застосування різних груп десенситайзерів для лікування гіперестезії / В. М. Петрушанко та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. № 2(3). С. 208–211.

14. Профілактика стоматологічних захворювань: для лікарів–інтернів / О. В. Клітинська та ін. Ужгород, 2019. 89 с.

15. Clinical study to monitor dentinal hypersensitivity with episodic use of a desensitising dentifrice / S. Mason et al. *BDJ Open*. 2017. Vol. 3. P. 17011. DOI: 10.1038/bdjopen.2017.11.

16. Казакова Р. В. Профілактика стоматологічних захворювань : метод. рек. Ужгород : Говерла, 2014. 112 с.

17. Amaechi B. T. Remineralization Therapies for Initial Caries Lesions. *Curr. Oral Health Rep*. 2015. Vol. 2. P. 95–101. DOI: 10.1007/s40496-015-0048-9.

18. Ткаченко І. М., Коваленко В. В. Особливості взаємозв'язку підвищеної стертості твердих тканин зубів і щільності кісткової тканини альвеолярних відростків. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Т. 1(128), вип. 2. С. 276–280.

19. Characteristics of epidemiology of dental caries in children from regions with high and optimum fluorine content in drinking water / V. P. Trufanova et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2018. Vol. 71(2, pt 2). P. 335–338.

20. Коваленко І. П. Ефективність лікування гіперестезії твердих тканин зубів методом ремінералізації. *Сучасна стоматологія*. 2013. № 2. С. 85–88.

21. Шешукова О. В., Труфанова В. П., Поліщук Т. В. Некаріозні ураження

зубів : навч. посіб. Полтава : Астроя, 2017. 134 с.

22. Acute dental pain I: pulpal and dentinal pain / M. Narhi et al. *Nor Tannlegeforen Tid*. 2016. Vol. 126(1). P. 10–18.

23. Dentists' education, knowledge, and professional behavior concerning the diagnosis and treatment of dentin hypersensitivity: An exploration / N. Agheli et al. *J. Dent. Educ.* 2023. Vol. 87(12). P. 1705–1717. DOI: 10.1002/jdd.13363.

24. Sanjay M., Vivek A., Bhoomika A. Dentin hypersensitivity: Recent trends in management. *J. Conserv. Dent.* 2010. Vol. 13. P. 218–224. DOI: 10.4103/0972-0707.73385.

25. Cummins D. Recent advances in dentin hypersensitivity: clinically proven treatments for instant and lasting sensitivity relief. *Am. J. Dent.* 2010. Vol. 23. P. 3–13.

26. Lata S., Varghese N. O., Varughese J. M. Remineralization potential of fluoride and amorphous calcium phosphate-casein phospho peptide on enamel lesions: An In vitro comparative evaluation. *J. Conserv. Dent.* 2010. Vol. 13. P. 42–46. DOI: 10.4103/0972-0707.62634.

27. The Synergistic Effect of Ozonated Oil and Desensitising Toothpaste on Dentinal Tubule Occlusion: An In Vitro Study / M. Saha et al. *Cureus*. 2024. Vol. 16(3). P. e56131. DOI: 10.7759/cureus.56131.

28. Comparative clinical evaluation of two different formulated in-office newer desensitizing agents (Clinpro XT and Tokuyama Shield Force Plus) in reducing dentin hypersensitivity – A randomized clinical trial / Y. Paramesh et al. *J. Conserv Dent Endod*. 2023. Vol. 26(6). P. 682–687. DOI: 10.4103/JCDE.JCDE_73_23.

29. Effect of application of desensitizers before bleaching on change of tooth shade / K. Y. Kyaw et al. *Dent. Mater. J.* 2019. Vol. 38(5). P. 790–797. DOI: 10.4012/dmj.2018-129.

30. Successful management of dentin hypersensitivity: A narrative review / R. Ramli et al. *Dent. Med. Probl.* 2022. Vol. 59(3). P. 451–460. DOI: 10.17219/dmp/143354.

31. Nano-Hydroxyapatite Bone Substitute, Functionalized with Bone Active

Molecules for Enhanced Cranial Bone Regeneration / A. K. Teotia et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2017. Vol. 9(8). P. 6816–6828. DOI: 10.1021/acsami.6b14782.

32. Synthesis, Characterization and In Vitro Study of Synthetic and Bovine-Derived Hydroxyapatite Ceramics: A Comparison / J. A. Rincón-López et al. *Materials (Basel)*. 2018. Vol. 11(3). P. 333. DOI: 10.3390/ma11030333.

33. Biomimetic hydroxyapatite used in the treatment of periodontal intrabony pockets: clinical and radiological analysis / M. M. Figliuzzi et al. *Ann Stomatol. (Roma)*. 2016. Vol. 7(1–2). P. 16–23. DOI: 10.11138/ads/2016.7.1.016.

34. Advances in surfaces and osseointegration in implantology. Biomimetic surfaces / M. Albertini et al. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. 2015. Vol. 20(3). P. 316–325. DOI: 10.4317/medoral.20353.

35. Nanophase hydroxyapatite as a biomaterial in advanced hard tissue engineering: a review / S. M. Zakaria et al. *Tissue Eng. Part B Rev*. 2013. Vol. 19(5). P. 431–441. DOI: 10.1089/ten.TEB.2012.0624.

36. Debnath T., Chakraborty A., Pal T. K. A clinical study on the efficacy of hydroxyapatite – Bioactive glass composite granules in the management of periodontal bony defects. *J. Indian. Soc. Periodontol*. 2014. Vol. 18(5). P. 593–600. DOI: 10.4103/0972-124X.142451.

37. Influence of hydroxyapatite granule size, porosity, and crystallinity on tissue reaction in vivo. Part A: synthesis, characterization of the materials, and SEM analysis / J. E. M. Sánchez de Val et al. *Clin. Oral. Implants. Res*. 2016. Vol. 27(11). P. 1331–1338. DOI: 10.1111/clr.12722.

38. Rogina A., Antunović M., Milovac D. Biomimetic design of bone substitutes based on cuttlefish bone-derived hydroxyapatite and biodegradable polymers. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl Biomater*. 2019. Vol. 107(1). P. 197–204. DOI: 10.1002/jbm.b.34111.

39. Strub J. R., Jurdzik B. A., Tuna T. Prognosis of immediately loaded implants and their restorations: a systematic literature review. *J. Oral. Rehabil*. 2012. Vol. 39. P. 704–717. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2012.02315.x.

40. Effects of calcium-modified titanium implant surfaces on platelet

activation, clot formation, and osseointegration / E. Anitua et al. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2015. Vol. 103(3). P. 969–980. DOI: 10.1002/jbm.a.35240.

41. In-vitro models of biocompatibility testing for restorative dental materials: From 2D cultures to organs on-a-chip / C. M. Franca et al. *Acta Biomater.* 2022. Vol. 150. P. 58–66. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.07.060.

42. Consideration of Dental Tissues and Composite Mechanical Properties in Secondary Caries Development: A Critical Review / R. Gauthier et al. *J. Adhes. Dent.* 2021. Vol. 23(4). P. 297–308. DOI: 10.3290/j.jad.b1649941.

43. Toothpastes and enamel erosion/abrasion - Impact of active ingredients and the particulate fraction / C. Ganss et al. *J. Dent.* 2016. Vol. 54. P. 62–67. DOI: 10.1016/j.jdent.2016.09.005.

44. Hydrothermal fabrication of porous hollow hydroxyapatite microspheres for a drug delivery system / W. Lai et al. *Mater. Sci Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2016. Vol. 62. P. 166–172. DOI: 10.1016/j.msec.2016.01.055.

45. A Bibliometric Analysis of Electrospun Nanofibers for Dentistry / S. Jin et al. *J. Funct. Biomater.* 2022. Vol. 13(3). P. 90. DOI: 10.3390/jfb13030090.

46. Vamze J., Pilmane M., Skagers A. Biocompatibility of pure and mixed hydroxyapatite and α -tricalcium phosphate implanted in rabbit bone. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2015. Vol. 26(2). P. 73. DOI: 10.1007/s10856-015-5406-6.

47. Polylactic Acid/Nanostructured Si-Substituted β -Tricalcium Phosphate Composites for Biodegradable Fixation Medical Devices / K. H. Yoo et al. *J. Nanosci Nanotechnol.* 2018. Vol. 18(2). P. 856–860. DOI: 10.1166/jnn.2018.14882.

48. In-Vitro Mechanical Performance Study of Biodegradable Polylactic Acid/Hydroxyapatite Nanocomposites for Fixation Medical Devices / J. Park et al. *J. Nanosci Nanotechnol.* 2018. Vol. 18(2). P. 837–841. DOI: 10.1166/jnn.2018.14884

49. Про можливість отримання нанокристалічного гідроксиапатиту з використанням біогенного джерела кальцію / В. І. Половніков та ін. *Комп'ютерне моделювання в хімії і технологіях та системах сталого розвитку – КМХТ-2020* : зб. наук. ст. Восьмої Міжнар. наук.–практ. конф., м. Київ, 19–22 трав. 2020 р. Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2020. С. 298–303.

50. Process optimisation to control the physico-chemical characteristics of biomimetic nanoscale hydroxyapatites prepared using wet chemical precipitation / P. Gentile et al. *Materials*. 2015. Vol. 8(5). P. 2297–2310. DOI: 10.3390/ma8052297.
51. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphates (CaPO₄): occurrence and properties. *Prog. Biomater.* 2016. Vol. 5. P. 9–70. DOI: 10.1007/s40204-015-0045-z.
52. Wang L., Nancollas G. H. Calcium orthophosphates: crystallization and dissolution. *Chem. Rev.* 2008. Vol. 108(11). P. 4628–4669. DOI: 10.1021/cr0782574.
53. Wet or dry mechanochemical synthesis of calcium phosphates? Influence of the water content on DCPD–CaO reaction kinetics / H. El Briak-BenAbdeslam et al. *Acta Biomater.* 2008. Vol. 4(2). P. 378–386. DOI: 10.1016/j.actbio.2007.07.003.
54. Kramer E., Podurgiel J., Wei M. Control of hydroxyapatite nanoparticle morphology using wet synthesis techniques: reactant addition rate effects. *J. Mater. Lett.* 2014. Vol. 131. P. 145–147. DOI: 10.1016/j.matlet.2014.05.105.
55. Characterization of natural hydroxyapatite originated from fish bone and its biocompatibility with osteoblasts / P. Shi et al. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2018. Vol. 90. P. 706–712. DOI: 10.1016/j.msec.2018.04.026.
56. High performance resorbable composites for load-bearing bone fixation devices / B. Heimbach et al. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2018. Vol. 81. P. 1–9. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2018.01.031.
57. Development of bone screw using novel biodegradable composite orthopedic biomaterial: from material design to in vitro biomechanical and in vivo biocompatibility evaluation / A. Suryavanshi et al. *Biomed. Mater.* 2019. Vol. 14(4). P. 045020. DOI: 10.1088/1748-605X/ab16be.
58. Effect of hydroxyapatite concentration on high-modulus composite for biodegradable bone-fixation devices / B. Heimbach et al. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2017. Vol. 105(7). P. 1963–1971. DOI: 10.1002/jbm.b.33713.
59. Influence of the addition of β -TCP on the morphology, thermal properties and cell viability of poly (lactic acid) fibers obtained by electrospinning / L. Siqueira et al. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2015. Vol. 52. P. 135–143. DOI: 10.1016/j.msec.2015.03.055.

60. Mechanical properties and cytotoxicity of nanoplate-like hydroxyapatite/polylactide nanocomposites prepared by intercalation technique / Y. Wan et al. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2015. Vol. 47. P. 29–37. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2015.03.009.
61. New bioactive glass scaffolds with exceptional qualities for bone tissue regeneration: response of osteoblasts and osteoclasts / T. J. Kowal et al. *Biomed. Mater.* 2018. Vol. 13(2). P. 025005. DOI: 10.1088/1748-605X/aa9385.
62. Synthesis of hydroxyapatite nanoparticles with tailorable morphologies and carbonate substitutions using a wet precipitation method / F. Peng et al. *J. Nanosci Nanotechnol.* 2012. Vol. 12(3). P. 2774–2782. DOI: 10.1166/jnn.2012.5714.
63. New concept of 3D printed bone clip (polylactic acid/hydroxyapatite/silk composite) for internal fixation of bone fractures / Y. K. Yeonet al. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2018. Vol. 29(7–9). P. 894–906. DOI: 10.1080/09205063.2017.1384199.
64. Ganss C., Möllers M., Schlueter N. Do Abrasives Play a Role in Toothpaste Efficacy against Erosion/Abrasion? *Caries Res.* 2017. Vol. 51(1). P. 52–57. DOI: 10.1159/000452867.
65. In vitro Efficacy of Experimental Chitosan-Containing Solutions as Anti-Erosive Agents in Enamel / N. I. Pini et al. *Caries Res.* 2016. Vol. 50(3). P. 337–345. DOI: 10.1159/000445758.
66. Effect of fluoride group on dental erosion associated or not with abrasion in human enamel: A systematic review with network metanalysis / B. Machado da Silva et al. *Arch. Oral. Biol.* 2022. Vol. 144. P. 105568. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105568.
67. Protective effect of fluorides on erosion and erosion/abrasion in enamel: a systematic review and meta-analysis of randomized in situ trials / R. F. Zanatta et al. *Arch. Ora.l Biol.* 2020. Vol. 120. P. 104945. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.104945.
68. Foley M. Regular application of fluorides to teeth is likely to provide some protection against enamel erosion and abrasion. *J. Evid. Based. Den.t Pract.* 2022. Vol. 22(1). P. 101679. DOI: 10.1016/j.jebdp.2021.
69. Gillam D. G. A new perspective on dentine hypersensitivity: guidelines for

general dental practice. *Dent Update*. 2017. Vol. 44(1). P. 33–36, 39–42. DOI: 10.12968/denu.2017.44.1.33.

70. West N. X. Dentine hypersensitivity: preventive and therapeutic approaches to treatment. *Periodontol 2000*. 2008. Vol. 48(1). P. 31–41. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2008.00262.x.

71. Oral diseases: a global public health challenge / M. A. Peres et al. *The Lancet*. 2019. Vol. 394(10194). P. 249–260. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31146-8.

72. The global burden of oral diseases and risks to oral health / P. E. Petersen et al. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005. Vol. 83(83). P. 661–669. DOI: 10.1177/S0042-96862005000900011.

73. Thomas A., Thakur S. R., Shetty S. B. Anti-microbial efficacy of green tea and chlorhexidine mouth rinses against *Streptococcus mutans*, *Lactobacilli* spp. and *Candida albicans* in children with severe early childhood caries: a randomized clinical study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2016. Vol. 34. P. 65–70. DOI: 10.4103/0970-4388.175518.

74. Isolation of dental caries bacteria from dental plaque and effect of tooth pastes on acidogenic bacteria / D. Chandrabhan et al. *Open Journal of Medical Microbiology*. 2012. Vol. 2(3). P. 65–69. DOI: 10.4236/ojmm.2012.23009.

75. Salivary microbiota and caries occurrence in mutans streptococci-positive school children / M. ElSalhy et al. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2016. Vol. 17(3). P. 188–192.

76. Petersen P. E. The world oral health report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century—the approach of the WHO global oral health programme. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2003. Vol. 31(1). P. 3–24. DOI: 10.1046/j..2003.com122.x.

77. The natural history of dental caries lesions: a 4-year observational study / A. Ferreira Zandoná et al. *Journal of Dental Research*. 2012. Vol. 91(9). P. 841–846. DOI: 10.1177/0022034512455030.

78. Santosh A. B. R., Ogle O. E. Clinical microbiology for the general dentist. *Dental Clinics of North America*. 2017. Vol. 61(2). P. 15–17. DOI:

10.1016/j.cden.2017.01.001.

79. Siderov J., Duggan J. Arsenic trioxide associated toothache. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2010. Vol. 16(2). P. 127–128. DOI: 10.1177/1078155209338727.

80. Cotter P. D., Ross R. P., Hill C. Bacteriocins—a viable alternative to antibiotics? *Nature Reviews Microbiology*. 2013. Vol. 11(2). P. 95–105. DOI: 10.1038/nrmicro2937.

81. Application of Antibiotics/Antimicrobial Agents on Dental Caries / W. Qiu et al. *Biomed Res Int*. 2020. Vol. 2020. P. 5658212. DOI: 10.1155/2020/5658212.

82. Simón-Soro A., Mira A. Solving the etiology of dental caries. *Trends in Microbiology*. 2015. Vol. 23(2). P. 76–82. DOI: 10.1016/j.tim.2014.10.010.

83. Optimization of adhesive pastes for dental caries prevention / P. Sodata et al. *AAPS PharmSciTech*. 2017. Vol. 18(8). P. 3087–3096. DOI: 10.1208/s12249-017-0750-0.

84. Antimicrobial and anti-biofilm effect of Bac8c on major bacteria associated with dental caries and *Streptococcus mutans* biofilms / Y. Ding et al. *Peptides*. 2014. Vol. 52. P. 61–67. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.11.020.

85. Role of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review / F. Vohra et al. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2016. Vol. 13. P. 139–147. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2015.06.010.

86. Cho H., Uehara T., Bernhardt T. G. Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery. *Cell*. 2014. Vol. 159(6). P. 1300–1311. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.017.

87. Antibacterial effects of different concentrations of *Althaea officinalis* root extract versus 0.2% chlorhexidine and penicillin on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* (in vitro) / R. Haghighi et al. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. 2017. Vol. 7. P. 180–185. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_150_17.

88. Macy E. Penicillin allergy: optimizing diagnostic protocols, public health implications, and future research needs. *Current Opinion in Allergy and Clinical*

Immunology. 2015. Vol. 15(4). P. 308–313. DOI: 10.1097/aci.0000000000000173.

89. The Staphylococcus aureus chaperone PrsA is a new auxiliary factor of oxacillin resistance affecting penicillin-binding protein 2A / A. Jousset et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015. Vol. 60(3). P. 1656–1666. DOI: 10.1128/aac.02333-15.

90. Downregulation of yidC in Escherichia coli by antisense RNA expression results in sensitization to antibacterial essential oils eugenol and carvacrol / S. D. Patil et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8(3). P. e57370. DOI: 10.1371/journal.pone.0057370.e57370.

91. Kennedy R., Alibhai M., Shakib K. Tetracycline: a cure all? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014. Vol. 52(4). P. 382–383. DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.01.020.

92. Tetracycline-incorporated polymer nanofibers as a potential dental implant surface modifier / M. C. Bottino et al. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2017. Vol. 105(7). P. 2085–2092. DOI: 10.1002/jbm.b.33743.

93. Petkovic S., Hinrichs W. Antibiotic resistance: blocking tetracycline destruction. *Nature Chemical Biology*. 2017. Vol. 13(7). P. 694–695. DOI: 10.1038/nchembio.2396.

94. Dingsdag S. A., Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018. Vol. 73(2). P. 265–279. DOI: 10.1093/jac/dkx351.

95. Tiranti V., Zeviani M. Altered sulfide (H₂S) metabolism in ethylmalonic encephalopathy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2013. Vol. 5(1). P. 84–93. DOI: 10.1101/cshperspect.a011437.

96. Mechanisms of Bacteroides fragilis resistance to metronidazole / R. Ghotaslou et al. *Infection, Genetics and Evolution*. 2018. Vol. 64. P. 156–163. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.06.020.

97. Antibiotics in endodontics: a review / J. J. Segura-Egea et al. *International Endodontic Journal*. 2017. Vol. 50(12). P. 1169–1184. DOI: 10.1111/iej.12741.

98. Physical properties and cytotoxicity of antimicrobial dental resin adhesives containing dimethacrylate oligomers of ciprofloxacin and metronidazole / Y. Delaviz et al. *Dental Materials*. 2019. Vol. 35(2). P. 229–243. DOI: 10.1016/j.dental.2018.11.016.
99. Oliveira G., González-Molero I. An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition. *Endocrinología y Nutrición*. 2016. Vol. 63(9). P. 482–494. DOI: 10.1016/j.endoen.2016.10.011.
100. Dinos G. P. The macrolide antibiotic renaissance. *British Journal of Pharmacology*. 2017. Vol. 174(18). P. 2967–2983. DOI: 10.1111/bph.13936.
101. Vázquez-Laslop N., Mankin A. S. How macrolide antibiotics work. *Trends in Biochemical Sciences*. 2018. Vol. 43(9). P. 668–684. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.06.011.
102. Donaldson M., Goodchild J. H. Is clindamycin dangerous? *General Dentistry*. 2017. Vol. 65. P. 12–15.
103. Stein Gold L., Baldwin H. E., Lin T. Management of severe acne vulgaris with topical therapy. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2017. Vol. 16(11). P. 1134–1138.
104. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents / V. C. Marinho et al. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Vol. 7(7). P. Cd002284. DOI: 10.1002/14651858.CD002284.pub2.
105. Identification and functional analysis of genome mutations in a fluoride-resistant *Streptococcus mutans* strain / Y. Liao et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10(4). P. e0122630. DOI: 10.1371/journal.pone.0122630.e0122630.
106. Balagopal S., Arjunkumar R. Chlorhexidine: the gold standard antiplaque agent. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2013. Vol. 5. P. 270–274.
107. Resistance toward chlorhexidine in oral bacteria-is there cause for concern? / F. Cieplik et al. *Frontiers in Microbiology*. 2019. Vol. 10. P. 587. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00587.
108. Proteomic analyses of chlorhexidine tolerance mechanisms in *Delftia acidovorans* Biofilms / T. Rema et al. *mSphere*. 2016. Vol. 1(1). P. e00017–15. DOI:

10.1128/msphere.00017-15.

109. Antimicrobial activity of alexidine, chlorhexidine and cetrimide against *Streptococcus mutans* biofilm / M. Ruiz-Linares et al. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2014. Vol. 13. P. 41. DOI: 10.1186/s12941-014-0041-5.

110. He Y., He X. Molecular design and genetic optimization of antimicrobial peptides containing unnatural amino acids against antibiotic-resistant bacterial infections. *Biopolymers*. 2016. Vol. 106(5). P. 746–756. DOI: 10.1002/bip.22885.

111. Arifa M. K., Ephraim R., Rajamani T. Recent advances in dental hard tissue remineralization: a review of literature. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019. Vol. 12(2). P. 139–144. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1603.

112. Loss of NADH oxidase activity in *Streptococcus mutans* leads to rex-mediated overcompensation in NAD⁺ regeneration by lactate dehydrogenase / J. L. Baker et al. *Journal of Bacteriology*. 2015. Vol. 197(23). P. 3645–3657. DOI: 10.1128/jb.00383-15.

113. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms in vivo / M. L. Falsetta et al. *Infection and Immunity*. 2014. Vol. 82. P. 1968–1981. DOI: 10.1128/iai.00087-14.

114. Implant biomaterials: A comprehensive review / M. Saini et al. *World J. Clin. Cases*. 2015. Vol. 3(1). P. 52–57. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i1.52.

115. Øilo M., Bakken V. Biofilm and dental biomaterials. *Materials (Basel)*. 2015. Vol. 8(6). P. 2887–2900. DOI:10.3390/ma8062887.

116. Triazine compound as copolymerized antibacterial agent in adhesive resins / P. R. Schiroky et al. *Braz. Dent. J.* 2017. Vol. 28(2). P. 196–200. DOI: 10.1590/0103-6440201701346.

117. Effect of silver nanoparticles on the physicochemical and antimicrobial properties of an orthodontic adhesive / F. W. Degrazia et al. *J. Appl. Oral. Sci.* 2016. Vol. 24(4). P. 404–410. DOI: 10.1590/1678-775720160154.

118. Wassel M. O., Khattab M. A. Antibacterial activity against *Streptococcus mutans* and inhibition of bacterial induced enamel demineralization of propolis, miswak, and chitosan nanoparticles based dental varnishes. *J. Adv. Res.* 2017. Vol.

8(4). Р. 387–392. DOI: 10.1016/j.jare.2017.05.006.

119. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Офіц. вид. Київ : МОЗ України, 2011. 33 с.

120. Кашуницький С. Фармацевтична розробка та допоміжні інгредієнти – базові моменти та регуляторні нормативи. *Фармацевтична галузь*. 2023. № 3(96). С. 30–33.

121. Pharmaceutical Quality by Design: A Practical Approach / ed. S. W. Schlindwein, M. Gibson. John Wiley Sons Ltd, 2018. 368 p.

122. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. для фармацевт. ф-тів мед. ВНЗ IV рівня акредитації / за ред. І. М. Перцева. 2-ге, вид., перероб. та допов. Вінниця : Нова книга, 2007. 728 с.

123. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 30 с.

124. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 22 с.

125. Kalident. URL: <https://www.kalichem.it/ingredients/kalident/> (Date of access: 20.01.2025).

126. Kalident. Oral care. URL: <https://biotechnologia.pl/uploads/product/leaflet/733612/KALIDENT.pdf> (Date of access: 20.01.2025).

127. *Tribasic Calcium Phosphate*. United States Pharmacopeia. NF Monographs Dietary Supplement Monographs. Rockville ; MD, 2024. DOI: 10.31003/USPNF_M12040_04_01.

128. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

129. Chlorhexidini digluconatis solution. The European Pharmacopoeia 10th Edition, 2023, p. 2176.

130. Державний реєстр лікарських засобів України. URL:

<http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 20.01.2025).

131. Компендіум. Лікарські препарати України : офіційний сайт. URL: <http://compendium.com.ua/> (дата звернення: 20.01.2025).

132. Study of physicochemical characteristics of calcium hydroxyapatite "Kalident Powder 100" in the development of dental medicine / Yu. S. Maslii et al. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 6. С. 49–61.

133. Fornishi Y., Fahmy R., Sobhi H. Recent Advances in Direct and Indirect Methods of Fine Particle Characterization. *J. Pharm. Anal. Insights*. 2018. Vol. 2(1). P. 1–11. DOI: 10.16966/2471-8122.116.

134. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

135. Kovalevska I., Borko Ye., Poluiian S. A study of the influence of solvents on crystallographic characteristics of local anesthetics. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 1. P. 17–22. DOI: 10.5281/zenodo.2639481.

136. Великонська Н., Надточій А. Поверхневі явища та дисперсні системи : навч. посіб. Дніпро : НМетАУ, 2018. 78 с.

137. Смирнова-Замкова М. Ю. Вплив методів одержання на фізико-хімічні властивості нанокристалічних порошків у системі $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-ZrO}_2\text{-Y}_2\text{O}_3\text{-CeO}_2$: дис. ... канд. хім. наук. Київ, 2021. 187 с.

138. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

139. Державна Фармакопея України. Доповнення 4 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.

140. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український

науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Т.2 Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

141. Державна Фармакопея України. Доповнення 5 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с.

142. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07#Text> (дата звернення: 20.01.2025).

143. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / Ю. Л. Волянський та ін. Київ, 2004. 38 с.

144. Antimicrobial susceptibility testing. EUCAST disk diffusion method. Version 5.0 January 2015. 21 p. URL: http://www.infectioncontrol.org.ua/wp-content/uploads/2016/03/7-Manual_v_5.0_EUCAST_Disk_Test.pdf (Date of access: 20.01.2025).

145. Державна Фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.

146. Державна Фармакопея України. Доповнення 6 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2023. 424 с.

147. Карієс зубів. Клінічна настанова, заснована на доказах / МОЗ України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України», 2024. 66 с.

148. Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study. URL: <https://www.healthdata.org/research-analysis/library/global-burden-disease-2021-findings-gbd-2021-study> (Date of access: 20.01.2025).

149. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / S. L. James et al. *Lancet*. 2018. Vol. 392(10159). P. 1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.

150. The Dentist's Drug and Prescription Guide, Second Edition / M. A. Weinberg et al. USA : John Wiley Sons, Inc., 2020. 298 p. DOI: 10.1002/9781119539384.

151. Механізм виникнення гіперестезії та шляхи її корекції при стоматологічних втручаннях / Ю. Л. Бандрівський та ін. *Лікарська справа*. 2018. № 1–2. С. 33–35. DOI 10.31640/JVD.1-2.2018(05).

152. Крива К. В., Євтушенко О. М., Маслій Ю. С. Фармацевтична допомога при гіперестезії твердих тканин зубів. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., присвяч. 10-річчю каф. соціальної фармації, м. Харків, 23-24 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 478–481.

153. Гаврильців С. Т. Сучасні методи лікування кісткових дефектів щелеп, що утворились після видалення радикулярних кіст (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 3. С. 5–12.

154. Залізняк М. С. Кальцій-фосфорний обмін та стан метаболізму кісткової тканини у хворих на генералізований пародонтит із супутнім остеоартрозом. *Медична хімія*. 2013. Т. 13, № 3. С. 63–66. DOI: 10.11603/1681-2557.2011.v13.i3.281.

155. Профілактика стоматологічних захворювань : навч. посіб. / В. С. Мельник та ін. Ужгород : УжНУ, 2019. 136 с.

156. Маркетингове дослідження ринку засобів, що використовуються для профілактики та лікування гіперестезії твердих тканин зубів / Ю. С. Маслій та ін. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2022. Т. 8, № 2. С. 74–84.

157. Крива К. В., Маслій Ю. С. Маркетингові дослідження ринку лікарських і косметичних засобів для лікування гіперестезії зубів. *Професійний*

менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку : матеріали IX наук.-практ. конф., м. Харків, 1 листоп. 2020 р. Харків : Монограф, 2020. С. 205–207.

158. Державна фіскальна служба України. URL: <http://sfs.gov.ua/ms/f11> (дата звернення: 20.01.2025).

159. Крива К. В., Маслій Ю. С. Аналіз асортименту рослинних компонентів у складі дентальних лікарських плівок. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали IX Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю каф. аптечної технології ліків, м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 132.

160. Prevention A Tooth Sensitivity After Professional Teeth Whitening / I. A. Belenova et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10 (1). P. 1665–1670.

161. Synthesis and characterization of hydroxyapatite-alginate nanostructured composites for the controlled drug release / L. F. Sukhodub et al. *Materials Chemistry and Physics*. 2018. Vol. 217. P. 228–234. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2018.06.071.

162. Karim B. F. A., Gillam D. G. The efficacy of strontium and potassium toothpastes in treating dentine hypersensitivity: A systematic review. *International Journal of Dentistry*. 2013. Vol. 13. P. 573–580. DOI: 10.1155/2013/573258.

163. Gillam D. The Impact of Dentine Hypersensitivity on the Quality of Life: An Overview. *Clinical oral science and dentistry*. 2021. Vol. 4(1). P. 1–6.

164. Clark D., Levin L. Non-surgical management of tooth hypersensitivity. *International Dental Journal*. 2016. Vol. 66. P. 249–256. DOI: 10.1111/idj.12247.

165. Nano-hydroxyapatite in oral care cosmetics: characterization and cytotoxicity assessment / C. C. Coelho et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. P. 11050. DOI: 10.1038/s41598-019-47491-z.

166. Dentin hypersensitivity management / C. Van Loveren et al. *Clinical Dentistry Reviewed*. 2018. Vol. 2. DOI: 10.1007/s41894-017-0019-8.

167. Toxicity of fluoride: critical evaluation of evidence for human developmental neurotoxicity in epidemiological studies, animal experiments and in vitro analyses / S. Guth et al. *Archives of Toxicology*. 2020. Vol. 94(5). P. 1375–1415.

DOI: 10.1007/s00204-020-02725-2.

168. Hydroxyapatite in Oral Care Products-A Review / L. Chen et al. *Materials* (Basel). 2021. Vol. 14(17). P. 4865. DOI: 10.3390/ma14174865.

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

170. Лікарські засоби, що застосовуються в пародонтології / А. В. Самойленко та ін. Дніпропетровськ, 2015. 161 с.

171. Воронкіна А. С. Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів на основі глюкозаміну, метронідазолу та хлоргексидину для стоматології : дис. ... канд. фармацевт. наук. Київ, 2017. 266 с.

172. Рева Д. В. Розробка складу та технології стоматологічних лікарських плівок та гелю з декаметоксином та хлоргексидином : дис. ... канд. фармацевт. наук. Київ, 2017. 214 с.

173. Гістологічна будова органів ротової порожнини. Будова зубів : навч. посіб / Л. В. Васько та ін. Суми : Сум. держ. ун-т, 2016. 57 с.

174. Elliott J. C. *Calcium Phosphate Biominerals. Reviews in Mineralogy and Geochemistry*. Phosphates: Geochemical, Geobiological, and Materials Importance. Washington : Mineralogical Society of America and Geochemical Society, 2002. P. 427–454.

175. Clinical evidence of caries prevention by hydroxyapatite: An updated systematic review and meta-analysis / M. Pawinska et al. *Journal of Dentistry*. 2024. Vol. 151. P. 105429. DOI: 10.1016/j.jdent.2024.105429.

176. Pawinska M., Paszynska E., Limeback H. Hydroxyapatite as an active ingredient in oral care: an international symposium report. *Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials*. 2023. Vol. 13(2). P. 1–13. DOI: 10.1680/jbibn.23.00034.

177. Elliott J. C. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates. *Studies in Inorganic Chemistry*. Amsterdam : Elsevier, 1994. Vol. 18. 389 p.

178. Державна Фармакопея України. Доповнення 7 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП

«Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2024.
Т. 2. 424 с.

179. Дослідження розподілу частинок порошку «Kalident Powder 100» у різних дисперсійних середовищах методом лазерної дифракції / К. В. Крива та ін. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 154–155.

180. Крива К. В., Маслій Ю. С., Ковалевська І. В. Вивчення впливу комбінованих систем розчинників на кристалографічні характеристики гідроксиапатиту кальцію «Kalident». *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю НФаУ, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 82–83.

181. Вибір допоміжних речовин при розробці плівки дентальної із гідроксиапатитом кальцію / К. В. Крива та ін. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця, м. Київ, 19-20 груд. 2023 р. Київ, 2023. С. 318–320.

182. Research on the development of the composition of complex action dental films with calcium hydroxyapatite / K. V. Kryva et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. № 1(53). P. 93–105.

183. Кривцова М. В, Костенко Є. Я. Сучасні аспекти використання речовин з антимікробною та антибіоплівкотвірною активністю при запальних захворюваннях пародонта. Ужгород : Ужгород. нац. ун-т, 2020. 34 с.

184. Давтян Л. Л., Давтян А. Л Технологічна лінія виробництва лікарських плівок. *Фармацевтичний журнал*. 2003. № 3. С. 88–92.

185. Development and validation of uv-visible spectrophotometric method for estimation of selected antiseptic drug in bulk and pharmaceutical dosage form / R. J. Lohar et al. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2021. Vol. 5(9). P. 1197–1205. DOI: 10.20959/wjpps20169-7474.

186. Yun Y., Lin M. The Determination of Metronidazole and Chlorhexidine Gluconate in Metronidazole and Chlorhexidine Lotion by HPLC. *Journal of Physics: Conference Series*. 2022. Vol. 2152. P. 1–5. DOI: 10.1088/1742-6596/2152/1/012016.
187. A novel polymeric chlorhexidine delivery device for the treatment of periodontal disease / C. Yue et al. *Biomaterials*. 2004. Vol. 25(17). P. 3743–3750. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.09.113.
188. Pengcheng T., Lanli S., Guojun H. Determination of chlorhexidine content in metronidazole and chlorhexidine lotion by HPLC method. *Chinese Pharmacist Journal*. 2009. Vol. 12(2). P. 257–258.
189. Xu Y., Wong Y. Simultaneous Determination of Lignocaine Hydrochloride, Chlorhexidine Gluconate, and Triamcinolone Acetonide in Suspension by Reversed-Phase Hplc. *Journal of Liquid Chromatography Related Technologies*. 1999. Vol. 22(13). P. 2071–2091.
190. Optimization by experimental design and artificial neural networks of the ion-interaction reversed-phase liquid chromatographic separation of twenty cosmetic preservatives / E. Marengo et al. *J. Chromatogr. A*. 2004. Vol. 1029(1–2). P. 57–65. DOI: 10.1016/j.chroma.2003.12.044.
191. A rapid, sensitive, and greener stability-indicating normal-phase HPTLC method with univariate calibration for the estimation of chlorhexidine acetate in its commercial formulations / P. Alam et al. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2021. Vol. 24. P. 100552.
192. First insights into chlorhexidine retention in the oral cavity after application of different regimens / R. Bashar et al. *Clinical Oral Investigations*. 2021. Vol. 25(11). P. 6109–6118. DOI: 10.1007/s00784-021-03910.
193. Вивчення мікробіологічної чистоти нового препарату комплексної дії з гідроксиапатитом кальцію у формі дентальних плівок / К. В. Крива та ін. *Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я* : матеріали III наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17 січ. 2025 р. Харків : НФаУ, 2025. С. 122–123.

ДОДАТКИ

Список публікацій здобувача**Статті у фахових виданнях:**

1. Kryva K. V., Maslii Y. S., Herbina N. A., Ponomarenko T. O., Kaliuzhnaia O. S., Ruban O. A., Yevtifieieva O. A. Research on the development of the composition of complex action dental films with calcium hydroxyapatite. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. №1(53). С. 93–105. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.323667>. (Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті; Маслій Ю. С. – проведення частини експериментального дослідження; Гербіна Н. А. - проведення частини експериментального дослідження; Пономаренко Т. О. – огляд літературних джерел, підготовка статті до друку; Калюжная О. С. – наукова консультація, обробка та аналіз одержаних даних; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, підготовка статті до друку; Євтіфєєва О. А. – проведення частини експериментального дослідження).

2. Maslii Yu. S., Krivaya C. V., Kovalevska I. V., Ruban O. A., Liapunova O. O. Study of physicochemical characteristics of calcium hydroxyapatite "Kalident Powder 100" in the development of dental medicine. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, No 6. С. 49–61. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.21.05>. (Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті; Маслій Ю. С. – формулювання цілей та задач дослідження, наукова консультація; Ковалевська І. В. – проведення частини експериментального дослідження; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, обробка та аналіз одержаних даних; Ляпунова О. О. – проведення частини експериментального дослідження).

Продовження дод. А

3. Маслій Ю. С., Крива К. В., Рубан О. А., Євтушенко О. М. Маркетингове дослідження ринку засобів, що використовуються для профілактики та лікування гіперестезії твердих тканин зубів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2022. Т. 8, No 2, С. 74–84. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhscj.22.253>. (Особистий внесок: збір літературних даних, участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті; Маслій Ю. С. – огляд літературних джерел, обробка та аналіз одержаних даних; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, наукове консультування; Євтушенко О. М. – проведення частини експериментального дослідження).

Тези доповідей конференцій:

4. Крива К. В., Маслій Ю. С. Маркетингові дослідження ринку лікарських і косметичних засобів для лікування гіперестезії зубів. *Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку* : матеріали ІХ наук.-практ. конф., м. Харків, 1 листопад 2020 р. Харків : Монограф, 2020. С. 205–207.

5. Крива К. В., Євтушенко О. М., Маслій Ю. С. Фармацевтична допомога при гіперестезії твердих тканин зубів. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., присвяч. 10-річчю кафедри соціальної фармації, м. Харків, 23-24 верес. 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 478–481.

6. Крива К. В., Маслій Ю. С., Ковалевська І. В. Вивчення впливу комбінованих систем розчинників на кристалографічні характеристики гідроксиапатиту кальцію «Kalident». Науково-практична конференція з міжнародною участю : *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету*, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 82-83.

Продовження дод. А

7. Крива К. В., Маслій Ю. С. Аналіз асортименту рослинних компонентів у складі дентальних лікарських плівок. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф., яка присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків, м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. Харків: Вид-во НФаУ, 2021. С. 132.

8. Крива К. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С., Ковалевська І. В. Дослідження розподілу частинок порошку «Kalident Powder 100» у різних дисперсійних середовищах методом лазерної дифракції. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали ІІ Міжнародної науково-практичної конференції м. Харків, 13 жовтня 2022 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 154-155

9. Крива К. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С., Калюжная О. С. Вибір допоміжних речовин при розробці плівки дентальної із гідроксиапатитом кальцію. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, м. Київ, 2023. С. 318-320.

10. Крива К. В., Маслій Ю. С., Гербіна Н. А., Калюжная О. С., Рубан О. А. Вивчення мікробіологічної чистоти нового препарату комплексної дії з гідроксиапатитом кальцію у формі дентальних плівок, ІІІ науково-практична internet-конференція з міжнародною участю : *Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я*, м. Харків, 17 січня 2025, С. 122-124.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. IX науково-практична конференція «Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку» (м. Харків, 1 листопада 2020 р., форма участі – публікація тез);

2. VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція присвячена 10-річчю кафедри соціальної фармації «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (м. Харків, 23-24 вересня 2021 р. форма участі – публікація тез);

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи», присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 вересня 2021 р., форма участі – публікація тез та стендова доповідь);

4. IX Міжнародна науково-практична конференція присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р., форма участі – публікація тез);

5. II Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 13 жовтня 2022 р., форма участі – публікація тез);

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (м. Київ, 2023 р., форма участі – публікація тез та доповідь);

7. III науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я» (17 січня 2025 р., форма участі – публікація тез);

Додаток В

«Затверджую»

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичногоуніверситету
доктор фармацевтичних наук,
професор
Ірина ВЛАДИМИРОВА

«10» 12 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Дослідження щодо розробки складу стоматологічних плівок комплексної дії з гідроксиапатитом кальцію.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53.; асп. К.В. Крива, завідувачка кафедри ПТЛ та КЗ, д.фарм.н., проф. О.А. Рубан.

3. Джерела інформації:

1) I. Research on the development of the composition of complex action dental films with calcium hydroxyapatite, K.V. Kryva, Y. S. Maslii, N. A. Herbina, T. O. Ponomarenko O. S. Kaliuzhnaia, O. A. Ruban, ScienceRise: Pharmaceutical Science 2025, №1(53).

2) Study of physicochemical characteristics of calcium hydroxyapatite "Kalident Powder 100" in the development of dental medicine / Yu. S. Maslii, C.V. Krivaya, I. V. Kovalevska, O. A. Ruban, O. O. Liapunova. ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2021, Т. 76, No 6. С. 49-61

4. Ким і коли впроваджено:

Кафедра аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету; з вересня 2024р.

5. Форма впровадження:

У навчальний процес кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (лекційний курс). При вивченні тем з технології ліків: «М'які лікарські форми», «Порошки».

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
Протокол № 5 від 05.12.2024 р.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків
Національного фармацевтичного університету,
д. фарм. н., проф.

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Продовження додатку В



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Технологія одержання дентальної адгезивної плівки з гідроксиапатитом кальцію.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра Промислової технології ліків та косметичних засобів, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. К.В. Крива, завідувачка кафедри, д.фарм.н., проф. О.А. Рубан.

3. Джерела інформації:

1) Study of physicochemical characteristics of calcium hydroxyapatite "Kalident Powder 100" in the development of dental medicine / Yu. S. Maslii, C.V. Krivaya, I. V. Kovalevska, O. A. Ruban, O. O. Liapunova. ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2021, Т. 76, N 6. С. 49-61

2) Вивчення впливу комбінованих систем розчинників на кристалографічні характеристики гідроксиапатиту кальцію «Kalident».

Крива К.В., Маслій Ю. С., Ковалевська І. В. на науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи», присвячену 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 верес. 2021 р. - Харків : НФаУ, 2021, - С. 82-83.

3) Маркетингове дослідження ринку засобів, що використовуються для профілактики та лікування гіперестезії твердих тканин зубів / Ю.С. Маслій, К.В. Крива, О.А. Рубан, О.М. Євтушенко. Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2022. – Т. 8, No 2, С. 74-84

4. Впроваджено: В освітній процес кафедри технології ліків і біофармації у лекційний курс дисциплін «Технологія лікарських косметичних засобів» та «Методологія наукових досліджень за темою магістерської роботи (технологія ліків)».

5. Термін впровадження: 2024/2025 н.р.

6. Ефективність впровадження: Розроблена технологія дентальної адгезивної плівки з гідроксиапатитом кальцію дозволить розширити асортимент вітчизняних лікарських засобів. Результати наукових досліджень впроваджено з метою вдосконалення та оптимізації навчального процесу, зокрема розширення інформації про розробку нових лікарських засобів для застосування у стоматології.

Завідувач кафедри
технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького,
д. фарм. н., професор

Світлана БЛЮУС

Продовження додатку В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи та інновацій
Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця
д. мед. н., проф. Земсков С.В.

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Технологія одержання дентальної адгезивної плівки з гідроксиапатитом кальцію.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53.; Виконавець: асп. К.В. Крива, завідувачка кафедри, д.фарм.н., проф. О.А. Рубан.

3. Джерела інформації:

1) Research on the development of the composition of complex action dental films with calcium hydroxyapatite, K.V. Kryva, Y. S. Maslii, N. A. Herbina, T. O. Ponomarenko O. S. Kaliuzhnaia, O. A. Ruban, ScienceRise: Pharmaceutical Science 2025, №1(53).

2) 1. Study of physicochemical characteristics of calcium hydroxyapatite "Kalident Powder 100" in the development of dental medicine / Yu. S. Maslii, C.V. Krivaya, I. V. Kovalevska, O. A. Ruban, O. O. Liapunova. ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2021, Т. 76, No 6. С. 49-61

3) 7. Крива К. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С., Ковалевська І. В. Дослідження розподілу частинок порошку «Kalident Powder 100» у різних дисперсійних середовищах методом лазерної дифракції. Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції м. Харків, 13 жовтня 2022 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2022.- С. 154-155

4. Ким і коли впроваджено: у навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, вересень 2024р.

5. Форма впровадження:

У навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (лекційний курс). При вивченні теми з промислової технології ліків: «М'які лікарські форми».

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри

Протокол №4 від 26.09.2024р.

Завідувачка кафедри аптечної та промислової технології ліків
Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця,
д. фарм. н., проф.

Жанна ПОЛОВА

Продовження додатку В

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету
 «» Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
 «27» _____ 2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Технологія одержання дентальної адгезивної плівки з гідроксиапатитом кальцію.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.; асп. Крива К.В., д.фарм.н., проф. Рубан О.А.
3. **Джерела інформації:**
 1. Вивчення впливу комбінованих систем розчинників на кристалографічні характеристики гідроксиапатиту кальцію «Kalident». Крива К. В., Маслій Ю. С., Ковалевська І. В. на науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи», присвячену 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 верес. 2021 р. - Харків : НФаУ, 2021. - С. 82-83.
 2. Research on the development of the composition of complex action dental films with calcium hydroxyapatite, K.V. Kryva, Y. S. Maslii, N. A. Herbina, T. O. Ponomarenko, O. S. Kaliuzhnaia, O. A. Ruban, ScienceRise: Pharmaceutical Science 2025, №1(53).
 3. Study of physicochemical characteristics of calcium hydroxyapatite "Kalident Powder 100" in the development of dental medicine / Yu. S. Maslii, C.V. Krivaya, I. V. Kovalevska, O. A. Ruban, O. O. Liapunova. ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2021, Т. 76, No 6. С. 49-61
4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри фармації Буковинського державного медичного університету при вивченні теми з технології ліків: «Промислове виробництво м'яких лікарських засобів».
5. **Термін впровадження:** 2024-2025 н.р.
6. **Ефективність впровадження:**
 Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.
7. **Зауваження:** немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (протокол № 10 від «22» січня 2025 р.)

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри фармації
 Буковинського державного медичного
 університету (м.Чернівці), к.фарм.н. доцент



Олег ГЕРУШ

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
ТОВ «Леда», Україна
І.М. Чанчалейшвілі
«15» листопада 2014 р.

АКТ АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Даний акт складено в тому, що в умовах ТОВ «Леда», Україна (м. Харків) було опрацьовано технологію виробництва дентальних плівок з гідроксипатитом кальцію, метронідазолом та хлоргексидином, які було одержано у результаті виконання кандидатської дисертації «Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки дентальної адгезивної плівки» аспірантом кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету Кривою К.В.

Висновок: дана технологія відтворюється в умовах виробничого відділу ТОВ «Леда», Україна.

Зав. виробничого
відділу ТОВ «Леда»

 С. Є. Голуб

Аспірант кафедри ПТЛ та КЗ НФаУ

 К. В. Крива