

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Маслій Юлія Сергіївна

УДК 615.242:615.451.3.014:616.31

ДИСЕРТАЦІЯ

**Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології
стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної
жувальної гумки**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова
фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук

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

Ю. С. Маслій

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Маслій Ю. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2024.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукової проблеми теоретичного обґрунтування та практичної реалізації науково-методологічного підходу до фармацевтичної розробки стоматологічних лікарських засобів (ЛЗ) комплексної дії у формі гелю та гумок жувальних лікувальних (ГЖЛ).

Установлено, що однією з найбільш актуальних проблем сучасної стоматології є інфекційно-запальні захворювання пародонта, слизової оболонки порожнини рота, а також схожі за етіологією патології, що виникають у разі користування протезами різних конструкцій. Найпоширенішим захворюванням твердих тканин зубів залишається карієс, на тлі ускладнень якого можуть розвиватися інші стоматологічні хвороби. Крім того, останнім часом досить поширеним патологічним станом, на фоні якого пригнічуються захисні механізми ротової порожнини та усього організму в цілому, є ксеростомія.

Доведено, що стоматологічні патології мають мультифакторну етіологію, а тому потребують використання місцевих ЛЗ мультимодальної дії: антимікробної, протизапальної, знеболювальної, репаративної тощо.

Найбільш ефективною топічною лікарською формою (ЛФ), що дозволяє реалізувати багатоспрямовану і пролонговану дію на тканини пародонту та слизової оболонки, є гелева форма препарату. Перевага зазначеної ЛФ полягає у забезпеченні терапевтичного ефекту за рахунок локалізації дії, високої адгезійної здатності, тривалого перебування на поверхні тканин ротової порожнини та високої біодоступності.

Альтернативною ЛФ для орального застосування, яка на сьогодні використовується для доставки різних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та може забезпечувати комплексну дію як на м'які, так і на тверді тканини ротової порожнини, є ГЖЛ. Вона залишається у ротовій порожнині протягом більш тривалого часу порівняно з іншими оральними ЛЗ, краще сприймається пацієнтом, не вимагає ковтання і застосування води під час прийому, забезпечує швидкий ефект та виявляє меншу побічну дію.

У дисертаційній роботі запропоновано алгоритм фармацевтичного розроблення дентального гелю та ГЖЛ, визначено мету, стратегічні питання і шляхи їх вирішення на кожному з етапів дослідження.

Проаналізовано асортимент стоматологічних препаратів для місцевого застосування на вітчизняному та закордонному фармацевтичних ринках. Установлено, що лідерські позиції займають дентальні гелі з компонентами синтетичного походження. За аналізом структури постачальників гелів установлено високий ступінь імпортозалежності ринку (73,3 %), а український фармацевтичний ринок препаратів у формі ГЖЛ формують лише іноземні виробники, з-поміж яких жувальним гумкам за доглядом ротової порожнини належать лише 15 %. Це свідчить про доцільність створення вітчизняних комбінованих стоматологічних препаратів багатовекторної дії для місцевого застосування, зокрема гелів та ГЖЛ.

Визначена доцільність введення до складу дентального гелю комбінації АФІ природного та синтетичного походження, а саме настойки «Фітодент», холіну саліцилату і лідокаїну гідрохлориду, що забезпечить необхідну комплексну дію на уражені тканини ротової порожнини у разі захворювань пародонта, а також у разі патологій або травм слизової оболонки, спричинених користуванням зубного протеза. Переведення спиртової настойки в гелеву форму знизить її подразнювальну та зневоднювальну дію на тканини ротової порожнини, водночас розширюючи діапазон дії стоматологічного ЛЗ.

За результатами вивчення анальгетичної активності визначено раціональну концентрацію лідокаїну гідрохлориду в складі дентального гелю

(1,5 %). За результатами мікробіологічних досліджень визначено оптимальну концентрацію настойки «Фітодент» (15,0 %) та холіну саліцилату (8,0 %).

Обґрунтовано вибір гелевої основи – карбомеру марки Polacril® 40P, який є фармакопейним ексципієнтом, дозволеним для орального застосування. Як нейтралізувальний агент був запропонований 10 % розчин натрію гідроксиду, який відрізняється від інших допоміжних речовин цієї групи меншою токсичністю. Вибір концентрації карбомеру базувався на вивченні його структурно-механічних властивостей. Установлено, що у разі використання 1,5 % кількості Polacril® 40P спостерігається стабільна поведінка та швидке повне відновлення об'ємної коагуляційної структури гелю.

На підставі результатів мікробіологічних, реологічних, адгезійних та осмотичних досліджень доведено, що комбінація карбомеру Polacril® 40P з мукоадгезивним агентом, а саме співполімером метилвінілового ефіру / малеїнової кислоти (OraRez® W-100L16) у співвідношенні 1 : 1, покращує вивільнення АФІ з м'якої ЛФ, а також її структурно-механічні та адгезійні властивості.

За результатами дослідження реопараметрів, текстурних властивостей та динаміки вивільнення АФІ з м'якої ЛФ на основі карбомеру Polacril® 40P встановлено раціональні межі рН дентального гелю – 5,5-6,5.

Обґрунтовано оптимальну комбінацію антимікробних консервантів у складі дентального гелю – ніпагін : ніпазол (у співвідношенні 3 : 1) у концентрації 0,2 %, що забезпечувала вищі показники антимікробної дії, ніж для інших консервантів.

Завдяки проведеному комплексу органолептичних, фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та біологічних досліджень розроблено раціональний склад комбінованого дентального гелю під умовною назвою «Холідент». Опрацьовано технологію виготовлення та описано технологічну схему промислового виробництва дентального гелю, що складається зі взаємопов'язаних стадій, на кожній з яких контролюють послідовність введення інгредієнтів, умови приготування та

обладнання. Визначено критичні стадії та параметри технологічного процесу виробництва дентального гелю «Холідент».

Розроблено методику якісного і кількісного визначення настойки «Фітодент» у складі дентального гелю. Ідентифікацію біологічно активних речовин (БАР) запропоновано проводити методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), використовуючи як маркер стандарт рутину. Кількісне визначення суми флавоноїдів у гелі «Холідент» у перерахунку на рутин запропоновано проводити методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра. Установлено, що вміст суми флавоноїдів у гелі відповідає нижній межі його вмісту в настойці «Фітодент».

Уперше опрацьовано методику якісного та кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду, холіну саліцилату, ніпагіну та ніпазолу в складі гелю методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Розроблену методику перевірено на валідаційні характеристики: лінійність, збіжність, прецизійність, правильність та внутрішньолaboratorна прецизійність. Результати свідчать про її відтворюваність, достатню вибіркoвість, лінійність та високу точність у діапазоні аналізованих концентрацій з коефіцієнтом кореляції вище 0,9990.

Розроблено проєкт методів контролю якості (МКЯ) на дентальний гель «Холідент», до якого внесено такі показники якості: опис, ідентифікація та кількісне визначення активних і допоміжних речовин, однорідність, рН, мікробіологічна чистота, маса вмісту одиниці пакування. За розробленою специфікацією визначено стабільність гелю «Холідент» й установлено термін придатності та умови його зберігання – 24 місяці у тубах алюмінієвих за температури не вище 25 °С.

За результатами вивчення фармакологічної дії установлено, що розроблений дентальний гель «Холідент» виявляє виражений аналгетичний і помірний протизапальний ефекти та сприяє регенерації тканин.

Новизна досліджень захищена патентом України на винахід № 122021 від 25.08.2020 р. «Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі

стоматологічного гелю». Наукова новизна результатів дисертаційних досліджень підтверджена одержанням інформаційного листа № 131-2019 «Розробка технології стоматологічного гелю комбінованого складу» та реєстрацією нововведення «Гель стоматологічний» (Реєстр галузевих нововведень № 289/6/19).

На підставі аналізу літературних даних ГЖЛ було вирішено одержувати методом пресування на таблетковій машині. Як АФІ у складі пресованих ГЖЛ запропоновано використовувати комбінацію лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти, які, окрім широкого спектра дії на тканини ротової порожнини, забезпечують гумці приємні смакові властивості. Концентрації лізоциму гідрохлориду (10 мг) та аскорбінової кислоти (20 мг) у складі ГЖЛ обирались на підставі літературних даних, а правильність вибору, а саме їх безпечність та ефективність застосування, доведено мікробіологічними та фармакологічними дослідженнями. Використання композиції NiG® марки PWD-01, як жувальної основи для прямого пресування ГЖЛ, забезпечило гарні тактильні відчуття, еластичність та пластичність ЛЗ під час жування.

Проведені фізико-хімічні (вологопоглинання) та фармакотехнологічні (оптична мікроскопія, текучість, насипна густина та густина після усадки, визначення гранулометричного складу аналітичним просіюванням) дослідження діючих речовин, жувальної основи та їх суміші визначили раціональний спосіб уведення АФІ до складу ГЖЛ: лізоциму гідрохлорид – з використанням технології попередньої грануляції, аскорбінову кислоту – шляхом преміксингу з гранулятом лізоциму і гумовою основою для уникнення окиснення субстанції за умови контакту зі зволожувачем. Установлено, що використання попередньої грануляції лізоциму гідрохлориду сприяє більш однорідному розподілу діючих речовин у масі жувальної гумки і поліпшило їх технологічні властивості порівняно з простим змішуванням речовин, що доведено тестами на однорідність маси і вмісту АФІ.

Оскільки однією з головних вимог для оральних ЛЗ є їх приємний смак, за результатами проведених досліджень як коригенти у складі ГЖЛ обрано

інтенсивний підсолоджувач сукралозу (0,15 %) та комбінацію порошкової смакової добавки (2,0 %) і рідкого ароматизатора (0,6 %) «Яблуко». Уведення ароматизатора в масу для пресування ГЖЛ запропоновано проводити шляхом розпилення на адсорбент Syloid® 244FP (1,0 %), який, крім того, є глідантом. З метою запобігання прилипання одержаної маси до прес-інструмента до складу ГЖЛ уведено лубрикант магнію стеарат (1,5 %).

На підставі проведення органолептичних, механічних, текстурних, біофармацевтичних та сенсорних досліджень встановлено раціональне зусилля пресування ГЖЛ – 7 кН. Аналіз розчинення впродовж 30 хв довів гарний профіль вивільнення АФІ з пресованих ГЖЛ ($(99,52 \pm 0,33) \%$ лізоциму гідрохлориду і $(98,31 \pm 0,52) \%$ аскорбінової кислоти).

Комплекс проведених досліджень дозволив розробити склад і технологію виробництва ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С». Визначено основні критичні параметри для виготовлення жувальних гумок та складено їх технологічну схему.

Уперше розроблено й опрацьовано методики якісного та кількісного аналізу АФІ у складі пресованих ГЖЛ. Ідентифікацію діючих речовин запропоновано проводити за хімічними реакціями. Кількісне визначення лізоциму гідрохлориду проводили методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій області за довжини хвилі 640 нм, аскорбінової кислоти – методом йодатометричного титрування з використанням крохмалю як індикатора.

Розроблено проєкт МКЯ на ГЖЛ «Лізодент С», до якого внесено такі показники якості: опис, ідентифікація та кількісне визначення АФІ, однорідність маси, однорідність вмісту, однорідність дозованих одиниць, стираність, мікробіологічна чистота. За розробленими критеріями визначено стабільність та встановлено умови і термін придатності ГЖЛ – 24 місяці у стрип-пакуванні з фольги алюмінієвої за температури не вище 25 °С.

Під час вивчення впливу АФІ жувальної гумки на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини встановлена здатність комбінації

лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти до пригнічення біоплівкоутворення усіх досліджуваних мікроорганізмів і до руйнування добових біоплівок бактерій *L. plantaris* та грибів роду *Candida*, що свідчить про перспективність застосування ГЖЛ «Лізодент С» для попередження інфекційно-запальних процесів ротової порожнини і профілактики карієсу.

Фармакологічними дослідженнями ГЖЛ доведено, що комбінація АФІ в установлених концентраціях, на відміну від їх окремого використання, сприяла стимуляції клітинної проліферації без будь-яких токсичних ефектів та підвищенню антиоксидантного захисту, запобігаючи розвитку окисного стресу, що є актуальним для профілактики і лікування захворювань тканин пародонту запального генезу. Після зрошення ротової порожнини щурів з експериментальною антропін-індукованою ксеростомією розчином АФІ, одержаним після тесту розчинення, у тварин відбувалася корекція показника швидкості спонтанного слиновиділення та антиоксидантного статусу тканин підщелепної слинної залози до рівня інтактних тварин, що є підґрунтям для використання ГЖЛ з метою симптоматичного лікування хворих на ксеростомію.

Новизна досліджень захищена патентом України на винахід № 122936 від 20.01.2021 р. «Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології». Наукова новизна результатів дисертаційних досліджень підтверджена одержанням свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України «Про реєстрацію авторського права на твір» (№ 90350 від 01.07.2019 р.) на методичні рекомендації «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків» та реєстрацією нововведення «Гумка жувальна лікувальна для застосування у стоматології» (Реєстр галузевих нововведень № 291/6/19).

Результати дисертаційного дослідження упроваджено в науково-дослідну роботу та освітній процес низки українських і зарубіжних ЗВО фармацевтичного та медичного профілю.

Ключові слова: фармацевтична розробка, гель, гумка жувальна лікувальна, стоматологія, склад, технологія, стандартизація.

Список публікацій здобувача:

Статті

1. Maslii Y., Garmanchuk L., Ruban O., Dovbynchuk T., Herbina N., Kasparaviciene G., Bernatoniene J. The Study of the Cytotoxicity, Proliferative and Microbiological Activity of the Medicated Chewing Gum with Ascorbic Acid and Lysozyme Hydrochloride Using Different Culture of Cells. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15. P. 1894. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071894> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q1].
2. Маслій Ю. С., Філімонова Н. І., Рубан О. А., Тіщенко І. Ю., Куценко С. А. Вплив діючих речовин лікувальної жувальної гумки на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. №4. С. 40–44. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2021-4-40> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
3. Maslii Y., Lytkin D., Ruban O., Garmanchuk L. Pharmacological substantiation of the active substances in the composition of medicated chewing gum against the background of experimental xerostomia in rats. *Pharmakeftiki*. 2021. Vol. 33 (IV). P. 296–303. https://www.hsmc.gr/wp-content/uploads/2015/12/farmakeftiki_4_2021.pdf (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q3].
4. Maslii Y., Bezruk I., Materiienko A., Ruban O., Ivanauskas L., Velia M. Development of the simultaneous analysis of choline salicylate, lidocaine hydrochloride and preservatives in a new dental gel by HPLC method. *Chemija*. 2021. Vol. 32. No. 2. P. 57–62. <https://doi.org/10.6001/chemija.v32i2.4433> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних

зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q4].

5. Maslii Yu., Materiienko A., Ruban O., Bezruk I., Ivanauskas L. Development of methods for analysis of the amount of flavonoids and their stability study in the combined dental gel. *Вісник фармації*. 2021. №1 (101). Р. 3–10. <https://doi.org/10.24959/nphj.21.40> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
6. Maslii Y., Kolisnyk T., Ruban O., Yevtifieieva O., Gureyeva S., Goy A., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Bernatoniene J. Impact of compression force on mechanical, textural, release and chewing perception properties of compressible medicated chewing gums. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(11). Р. 1808. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111808> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q1].
7. Hrudnytska O. O., Maslii Yu. S., Zaychenko G. V., Ruban O. A. Pharmacological studies of the dental gel of combined composition. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. №. 3. С. 13–19. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11577> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
8. Maslii Y., Ruban O., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Materiienko A., Ivanauskas L., Mazurkeviciute A., Kopustinskiene D. M., Bernatoniene J. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components. *Molecules*. 2020. Vol. 25, Issue 21. Р. 5018. <https://doi.org/10.3390/molecules25215018> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q1].

9. Maslii Y., Ruban O., Levachkova Y., Gureyeva S., Kolisnyk T. Choice of mucosal adhesive in the composition of a new dental gel. *Pharmakeftiki*. 2020. Vol. 32, Issue 1. P. 40–49. https://www.researchgate.net/publication/351614507_Choice_of_Mucosal_Adhesive_in_the_Composition_of_a_New_Dental_Gel (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q3].
10. Maslii Yu. S., Ruban O. A., Kaliuzhnaia O. S., Khokhlenkova N. V. Testing of antimicrobial activity of preservatives for dental gels development. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 2. С. 17–23. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3885062> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
11. Maslii Y., Ruban O., Yevtifieieva O., Hrudko V., Gureyeva S., Goy A., Kolisnyk T. Development and uniformity evaluation of low-dose medicated chewing gums prepared by compression method. *Česká a slovenská farmacie*. 2020. Vol. 69, Issue 1. P. 33–42. <http://dx.doi.org/10.36290/csf.2020.004> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q3].
12. Maslii Y., Ruban O., Kutsenko S. Selection of flavour additives and method of their introduction in the composition of compressed medicated chewing gums. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. P. 59–66. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001189> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
13. Maslii Yu. S., Ruban O. A., Ievtushenko O. M. The marketing substantiation of the relevance of new domestic products development for topical application in

- dentistry. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т. 5, № 3. С. 13–22. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.19.164> (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).
14. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є., Ляпунова О. О. Обґрунтування способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти у склад гумок жувальних лікувальних «Лізодент С». *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3 (60). С. 14–22. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.228> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
 15. Maslii Yu., Ruban O., Kolisnyk T. Investigations with the aim of obtaining a mass for pressing medicated chewing gums "Lysodent C". *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 3 (19). P. 11–16. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2019.172272> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
 16. Ruban O. A., Maslii Yu. S. Research on the choice of rational concentration of the gel forming agent in the composition of dental gel. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 2. С. 29–33. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3265076> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
 17. Maslii Yu. S., Hrudnytska O. O., Ruban O. A., Zaychenko G. V. Justification of local anesthetic and choice of its concentration in composition of dental gel. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 49–55. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.06> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
 18. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Вибір інтенсивного підсолоджувача у складі лікувальної жувальної гумки, що розробляється.

- Фармацевтичний журнал*. 2018. №5-6. С. 70–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.05> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
19. Masliy Ju. S., Ruban O. A. The study of biopharmaceutical and adhesive characteristics of a dental gel. *Вісник фармації*. 2018. №1 (93). С. 28–32. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2188> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
20. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Ольховська А. Б. Маркетинговий аналіз асортименту лікувальних жувальних гумок на сучасному фармацевтичному ринку. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шутика*. 2017. Вип. 27. С. 286–298. <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/14089/3/286.pdf> (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).
21. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Стрілець О. П. Мікробіологічне обґрунтування вибору АФІ та їх концентрації у складі стоматологічного гелю. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 1 (48). С. 54–59. <https://doi.org/10.24959/ubphj.17.99> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

Патенти

22. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології : пат. № 122936 України на винахід. № а201903160 ; заявл. 29.03.2019 ; опубл. 20.01.2021, Бюл. № 3. (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів ділового процесу).

23. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Зайченко Г. В., Грудницька О. О. Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю: пат. № 122021 України на винахід. № а201812408 ; заявл. 13.12.2018 ; опубл. 25.08.2020, Бюл. № 16. (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів діловодного процесу).

Додаткові публікації

24. Ruban O. A., Masliy Ju. S. Technological peculiarities for obtaining of medicated chewing gums. *Вісник фармації*. 2014. №4 (80). С. 32–34. <https://doi.org/10.24959/nphj.14.2005> (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).
25. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Жувальна гумка – оптимальна лікарська форма для профілактики та лікування стоматологічних захворювань. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 504–511. [file:///C:/Users/Admin/Downloads/Znpsnmapo_2014_23\(4\)_88.pdf](file:///C:/Users/Admin/Downloads/Znpsnmapo_2014_23(4)_88.pdf) (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

Нововведення

26. Гумка жувальна лікувальна для застосування у стоматології / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я у 2019 році. Вип. № 6. Реєстр. № 291/6/19. Київ, 2020. С. 250–251.
27. Гель стоматологічний / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я у 2019 році. Вип. № 6. Реєстр. № 289/6/19. Київ, 2020. С. 249–250.

Авторське свідоцтво на твір

28. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Авторське право на науковий твір «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків», № 90350 від 01.07.2019.

Методичні рекомендації

29. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків : метод. рек. Харків, 2019. 18 с. (Особистий внесок: планування змісту, узагальнення даних та написання методичних рекомендацій).

Інформаційний лист

30. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Розробка технології стоматологічного гелю комбінованого складу : інформ. лист № 131-2019. Київ, 2019. 4 с. (Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа).

Тези доповідей

31. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Актуальність розробки дентального гелю комбінованого складу. *Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2024. С. 100–101.
32. Maslii Y., Garmanchuk L., Ruban O., Herbina N., Kasparaviciene G. Evaluation of the antioxidant activity of the compressed medicated chewing gum with ascorbic acid and lysozyme hydrochloride. *Modern Pharmacy: Science and Practice* : Abstracts of 3rd International Scientific and Practical Internet Conference within the celebrating 90 years of the Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, September 5-30, 2023. Kutaisi, 2023. P. 93–97.
33. Maslii Y., Yevtifieieva O., Ruban O., Kasparaviciene G., Herbina N. Development and evaluation of test for identification of lysozyme hydrochloride in the composition of medicated chewing gums with ascorbic acid / *Contemporary Pharmacy: Issues Challenges and Expectations 2022* : Abstracts of International conference, Kaunas, October 21st, 2022. Kaunas, 2022. P. 38.
34. Bolehan L., Maslii Y., Yevtifieieva O., Ruban O., Petrushova L. Development of spectrophotometric method for determination of lysozyme hydrochloride by specific absorbance. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* :

- матеріали II Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 20 трав. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 8–9.
35. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Довбинчук Т. В., Островська Г. В. Дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних на морфологічні характеристики клітин миші лінії 3ТЗ-L1. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 11-12 лист. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 394–395.
36. Maslii Y., Yevtifieieva O., Ruban O., Hrudko V. Optimization and validation of assay method of vitamin C in composition of medicated chewing gums "Lysodent C". *100 років успіху та якості* : матеріали Міжнар. наук.-практ. симпозіуму, присвяч. 100-річчю каф. фармацевт. хімії Нац. фармацевт. ун-ту, м. Харків, 18 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 64.
37. Маслій Ю. С., Філімонова Н. І., Рубан О. А., Тіщенко І. Ю. Вивчення впливу діючих речовин гумки жувальної лікувальної на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 148–150.
38. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Довбинчук Т. В., Павлюк О. В. Дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних на морфологічні характеристики аортальних ендотеліальних клітин мишей. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Нац. фармацевт. ун-ту, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 500–501.
39. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Павлюк О. В., Довбинчук Т. В. Визначення анти/проліферативних ефектів діючих речовин гумки жувальної лікувальної на ембріональні клітини лінії Нек293 за умов стабілізації рН середовища. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали III

- наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 12 трав. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 131.
40. Маслій Ю. С., Литкін Д. В., Рубан О. А. Фармакологічне обґрунтування композиції діючих речовин у складі лікувальної жувальної гумки на тлі експериментальної ксеростомії у щурів. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, присвяч. 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка, м. Харків, 18-19 бер. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 287–288.
 41. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Беляєва А. В., Довбинчук Т. В. Визначення анти/проліферативних ефектів аскорбінової кислоти у поєднанні з лізоциму гідрохлоридом на ембріональні клітини лінії НЕК293. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology* : матеріали Міжнар. дистанц. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 лют. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 129–130.
 42. Maslii Y., Kolisnyk T., Ruban O. The influence of compression force on mechanical and textural properties of compressible medicated chewing gums. *Modern Pharmacy – Science and Practice* : Abstracts of the II International scientific-practical Internet-conference, Kutaisi, December 01-21, 2020. Kutaisi : Akaki Tsereteli State University, 2020. P. 79–81.
 43. Маслий Ю. С., Рубан Е. А. Изучение влияния усилия прессования на механические свойства лечебных жевательных резинок. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : материалы VII Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 10-11 дек. 2020 г. Шымкент, 2020. С. 140.
 44. Маслий Ю. С., Колисник Т. Е., Рубан Е. А. Изучение органолептических показателей прессованных лечебных жевательных резинок. *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф., д-ра фармацевт. наук., акад. Казахстанской Нац. академии естественных наук Даулеткельды Каримовича Кияшева, в рамках «90-летия Казахского Нац.

- мед. ун-та им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, 27 нояб. 2020 г. Алматы, 2020. С. 150–151.
45. Maslii Y., Ruban O., Bernatoniene J., Kasparavičiene G., Kalveniene Z. Conducting postcompressional tests to evaluate the quality of compressed medicated chewing gum for dental use. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation. 2020 Autumn : Abstracts of International E-conference*, Kaunas, October 23rd, 2020. Kaunas, 2020. P. 50.
 46. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Матерієнко А. С. Дослідження впливу рН на кількісний вміст флавоноїдів у дентальному гелі на основі карбомеру. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації : матеріали I Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 22-23 жовт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 121.*
 47. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Євтіфєєва О. А., Гурєєва С. М., Гой А. М. Дослідження кінетики вивільнення аскорбінової кислоти і лізоциму гідрохлориду з пресованих гумок жувальних лікувальних. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VIII наук.-практ. конф. з Міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 вер. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 99–100.*
 48. Безрук І. В., Маслій Ю. С., Матерієнко А. С., Рубан О. А. Визначення антиоксидантної активності комбінованого стоматологічного гелю ABTS методом. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження : матеріали наук.-практ. дистанц. Міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 трав. 2020 р. Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2020. С. 117–119.*
 49. Maslii Y., Ruban O., Bernatoniene J., Kasparavičiene G. Determination of rational pH for carbomer-based dental gel by texture analysis. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation : Abstracts of International distance conference*, Kaunas, May 8th, 2020. Kaunas, 2020. P. 34.

50. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Калюжная О. С., Хохленкова Н. В. Вибір консервантів у складі стоматологічного гелю під умовною назвою «Холідент». *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині* : матеріали дистанц. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 бер. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 52.
51. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Дослідження впливу рН на реологічні показники стоматологічного гелю. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11 бер. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 144–146.
52. Маслій Ю. С., Матерієнко А. С., Грудько В. О., Рубан О. А. Розробка методики кількісного визначення суми флавоноїдів у складі нового стоматологічного гелю. *PLANTA+. Досягнення та перспективи* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д.хім.н., проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження), м. Київ, 20-21 лют. 2020 р. Київ : ПАЛИВОДА А. В., 2020. С. 171–173.
53. Грудько В. А., Маслий Ю. С., Материенко А. С., Рубан Е. А., Сергейкина Е. Д. Разработка методик анализа кислоты аскорбиновой в составе лечебных жевательных резинок «Лизодент С». *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. К. А. Абдуллина, г. Алматы, 22 нояб. 2019 г. Алматы, 2019. С. 3–7.
54. Грудницька О. О., Маслій Ю. С., Зайченко Г. В., Рубан О. А. Дослідження неспецифічної протизапальної активності нового стоматологічного гелю комбінованого складу. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали II наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21 листоп. 2019 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 126.
55. Maslii Yu., Ruban O., Herbina N. The development of medicated chewing gums as a rational dosage form for use in dentistry. *Science and Practice* : Abstracts

of 10th International Pharmaceutical Conference, Kaunas, November 15, 2019. Kaunas, 2019. P. 81.

56. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є. Дослідження з метою одержання маси для пресування гумок жувальних лікувальних «Лізодент С». *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 14-15 лист. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 122–124.
57. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Євтушенко О. М. Маркетингове обґрунтування доцільності розробки нових вітчизняних препаратів для місцевого застосування у стоматології. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 7-8 лист. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 311.
58. Грудницька О. О., Маслій Ю. С., Зайченко Г. В., Рубан О. А. Дослідження репаративної активності нового стоматологічного гелю комбінованого складу. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 22–23 жовт. 2019 р. Харків. : НФаУ, 2019. С. 293.
59. Bezruk I., Maslii Y., Materiienko A., Ruban O., Ivanauskas L. Simultaneous determination of active pharmaceutical ingredients and preservatives in a new dental gel by HPLC method. *The role of the pharmaceutical society in the health system: the past, current, future* : Abstracts of the 34th Congress and International Scientific-Practical conference of Lithuanian Pharmaceutical Association, Vilnius, October 19-20, 2019. Vilnius, 2019. P. 14.
60. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Євтіфєєва О. А., Грудько В. О. Вивчення однорідності дозування лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти у гумках жувальних лікувальних «Лізодент С». *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-річчю заснування Дня фармацевт. працівника

- України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 135–136.
61. Чернякова В. А., Материенко А. С., Маслій Ю. С., Грудько В. А. Разработка методик анализа лидокаина гидрохлорида в составе многокомпонентного стоматологического геля. *Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика* : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию со дня образования Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, 11-12 окт. 2019 г. Шымкент, 2019. С. 83–86.
 62. Ханіна Н. В., Ханін В. А., Матерієнко А. С., Маслій Ю. С., Смелова Н. М., Губарь С. М. Розробка методики кількісного визначення холіну саліцилату та лідокаїну гідрохлориду у комбінованих препаратах методом рідинної хроматографії. *Управління якістю в фармації* : матеріали XIII наук.-практ. конф., м. Харків, 17 трав. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 165–166.
 63. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є. Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження АФІ у складі гумки жувальної лікувальної. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку* : матеріали XI наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 24 трав. 2019 р., Харків : НФаУ, 2019. С. 68–69.
 64. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Грудницька О. О. Вибір раціональної концентрації лідокаїну гідрохлориду у складі стоматологічного гелю. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали I наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2018. С. 152.
 65. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Визначення оптимальної концентрації гелеутворювача у складі стоматологічного гелю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вер. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 111–113.

66. Maslii Y. S., Ruban O. A. The choice of intense sweetener in the composition of medicated chewing gum under development. *Synthesis and analysis of drugs : Abstracts of 47th Conference*, Brno, 12th – 14th September 2018. Brno : University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, 2018. P. 61–62.
67. Adeola A. Y., Burian G. O., Materiienko A. S., Masliy Yu. S. Approaches to standardization flavonoids in the composition of medical preparation. *Topical issues of new drugs development : Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student*, Kharkiv, April 18-20, 2018. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2018. P. 84–85.
68. Chernyakova V., Materiienko A., Grudko V., Masliy Ju. Development the determination procedure for lidocaine hydrochloride in the new dental dosage form. *Topical issues of new drugs development : Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student*, Kharkiv, April 18-20, 2018. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2018. P. 88.
69. Чернякова В. Ю., Матерієнко А. С., Грудько В. О., Маслій Ю. С. Розробка методик аналізу холіну саліцилату в складі комбінованого стоматологічного гелю. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня народження д.фарм.н., проф. О. М. Гайдукевича, м. Харків, 12-13 квіт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 352.*
70. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Дослідження з вибору мукоадгезивних полімерів у складі стоматологічного гелю. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали III Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конференції, м. Харків, 14-15 лист. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 129.*
71. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку стоматологічних препаратів. *Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку : матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 1 листоп. 2016 р. Харків : Монограф, 2016. С. 191–193.*

72. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Куценко С. А., Гонтова Т. М., Філімонова Н. І. До питання розробки стоматологічного гелю з рослинними компонентами. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матер. II Міжнар. наук.-практ. Internet-конференції, м. Харків, 21-23 бер. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 168–169.
73. Рубан О. А., Маслій Ю. С. До проблеми створення медичної жувальної гумки. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 7-8 листоп. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 150–151.

ANNOTATION

Maslui Y. S. Theoretical and experimental justification of the composition and technology of dental medicines in the form of gel and medicated chewing gum. – Qualifying scientific work with the manuscript copyright.

The thesis on competition of a scientific degree of the doctor of pharmaceutical sciences in specialty 15.00.01 – technology of drugs, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The thesis is devoted to solving the scientific problem of theoretical substantiation and practical implementation of a scientific and methodological approach to pharmaceutical development of dental medicines of complex action in the form of gel and medicated chewing gums (MCG).

It has been established that one of the most actual problems of modern dentistry is infectious and inflammatory diseases of the periodontium, oral mucosa, as well as pathologies of similar etiology that occur when using prostheses of various designs. Caries remains the most common disease of the teeth hard tissues, and other dental diseases can develop as a result of its complications. In addition, recently,

xerostomia has become a fairly common pathological condition that suppresses the defense mechanisms of the oral cavity and the whole body.

It has been proven that dental pathologies have a multifactorial etiology, and therefore require the use of topical medicines with multimodal action: antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, reparative, etc.

The most effective topical dosage form (DF), which allows for a multidirectional and prolonged effect on periodontal tissues and mucosa, is the gel form of the drug. The advantage of this DF is to provide a therapeutic effect due to localization of action, high adhesive ability, long-term retention on the surface of the oral tissues and high bioavailability.

An alternative oral DF, which is currently used to deliver various active pharmaceutical ingredients (APIs) and can provide a comprehensive effect on both soft and hard tissues of the oral cavity, is the MCG. It remains in the oral cavity for a longer time compared to other oral medicines, is better perceived by the patient, does not require swallowing and water during administration, provides a quick effect and has fewer side effects.

The dissertation proposes an algorithm for the pharmaceutical development of dental gel and MCG, defines the purpose, strategic issues, and ways to solve them at each stage of the study.

The assortment of dental products for topical use in the domestic and foreign pharmaceutical markets is analyzed. It is established that the leading positions are occupied by dental gels with components of synthetic origin. The analysis of the gel suppliers structure revealed a high degree of import dependence of the market (73.3 %), and the Ukrainian pharmaceutical market of drugs in the form of MCGs is formed only by foreign manufacturers, of which only 15 % belong to chewing gums for oral care. This indicates the feasibility of creating domestic combined dental products with multivector action for topical application, including gels and MCGs.

The expediency of introducing a combination of natural and synthetic origin APIs, namely tincture "Phitodent", choline salicylate and lidocaine hydrochloride into the composition of the dental gel, which will provide the necessary complex

effect on the affected tissues of the oral cavity in case of periodontal diseases, as well as in case of pathologies or injuries of the mucous membrane caused by the use of a denture, has been determined. Converting the alcohol tincture to a gel form will reduce its irritating and dehydrating effect on oral tissues, while expanding the range of action of the dental medicine.

Based on the results of the analgesic activity study, the rational concentration of lidocaine hydrochloride in the dental gel was determined (1.5 %). According to the results of microbiological studies, the optimal amount of tincture "Phitodent" (15.0 %) and choline salicylate (8.0 %) was determined.

The choice of the gel base – carbomer Polacril® 40P, which is a pharmacopeial excipient approved for oral use, was substantiated. As a neutralizing agent, a 10 % sodium hydroxide solution was proposed, which differs from other excipients of this group in its lower toxicity. The choice of carbomer concentration was based on the study of its structural and mechanical properties. It was found that when using 1.5 % of Polacril® 40P, stable behavior and rapid complete restoration of the volumetric coagulation structure of the gel were observed.

Based on the results of microbiological, rheological, adhesion and osmotic studies, it was proved that the combination of carbomer Polacril® 40P with a mucoadhesive agent, namely a methyl vinyl ester / maleic acid copolymer (OraRez® W-100L16) in a 1 : 1 ratio, improves the release of APIs from semi-solid DF, as well as its structural-mechanical and adhesive properties.

According to the study results of rheoparameters, textural properties and APIs release dynamics from semi-solid DF based on carbomer Polacril® 40P, the rational limits of the pH of the dental gel were established – 5.5-6.5.

The optimal combination of antimicrobial preservatives in the composition of the dental gel – nipagin : nipasol (in 3 : 1 ratio) at a concentration of 0.2 %, which provided higher antimicrobial action than other preservatives, was substantiated.

Due to a set of organoleptic, physical-chemical, technological, structural and mechanical, biopharmaceutical, microbiological and biological studies, a rational composition of a combined dental gel with the conditional name "Cholident" was

developed. The manufacturing technology is developed and the technological scheme of industrial production of dental gel is described, consisting of interconnected stages, at each of which the sequence of introduction of ingredients, preparation conditions and equipment are controlled. The critical stages and parameters of the technological process of dental gel "Cholident" production are determined.

A methodology for the qualitative and quantitative determination of tincture "Phitodent" in the dental gel has been developed. The identification of biologically active substances was proposed to be carried out by thin-layer chromatography (TLC) using rutin as a marker. Quantitative determination of the flavonoids amount in the gel "Cholident" in terms of rutin was proposed to be carried out by the method of absorption spectrophotometry in the ultra-violet and visible regions of the spectrum. It was found that the content of the total flavonoids in the gel corresponds to the lower limit of its content in the tincture "Phitodent".

For the first time, a method for the qualitative and quantitative determination of lidocaine hydrochloride, choline salicylate, nipagin and nipasol in the gel by high-performance liquid chromatography (HPLC) was developed. The developed method was tested for validation characteristics: linearity, convergence, precision, accuracy, and intra-laboratory precision. The results indicate its reproducibility, sufficient selectivity, linearity, and high accuracy in the range of analyzed concentrations with a correlation coefficient above 0.9990.

A draft of quality control methods (QCM) for dental gel "Cholident" was developed, which includes the following quality indicators: description, identification, and quantification of active and excipients, homogeneity, pH, microbiological purity, weight of the contents of a package unit. According to the developed specification, the stability of the gel "Cholident" was determined and its shelf life and storage conditions were set at 24 months in aluminum tubes at a temperature not exceeding 25 °C.

Based on the results of the pharmacological action study, it was found that the developed dental gel "Cholident" has a pronounced analgesic and moderate anti-inflammatory effect and promotes tissue regeneration.

The novelty of the research is protected by the patent of Ukraine for invention No. 122021 dated 2020-08-25 "Pharmaceutical composition of multidirectional action in the form of dental gel". The scientific novelty of the results of the dissertation research is confirmed by the receipt of the information letter No. 131-2019 "Development of technology of dental gel of combined composition" and registration of the innovation "Dental Gel" (Register of Industry Innovations No. 289/6/19).

Based on the analysis of literature data, it was decided to produce the MCG by pressing method on a tablet machine. It was proposed to use a combination of lysozyme hydrochloride and ascorbic acid as APIs in the composition of compressed MCG, which, in addition to a wide range of effects on oral tissues, provide the gum with pleasant taste properties. The concentrations of lysozyme hydrochloride (10 mg) and ascorbic acid (20 mg) in the MCG were selected based on literature data, and the correctness of the choice, namely their safety and efficacy, was proven by microbiological and pharmacological studies. The use of HiG[®] composition PWD-01 brand as a chewing base for MCG direct compression provided good tactile sensations, elasticity, and plasticity of the medicine during chewing.

Physical-chemical (moisture absorption) and pharmacotechnological (optical microscopy, flowability, bulk and tapped density, determination of particle size distribution by analytical sieving) studies of active substances, chewing gum base and their mixture determined the rational method of introducing APIs into the composition of MCG: lysozyme hydrochloride – using pre-granulation technology, ascorbic acid – by premixing with lysozyme granulate and gum base to avoid oxidation of the substance in contact with a humectant. It was found that the use of pre-granulation of lysozyme hydrochloride promotes a more uniform distribution of active ingredients in the chewing gum mass and improved their technological properties compared to simple mixing of substances, as proved by tests for the uniformity of mass and API content.

Since one of the main requirements for oral medicines is its pleasant taste, according to the results of the studies, the intense sweetener sucralose (0.15 %) and a combination of powdered (2.0 %) and liquid flavorings (0.6 %) "Apple" were

selected as taste modifiers in the composition of the MCGs. It is proposed to introduce the flavoring into the MCG mass for pressing by spraying it onto the Syloid® 244FP adsorbent (1.0 %), which is also a glidant. In order to prevent the resulting mass from sticking to the press tool, a lubricant magnesium stearate (1.5 %) was added to the composition of the MCGs.

Based on the organoleptic, mechanical, textural, biopharmaceutical, and sensory studies, the rational pressing force of the MCG – 7 kN was determined. The dissolution analysis within 30 min proved a good APIs release profile from the compressed MCGs ((99.52 ± 0.33) % lysozyme hydrochloride and (98.31 ± 0.52) % ascorbic acid).

The set of studies made it possible to develop the composition and production technology of the MCGs under the conventional name "Lysodent C". The main critical parameters for the manufacture of chewing gums were determined and their technological scheme was drawn up.

For the first time, methods for qualitative and quantitative analysis of APIs in the composition of compressed MCGs were developed and processed. The identification of active substances was proposed to be carried out by chemical reactions. Quantitative determination of lysozyme hydrochloride was performed by UV-visible spectrophotometry at 640 nm, ascorbic acid by iodometric titration using starch as an indicator.

A draft QCM for MCGs "Lysodent C" was developed, which includes the following quality indicators: description, identification and quantification of APIs, mass uniformity, content uniformity, uniformity of dosage units, abrasion, microbiological purity. According to the developed criteria, the stability was determined and the conditions and shelf life of the MCGs were established – 24 months in strip packaging from aluminum foil at a temperature not exceeding 25 °C.

During the study of the effect of chewing gum APIs on the pathogenic properties of oral microorganisms, the ability of the combination of lysozyme hydrochloride and ascorbic acid to inhibit biofilm formation of all tested microorganisms and to destroy daily biofilms of *L. plantaris* bacteria and *Candida*

fungi was established, which indicates the prospects of using MCGs "Lysodent C" for the prevention of infectious and inflammatory processes of the oral cavity and caries prevention.

Pharmacological studies of the MCGs have shown that the combination of APIs in the established concentrations, in contrast to their individual use, contributed to the stimulation of cell proliferation without any toxic effects and increased antioxidant protection, preventing the development of oxidative stress, which is important for the prevention and treatment of periodontal tissue diseases of inflammatory genesis. After irrigation of the oral cavity of rats with experimental anthropine-induced xerostomia with the APIs solution obtained after the dissolution test, the animals showed a correction of the rate of spontaneous salivation and the antioxidant status of the submandibular salivary gland tissues to the level of intact animals, which is the basis for the use of MCGs for the symptomatic treatment of patients with xerostomia.

The novelty of the research is protected by the patent of Ukraine for invention No. 122936 dated 2021-01-20 "Pharmaceutical composition in the form of chewing gum for use in dentistry". The scientific novelty of the results of the dissertation research is confirmed by the receipt of a certificate of the State Intellectual Property Service of Ukraine "On Registration of Copyright to a Work" (No. 90350 dated 2019-07-01) for the methodological recommendations "Medicated chewing gum is an alternative drug delivery system" and the registration of the innovation "Medicated chewing gum for use in dentistry" (Register of Industry Innovations No. 291/6/19).

The results of the dissertation research have been implemented in the research work and educational process of a number of Ukrainian and foreign higher education institutions of the pharmaceutical and medical profile.

Keywords: pharmaceutical development, gel, medicated chewing gum, dentistry, composition, technology, standardization.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	35
ВСТУП	37
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ МЕТОДИ І ЗАСОБИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	50
1.1. Найпоширеніші захворювання м'яких і твердих тканин ротової порожнини: їх класифікація, етіологія, патогенез, причини та наслідки	50
1.2. Ксеростомія: симптоми, причини, наслідки та способи лікування	62
1.3. Профілактика та лікування стоматологічних захворювань	68
1.4. Дентальний гель та гумка жувальна лікувальна – раціональні лікарські форми для лікування та профілактики стоматологічних захворювань	78
Резюме до розділу 1	94
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ, ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	96
2.1. Науково-методологічний підхід до розроблення складу стоматологічних лікарських засобів	96
2.2. Характеристика об'єктів дослідження	105
2.3. Методи досліджень	125
Висновки до розділу 2	164
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ДЕНТАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ХОЛІДЕНТ»	166
3.1. Маркетингове обґрунтування доцільності розроблення нових вітчизняних препаратів для місцевого застосування у стоматології	166

3.2. Експериментальне обґрунтування складу	
дентального гелю під умовною назвою «Холідент»	176
3.2.1. Вибір концентрації активних фармацевтичних	
інгредієнтів у складі гелю	176
3.2.2. Визначення раціональної концентрації	
гелеутворювача у складі дентального гелю	183
3.2.3. Вибір мукозального адгезиву та його	
концентрації у складі гелю	189
3.2.4. Визначення раціонального рН та вивчення	
його впливу на реологічні, текстурні та	
біофармацевтичні властивості дентального	
гелю	199
3.2.5. Вибір консерванту у складі дентального гелю	209
3.2.6. Вивчення якісного складу та кількісного вмісту	
макро- та мікроелементів у настійці	
«Фітодент» та дентальному гелі «Холідент»	217
3.3. Обґрунтування технології виробництва дентального	
гелю «Холідент»	220
Висновки до розділу 3	224
РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ	
ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕСОВАНИХ ГУМОК ЖУВАЛЬНИХ	
ЛІКУВАЛЬНИХ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ЛІЗОДЕНТ	
С» ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У СТОМАТОЛОГІЇ	232
4.1. Маркетинговий аналіз асортименту гумок жувальних	
лікувальних на сучасному фармацевтичному ринку	232
4.2. Обґрунтування складу пресованих гумок жувальних	
лікувальних під умовною назвою «Лізодент С»	241
4.2.1. Вибір активних фармацевтичних інгредієнтів	
у складі лікувальних жувальних гумок	242
4.2.2. Обґрунтування коригентів смаку	243

4.2.3. Обґрунтування способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти до складу пресованих лікувальних жувальних гумок	249
4.2.4. Одержання маси для пресування гумок жувальних лікувальних «Лізодент С»	259
4.2.5. Вибір адсорбенту у складі лікувальних жувальних гумок	267
4.3. Розроблення технології виробництва пресованих гумок жувальних лікувальних «Лізодент С»	274
Висновки до розділу 4	287
РОЗДІЛ 5 РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ДЕНТАЛЬНОГО ГЕЛЮ «ХОЛІДЕНТ» І ГУМОК ЖУВАЛЬНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ «ЛІЗОДЕНТ С»	294
5.1. Розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів дентального гелю «Холідент»	294
5.1.1 Визначення якісного вмісту діючих речовин комбінованого гелю	294
5.1.2 Визначення кількісного вмісту діючих речовин дентального гелю «Холідент»	295
5.2 Розроблення проєкту методик контролю якості, дослідження стабільності та визначення терміну придатності дентального гелю «Холідент»	306
5.3 Розроблення методик контролю якості гумок жувальних лікувальних «Лізодент С»	311
5.3.1 Визначення якісного вмісту діючих речовин у гумках жувальних лікувальних	311

5.3.2	Визначення кількісного вмісту діючих речовин у гумках жувальних лікувальних	312
5.4	Дослідження однорідності маси пресованих гумок жувальних лікувальних	325
5.5	Дослідження однорідності вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів у гумках жувальних лікувальних	327
5.6	Розроблення проєкту методик контролю якості, дослідження стабільності та визначення терміну придатності пресованих гумок жувальних лікувальних «Лізодент С»	331
	Висновки до розділу 5	335
РОЗДІЛ 6	ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ І ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ФОРМІ ГЕЛЮ ТА ГУМОК ЖУВАЛЬНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ	340
6.1	Дослідження специфічної фармакологічної активності дентального гелю «Холідент»	340
6.1.1	Дослідження анагетичної активності дентального гелю	340
6.1.2	Дослідження антиексудативної дії дентального гелю	341
6.1.3	Оцінка регенеративного потенціалу дентального гелю	343
6.2	Дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних «Лізодент С» на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини	344
6.3	Фармакологічні дослідження гумок жувальних лікувальних «Лізодент С»	347

6.3.1 Доклінічне дослідження анти/проліферативних ефектів діючих речовин лікувальних жувальних гумок «Лізодент С» на культивованих клітинах	348
6.3.2 Фармакологічне обґрунтування композиції активних фармацевтичних інгредієнтів у складі гумок жувальних лікувальних на тлі експериментальної ксеростомії у щурів	358
Висновки до розділу 6	364
ВИСНОВКИ	369
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ	372
ДОДАТКИ	425

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

HiG – Health in gum

SH-група – сульфгідрильна група

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЕЦ – гідроксиетилцелюлоза

ГЖЛ – гумка жувальна лікувальна

ГЛП – готовий лікарський препарат

ГП – готова продукція

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

ДР – допоміжна речовина

ДФУ – Державна фармакопея України

ЕДТА – етилендіамінтетраоцтова кислота

ЕПК – експертна проблемна комісія

ЕЦ – етилцелюлоза

ЗВО – заклад вищої освіти

КМЦ – карбоксиметилцелюлоза

КУО – колонієутворювальна одиниця

ЛЗ – лікарський засіб

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

МКЯ – методики контролю якості

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МЦ – метилцелюлоза

НАМН – Національна академія медичних наук

НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ОПМЦ – оксипропілметилцелюлоза

ОЩ – оптична щільність

ПВП – полівінілпіролідон

СФ – спектрофотометрія

ТБК – 2-тіобарбітурова кислота

ТШХ – тонкошарова хроматографія

УФ – ультрафіолетовий

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Захворювання ротової порожнини, якою б причиною вони не були викликані (травма, інфекція, алерген, спадковість тощо), призводять до різних ускладнень не лише місцевого, а й загального характеру [10, 101, 109, 131, 361]. Ці патології дуже ускладнюють повсякденне життя пацієнтів і для більшості є стресогенним фактором, що потребують обов'язкового та своєчасного ефективного лікування [49, 132].

В останні десятиліття у всьому світі провідне місце з-поміж стоматологічних патологій посідають захворювання пародонта та слизової оболонки ротової порожнини, а також схожі за етіологією ураження, що виникають під час користування протезами різних конструкцій [296, 354]. Так, згідно з даними медичної статистики, тільки у 12 % населення пародонт здоровий, у 53 % відзначаються початкові запальні явища, у 23 % – початкові деструктивні зміни, а у 12 % виявляються ураження середнього і тяжкого ступеня. У осіб старше 35 років частка початкових змін пародонта прогресивно зменшується на 26-15 % за одночасного посилення змін середнього і тяжкого ступеня до 75 %, за яких переважають запально-деструктивні патології пародонтального комплексу з кровотечею ясен, гноем, утворенням пародонтальних кишень, розхитуванням зубів та їх подальшим випаданням [22, 53, 101, 110, 131, 356]. Одним з найпоширеніших захворювань твердих тканин зубів, що також є частою причиною втрати зубів, залишається карієс та його ускладнення, які трапляються у близько 80 % підлітків і у понад 90 % дорослого населення [110, 132, 249].

Усе це, зі свого боку, вимагає відповідного лікування, яке здебільшого полягає у використанні препаратів місцевої дії [100, 113, 133, 360]. ЛЗ, що застосовуються для профілактики та лікування захворювань твердих тканин зубів, ясен або слизової оболонки, насамперед відрізняються видом ЛФ [48, 426]. Однак до основних недоліків низки стоматологічних ЛФ – розчинів,

бальзамів-ополіскувачів, паст, аерозолів, мазей тощо – належать: нерівномірність контакту діючих компонентів та короткочасність їх взаємодії з тканинами, швидке зниження концентрації через розбавлення і вимивання лікарських речовин слиною, їх низька біодоступність, необхідність частого використання, незручність застосування тощо.

З-поміж перспективних стоматологічних ЛФ для орального застосування, які дозволяють виключити низку недоліків і реалізувати мультифакторну і пролонговану дію на тканини ротової порожнини, є гелі та гумки жувальні лікувальні (ГЖЛ). Враховуючи це, актуальним питанням є розроблення вітчизняних дентальних ЛЗ із мультимодальною дією у цих ЛФ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до планів проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційної роботи розглянута на засіданні ЕПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 106 від 26.03.2019 р.) та затверджена на засіданні Вченої Ради НФаУ (протокол № 4 від 26.04.2024 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження є теоретичне обґрунтування та практична реалізація науково-методологічного підходу до фармацевтичної розробки стоматологічних лікарських засобів комплексної дії у формі гелю та гумок жувальних лікувальних.

Поставлена мета реалізується вирішенням таких завдань:

- проаналізувати і узагальнити дані літератури щодо сучасних методів лікування і профілактики захворювань зубів, пародонту, слизової оболонки ротової порожнини та симптомів ксеростомії;
- охарактеризувати причини і патології, що виникають під час використання протезів різної конструкції і матеріалів, та розглянути ЛЗ для їх попередження та усунення;

- провести маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку стоматологічних ЛЗ для профілактики та лікування вищезазначених патологій;
- теоретично обґрунтувати методологічний підхід до розроблення стоматологічних ЛЗ у вигляді гелю і ГЖЛ;
- провести комплексні фізико-хімічні, технологічні, біофармацевтичні, мікробіологічні та фармакологічні дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимального складу ЛЗ;
- експериментально обґрунтувати та розробити раціональну технологію ЛЗ у формі гелю та ГЖЛ;
- обґрунтувати методики визначення основних показників якості ЛЗ, розробити проєкт МКЯ;
- дослідити стабільність ЛЗ у формі дентального гелю та ГЖЛ, визначити умови і термін їх зберігання;
- вивчити специфічну активність та довести нешкідливість розроблених ЛЗ;
- розробити проєкт технологічної документації на виробництво ЛЗ та провести їх апробацію в умовах промислового виробництва.

Об'єкт дослідження: створення стоматологічних лікарських засобів комплексної дії у вигляді дентального гелю та гумок жувальних лікувальних.

Предмет дослідження: фармацевтична розробка стоматологічних препаратів у формі дентального гелю на основі настойки «Фітодент», холіну саліцилату й лідокаїну гідрохлориду та гумок жувальних лікувальних на основі лізоциму гідрохлориду й аскорбінової кислоти шляхом дослідження їх фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, фармакологічних властивостей та стабільності; розроблення методик контролю якості; вивчення фармакологічної активності та нешкідливості розроблених лікарських засобів.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані загальноприйняті методи, що дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні та кількісні показники розроблених ЛЗ на підставі

експериментально одержаних результатів: *органолептичні* (опис, однорідність, колір, оцінка смаку за методиками А. І. Тенцової та І. А. Єгорова, оцінка сенсорних відчуттів під час жування); *маркетингові* (системний аналіз, моніторинг, логічне узагальнення, угруповання, порівняльний аналіз, методи статистичного аналізу); *фізико-хімічні* (геометричні параметри гумки (діаметр, товщина), вологопоглинання, вологосорбційна здатність, потенціометричне визначення рН, ВЕРХ, ТШХ, метод прямої йодатометрії, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях, метод ротаційної віскозиметрії, здатність до намазуваності, текстурний аналіз, адгезійна здатність, осмотична активність, якісний склад та кількісний вміст макро- і мікроелементів); *фармакотехнологічні* (ситовий аналіз, насипна густина та густина після усадки, текучість, кут природного укусу, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера, гранулометричний склад аналітичним просіюванням, оптична мікроскопія, однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ, однорідність дозованих одиниць, стираність, стійкість до роздавлювання, розчинення, маса вмісту пакування); *біофармацевтичні* (діаліз крізь напівпроникну мембрану, метод прямої дифузії в агар, розчинення ГЖЛ); *мікробіологічні* (антимікробна активність, мікробіологічна чистота нестерильних ЛЗ, ефективність антимікробних консервантів, оцінка біоплівкоутворення); *фармакологічні* (вивчення антиексудативної, аналгетичної та репаративної активності, визначення токсичності, доклінічне дослідження анти/проліферативних ефектів на культивованих клітинах, вивчення впливу ГЖЛ на параметри саливації і функціональний стан слинних залоз щурів з експериментальною атропін-індукованою ксеростомією); *математичні* (статистичний аналіз результатів біологічних, мікробіологічних, доклінічних випробувань та кількісних визначень).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вирішено наукову проблему створення стоматологічних ЛФ – запропоновано

оригінальний науково-методологічний підхід до фармацевтичної розробки ЛЗ у формі ГЖЛ та гелю дентального. На основі проведених досліджень уперше теоретично обґрунтовано й експериментально розроблено склад та запропоновано оригінальну технологію пресованих ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С», що містить як АФІ аскорбінову кислоту та лізоциму гідрохлорид, та дентального гелю під умовною назвою «Холідент», що містить як АФІ настойку «Фітодент», холіну саліцилат та лідокаїну гідрохлорид.

Уперше експериментально доведено можливість одержання пресованих ГЖЛ на таблеткових машинах при використанні жувальної основи для прямого пресування Health in gum[®] PWD-01 (Cafosa, Іспанія).

Уперше запропоновано оригінальний спосіб введення АФІ до складу пресованих ГЖЛ: лізоциму гідрохлориду – із використанням технології попередньої вологої грануляції, аскорбінової кислоти – шляхом преміксингу до суміші грануляту лізоциму гідрохлориду з гумовою основою. Це дозволило покращити фізико-хімічні та технологічні властивості маси для пресування і забезпечити стабільність діючих компонентів.

Уперше визначено раціональне зусилля пресування розроблених ГЖЛ і встановлено його вплив на органолептичні, механічні, текстурні, біофармацевтичні та споживацькі характеристики дентального ЛЗ. Уперше встановлено раціональну відносну вологість навколишнього середовища у виробничих приміщеннях для виготовлення гумок, що забезпечить одержання якісного продукту. Біофармацевтичними дослідженнями *in vitro* встановлено високу біодоступність ГЖЛ.

Уперше доведено раціональність введення настойки «Фітодент» до складу дентального гелю, що дозволило нівелювати негативні наслідки впливу етанолу на слизову оболонку ротової порожнини і тканини пародонту.

Уперше застосовано комбінацію дозволеного для орального застосування гелеутворювача Polacril[®] 40P з мукозальним адгезивом OraRez[®] W-100L16 у складі дентального гелю, що дозволило вирішити проблему пролонгованого знаходження м'якого ЛЗ на слизовій оболонці ротової

порожнини і покращити його структурно-механічні, адгезійні та біофармацевтичні властивості.

Уперше запропоновано підхід до вибору раціонального рН з урахуванням впливу цього показника на реологічні, текстурні та біофармацевтичні властивості дентального гелю. Визначено, що діапазон рН 5,5-6,5 є оптимальним для розробленого стоматологічного ЛЗ. Розроблено оригінальну методику одночасного визначення АФІ (холіну саліцилату і лідокаїну гідрохлориду) та консервантів (ніпагіну та ніпазолу) в дентальному гелі «Холідент» із використанням ВЕРХ.

Мікробіологічними та фармакологічними дослідженнями, проведеними з використанням різних клітинних ліній, уперше встановлено потенціювання та підсумовування дії активних компонентів ГЖЛ. Встановлено специфічну активність стоматологічних ЛЗ та їх нешкідливість.

Новизна дисертаційних досліджень захищена двома патентами України на винахід: № 122021 від 25.08.2020 р. «Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю», № 122936 від 20.01.2021 р. «Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології».

Наукова новизна результатів досліджень підтверджена отриманням свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України «Про реєстрацію авторського права на твір» (№ 90350 від 01.07.2019 р.) на методичні рекомендації «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків».

Як нововведення зареєстровано «Гель стоматологічний» (Реєстр галузевих нововведень № 289/6/19) і «Гумка жувальна лікувальна для застосування у стоматології» (Реєстр галузевих нововведень № 291/6/19).

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Розроблений автором науково-методологічний підхід є підґрунтям для створення нових вітчизняних стоматологічних ЛЗ та впровадження їх у промислове виробництво із використанням запропонованої оригінальної технології.

На підставі комплексних фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень розроблено оптимальний склад, технологію і методики стандартизації інноваційних стоматологічних ЛЗ у формі гелю під умовною назвою «Холідент» та ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С». Установлено стабільність розроблених препаратів, визначено умови їх зберігання і термін придатності. Розроблено проєкти МКЯ на дентальний гель «Холідент» та ГЖЛ «Лізодент С».

Розроблено інформаційний лист № 131-2019 «Розробка технології стоматологічного гелю комбінованого складу», який ухвалено ЕПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 106 від 26.03.2019 р.) та видано МОЗ України.

Технологію виготовлення дентального гелю «Холідент» апробовано в умовах екстемпорального відділу ТОВ «Леда», м. Харків (акт апробації від 05.01.2022 р.) та в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ “Червона зірка”», м. Харків (акт апробації від 17.05.2023 р.). Технологію виробництва і МКЯ ГЖЛ «Лізодент С» опрацьовано та перевірено на відтворюваність в умовах дослідно-промислової ділянки АТ «Фармак», м. Київ (акт апробації від 14.12.2021 р.). Методики кількісного визначення АФІ в ГЖЛ опрацьовано та апробовано в умовах аналітичної лабораторії Департаменту досліджень та розробки АТ «Фармак», м. Київ (акт апробації від 14.12.2021 р.).

Результати дисертаційної роботи запроваджені в науково-дослідну роботу та освітній процес низки українських і зарубіжних ЗВО фармацевтичного та медичного профілю, а саме: кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 10.04.2019 р.); кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 21.10.2019 р.); Ташкентського науково-дослідного інституту вакцин і сироваток при Агентстві розвитку фармацевтичної промисловості при МОЗ Республіки Узбекистан (акт впровадження від 25.11.2021 р.); кафедри фармацевтичної

технології Школи фармації НАТ «Казахський національний медичний університет імені С. Д. Асфендіярова» (акт впровадження від 14.05.2021 р.); кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 16.02.2024 р.); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 01.04.2024 р.); кафедри технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук про здоров'я (акт впровадження від 04.04.2024 р.); кафедри загальної та клінічної фармакології Міжнародного гуманітарного університету (акт впровадження від 08.04.2024 р.).

За результатами проведених досліджень розроблено та затверджено методичні рекомендації «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків», ухвалені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 107 від 29.10.2019 р.).

Особистий внесок здобувача. Безпосередньо автором:

- визначено загальну мету і завдання досліджень;
- здійснено інформаційний пошук та аналіз літературних джерел з досліджуваної проблеми;
- розроблено методологію досліджень нових ЛЗ у формі дентального гелю та ГЖЛ;
- проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних властивостей модельних зразків;
- відпрацьовано методики контролю якості дентального гелю та ГЖЛ;
- теоретично й експериментально обґрунтовано та розроблено склад і технологію стоматологічних ЛЗ під умовною назвою «Холідент» та «Лізодент С». Результати випробувань статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано;
- доведено стабільність ЛЗ під час зберігання, встановлено умови і термін їх придатності.

Технологічні дослідження з фармацевтичної розробки дентального гелю та ГЖЛ проводили на кафедрі заводської технології ліків НФаУ під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. О. А. Рубан; розроблення та відпрацювання методик якісного та кількісного аналізу ГЖЛ здійснювали на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом канд. фарм. наук, доц. В. О. Грудька і д-ра фарм. наук, проф. О. А. Євтіфєєвої, в умовах аналітичної лабораторії департаменту досліджень та розроблення АТ «Фармак» під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. С. М. Гурєєвої; розроблення та відпрацювання методик якісного та кількісного аналізу дентального гелю – на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ під керівництвом зав. лабораторії С. М. Губарь і на кафедрі аналітичної та токсикологічної хімії Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом д-ра біомед. наук, проф. Л. Іванаускаса; мікробіологічні дослідження ГЖЛ – на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під керівництвом д-ра мед. наук, проф. Н. І. Філімонової, мікробіологічні дослідження дентального гелю – на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. О. П. Стрілець та канд. фарм. наук, доц. О. С. Калюжноі; фармакологічні дослідження ГЖЛ – на кафедрі біомедицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка під керівництвом д-ра біол. наук, проф. Л. В. Гарманчук та у Центральній науково-дослідній лабораторії НФаУ під керівництвом завідувача Д. В. Литкіна; фармакологічні дослідження дентального гелю – на кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця під керівництвом д-ра мед. наук, проф. Г. В. Зайченко; текстурний аналіз – на кафедрі технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом д-ра біомед. наук, проф. Ю. Бернатонієне; адгезійні властивості гелю досліджували у НТК «Інститут монокристалів» під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. М. О. Ляпунова; визначення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів проводили у відділі аналітичної хімії функціональних

матеріалів та об'єктів навколишнього середовища ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України.

Співавторами наукових праць здобувача є: О. А. Рубан, І. В. Ковалевська, С. А. Куценко, О. А. Євтіфєєва, В. О. Грудько, С. М. Гуреєва, А. М. Гой, А. Б. Ольховська, Т. Є. Колісник, О. О. Ляпунова, G. Kasparaviciene, Z. Kalveniene, J. Bernatoniene, L. Ivanauskas, О. П. Стрілець, О. О. Грудницька, Г. В. Зайченко, О. М. Євтушенко, О. С. Калюжна, Н. В. Хохленкова, А. С. Матерієнко, A. Mazurkeviciute, M. D. Kopustinskiene, І. В. Безрук, М. І. Веля, Ю. В. Левачкова, Л. В. Гарманчук, Н. А. Гербіна, А. В. Беляєва, Т. В. Довбинчук, О. В. Павлюк, Д. В. Литкін, Н. І. Філімонова, І. Ю. Тіщенко, Г. В. Островська.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Особистий внесок дисертанта зазначено у списку публікацій за темою дисертаційної роботи.

Усі наукові результати та висновки, наведені у дисертації, виконано та опрацьовано автором особисто.

Апробація матеріалів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи доповідався та обговорювався на таких науково-практичних конференціях різного рівня, як: Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014 р., 2015 р., 2017 р., 2019 р., 2021 р.); Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2015 р., 2016 р., 2017 р., 2018 р.); Міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин (Харків, 2016 р.); International conference of pharmacy students «Be in progress 2» (Люблін, 2016 р.); V науково-практична конференція з міжнародною участю «Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку» (Харків, 2016 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2016 р.,

2018 р., 2020 р.); I Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (Харків, 2017 р.); V науково-практична конференція Школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2017 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 80-річчю від дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 2018 р.); 47th Conference «Synthesis and analysis of drugs» (Брно, 2018 р.); I науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2018 р., 2019 р.); XI науково-практична Internet-конференція «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, 2019 р.); XIII науково-практична конференція «Управління якістю в фармації» (Харків, 2019 р.); Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 40-річчю від дня заснування Південно-Казахстанської медичної академії «Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика» (Шимкент, 2019 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 20-річчю заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 2019 р.); 34th Congress and International Scientific-Practical conference of Lithuanian Pharmaceutical Association «The role of the pharmaceutical society in the health system: the past, current, future» (Вільнюс, 2019 р.); науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (Харків, 2019 р.); VIII Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019 р.); 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice» (Каунас, 2019 р.); VIII Міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам'яті професора К. А. Абдулліна «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (Алмати, 2019 р.); Міжнародна науково-практична конференція,

присвячена пам'яті доктора хімічних наук, професора Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження) «PLANTA+. Досягнення та перспективи» (Київ, 2020 р.); Міжнародна науково-практична конференція «Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди» (Харків, 2020 р.); дистанційна науково-практична конференція «Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині» (Харків, 2020 р.); International distance conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation» (Каунас, 2020 р.); науково-практична дистанційна міжнародна конференція «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (Івано-Франківськ, 2020 р.); I Міжнародна науково-практична Internet-конференція «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (Харків, 2020 р.); International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation. 2020 Autumn» (Каунас, 2020 р.); IX Міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам'яті професора, д-ра фарм. наук, академіка Казахстанської Національної академії природничих наук Даулеткельді Карімовича Кіяшева, у межах 90-річчя Казахського Національного медичного університету імені С. Д. Асфендіярова «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (Алмати, 2020 р.); VII Міжнародна наукова конференція молодих вчених і студентів «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шимкент, 2020 р.); II International scientific-practical Internet-conference «Modern Pharmacy – Science and Practice» (Кутаїсі, 2020 р., 2023 р.); Міжнародна дистанційна науково-практична конференція «Modern approach of experimental and preclinical pharmacology» (Харків, 2021 р.); XXVII Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів, присвячена 150-річчю від дня народження М. О. Валяшка «Topical issues of new medicines development» (Харків, 2021 р.); I Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2021 р.); III науково-практична конференція студентів та молодих вчених з

міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 2021 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 2021 р.); I Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2021 р.); Міжнародний науково-практичний симпозиум, присвячений 100-річчю кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету «100 років успіху та якості» (Харків, 2021 р.); науково-практична конференція «Інноваційна стоматологічна наука. Аспекти і тенденції розвитку теорії та практики» (Харків, 2021 р.); II Міжнародна науково-практична інтернет конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2022 р.); Міжнародна конференція «Contemporary Pharmacy: Issues Challenges and Expectations 2022» (Каунас, 2022 р.); I Міжнародна науково-практична конференція з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (Харків, 2024 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 73 наукові праці: 23 наукові статті (7 – у журналах, що входять до наукометричних баз даних Scopus та Web of Science, з них у виданнях рівня Q1 – 3, Q3 – 3, Q4 – 1; 15 – у наукових фахових виданнях України, з них 2 – оглядові; 1 – у зарубіжному виданні); 2 патенти України на винахід; 1 авторське свідоцтво на науковий твір; 2 нововведення; 1 інформаційний лист; 1 методичні рекомендації; 43 тези доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 467 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту складає 325 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел інформації та додатків. Робота ілюстрована 67 таблицями та 77 рисунками. Список використаних джерел інформації налічує 537 найменувань, з них 154 кирилицею та 383 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ МЕТОДИ І ЗАСОБИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(Огляд літератури)

1.1 Найпоширеніші захворювання м'яких і твердих тканин ротової порожнини: їх класифікація, етіологія, патогенез, причини та наслідки

Сучасна стоматологія – це галузь клінічної медицини, яка вивчає захворювання органів ротової порожнини, їх фізіологічний і патологічний стан, а також здійснює розроблення методів їх діагностики, профілактики та лікування. Це складна і актуальна проблема, яка має медичну та соціальну значимість, що обумовлено широкою поширеністю й інтенсивністю ураження усіх вікових груп населення [63, 131, 132].

Серед актуальних проблем сучасної стоматології захворювання пародонта посідають одне з перших місць. За даними Стоматологічної Асоціації України до 95 % населення нашої країни мають різні захворювання пародонта [101]. Згідно з результатами численних епідеміологічних досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів, найбільшою та найпоширенішою групою захворювань пародонту є запальні – гінгівіти, пародонтити і власне пародонтози, на частку яких припадає 94-96 % усіх захворювань пародонту. За даними ВООЗ, близько 95 % дорослого населення планети страждає пародонтитом, гінгівітом або пародонтозом, а понад 80 % дітей страждають гінгівітом. Нерідко спостерігається поєднання патологічних процесів [35, 49, 109, 361].

Пародонт – це комплекс тканин, які оточують зуб і забезпечують його фіксацію в щелепних костях [137]. Пародонт відповідає за бар'єрну, трофічну функції, виконує пластичну і амортизуючу роль та забезпечує рефлекторну регуляцію жувального тиску [58, 335].

Етіологічні фактори захворювань пародонту поділяються на місцеві та загальні [53, 296, 354].

До місцевого фактору відноситься, насамперед, мікрофлора ротової порожнини, яка грає важливу роль у розвитку інфекційно-запальних захворювань пародонту. Зростанню бактерій у ротовій порожнині сприяють слаболужна реакція середовища, вологість, температура, а також анатомічні особливості зубощелепної системи – численні складки, де затримуються залишки їжі, що являють собою ідеальне середовище для мікроорганізмів. При більшості захворювань ротової порожнини рівень захисних факторів знижується, що виражається в істотному зменшенні концентрації в слині лізоциму – фактору неспецифічного захисту організму, в результаті чого слизова оболонка і ясна виявляються недостатньо захищеними від дії мікроорганізмів. Унаслідок впливу патогенних факторів відбувається формування зубної бляшки, мікроорганізми якої, в результаті активного виділення різних ферментів, сприяють розвитку мікроциркуляторних порушень пародонту і запускають низку запальних реакцій, а також руйнують тверді тканини зубів, що призводить до карієсу [103, 344, 396, 441, 444].

Факторами, що сприяють утворенню мікробного зубного нальоту, є незадовільна гігієна ротової порожнини, якісні та кількісні зміни слини, недостатнє самоочищення зубів, що може бути обумовлено низкою факторів, а саме:

- гіпосалівація або в'язка слина;
- травматична оклюзія, яка спостерігається при скупченості зубів, аномаліях прикусу у різних площинах, неправильно проведеному ортодонтичному лікуванні та ін.;
- аномалії будови і прикріплення вуздечок губ і язика, дрібний присінок порожнини рота;
- шкідливі звички;
- хронічна травма пародонту зруйнованими зубами, неправильно накладеними пломбами, деталями ортодонтичних апаратів (протезів), нігтями, ручками, шпильками тощо;
- порушення функцій жування (ліниве жування або жування на одній стороні), ковтання (інфантильний тип), дихання (ротовий, змішаний тип);

– недостатнє навантаження жувального апарату, пов'язане з переважанням в раціоні ретельно обробленої м'якої їжі [12, 102, 266, 324, 501].

Усі вищезазначені фактори ускладнюють вимивання мікробів слиною, що призводить до наростання кількості патогенних мікроорганізмів, порушення динамічної рівноваги між нормальною і патогенною флорою ротової порожнини. При цьому спочатку спостерігається утворення м'якого нальоту, який легко можна видалити зубною щіткою, але з плином часу бактерії міцно зв'язуються з емаллю зуба, і наліт поступово перетворюється на зубний камінь, який, крім травмування ясен, є джерелом інфікування навколишніх тканин [522].

До загальних факторів, що сприяють розвитку захворювань пародонту, належать наступні:

- атеросклеротичні ураження судин (як наслідок неправильного харчування, підвищення рівня холестерину або спадкової схильності);
- дефіцит вітамінів А, В, С, Е (неправильне харчування, весняно-осінні авітамінози);
- зниження опірності організму при інфекціях (найчастіше, респіраторних);
- ендокринні захворювання (цукровий діабет, парафункції щитовидної і паращитовидної залоз);
- захворювання шлунково-кишкового тракту (виразкова та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба);
- захворювання крові (анемія, патологія системи згортання крові) [25, 44, 114, 329, 368].

В Україні загальноприйнята наступна термінологія і класифікація хвороб пародонта [11, 144, 158, 241]:

I. Гінгівіт – запалення ясен, обумовлене несприятливим впливом місцевих і загальних факторів, що протікає без порушення цілісності зубоясеневого прикріплення.

- Форма: катаральний, гіпертрофічний, виразковий.
- Тяжкість: легка, середня, важка.
- Перебіг: гострий, хронічний, загострення, ремісія.
- Поширеність процесу: локалізований, генералізований.

II. Пародонтит – запалення тканин пародонту, що характеризується прогресуючою деструкцією періодонта і кістки.

- Тяжкість: легка, середня, важка.
- Перебіг: гострий, хронічний, загострення (в тому числі абсцедування), ремісія.
- Поширеність процесу: локалізований, генералізований.

III. Пародонтоз – дистрофічне ураження пародонту.

- Тяжкість: легка, середня, важка.
- Перебіг: хронічний, ремісія.
- Поширеність процесу: генералізований.

IV. Ідіопатичні захворювання пародонту з прогресуючим лізисом тканин пародонту.

V. Пародонтоми – пухлини і пухлиноподібні процеси в пародонті.

Згідно з результатами численних епідеміологічних досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів, найбільш часто в молодому віці зустрічається гінгівіт, а після 30 років – пародонтит [135, 208].

Гінгівіт проявляється підвищеною кровоточивістю ясен під час їжі та чищення зубів, зміною їх кольору і форми, неприємним запахом з рота. При об'єктивному дослідженні спостерігаються набряк та почервоніння ясенного краю і міжзубних сосочків, наявність зубних відкладень, зубний наліт.

Гінгівіт частіше зустрічається у дітей і молодих людей та може бути катаральним, тобто виражатися лише в почервонінні ясен, гіпертрофічним – спостерігається розростання ясен, виразковим – з утворенням виразок [171, 395].

Причин виникнення гінгівіту безліч: під'ясенний зубний камінь, дефекти пломбування та протезування, зубощелепні аномалії, поганий догляд

за порожниною рота, професійні фактори зовнішнього середовища (солі важких металів та ін.). Виникнення гінгівіту можливе при гормональних порушеннях і низці загальних захворювань (серцево-судинних, шлунково-кишкових) [53, 149, 245].

Якщо гінгівіт своєчасно не лікується, то переходить в наступну стадію захворювання – пародонтит.

Пародонтит характеризується руйнуванням зубоясенного сполучення і прогресуючою деструкцією альвеолярних відростків щелепних кісток. Його симптоми – це виражене запалення ясен з гнійними виділеннями, рухливість зубів, болісні відчуття [345, 352].

Фактично гінгівіт і пародонтит – це дві взаємопов'язані форми захворювання, оскільки запальний процес виникає спочатку в тканинах ясен і поступово в нього залучаються прилеглі структури пародонту: зубоясенна зв'язка і альвеолярна кістка. Тобто пародонтит, як правило, є наслідком гінгівіту [135, 241].

Основні клінічні прояви пародонтиту:

- кровоточивість ясен під час чищення зубів, при відкушуванні фруктів (на них можуть залишатися сліди крові), у важких випадках періодично відчувається присмак крові в роті;
- неприємний запах з рота, який важко придушити навіть найсучаснішими засобами;
- утворення гною у яснах спостерігається в запущених випадках, при розвитку флюсу зі зміною форми обличчя і появою пародонтальної кісти;
- біль і неприємні відчуття в яснах різної інтенсивності в залежності від стадії пародонтиту, починаючи від свербіння в яснах і до сильного больового нападу;
- розхитування або зміщення одного або групи зубів;
- погіршення самопочуття (підвищення температури тіла, зниження працездатності, уваги, пам'яті, загальне нездужання тощо).

Але найголовніший симптом пародонтиту – це наявність так званої

пародонтальної кишені між коренем зуба і яснами з утворенням гною. За відсутності адекватного лікування пародонтиту він призводить до випадання зубів, зумовленого руйнуванням їх навколишніх тканин (пародонтоз) [108, 207, 485].

Пародонтоз є останньою стадією запальних захворювань ясен, яке супроводжується і посилюється внутрішніми захворюваннями організму. Пародонтоз зустрічається у 5-10 % випадків. Часто пародонтоз супроводжується такими хворобами, як цукровий діабет та інші захворювання органів внутрішньої секреції (гормональні порушення), атеросклероз, коли внаслідок пошкодження стінок судин порушується кровообіг, що призводить до недостатнього живлення ясен, шлунково-кишкових захворювань, гіповітамінозу, зниження імунітету тощо.

Пародонтоз, симптоми якого відрізняються від симптомів пародонтиту, проявляється у вигляді свербіння ясен, оголення шийок зубів, внаслідок чого спостерігається виражена чутливість до холодного та гарячого, значного відкладення зубного каменю. Ясна при пародонтозі мають світле забарвлення, без ознак запалення. Зуби тривалий час зберігають гарну фіксацію. Залежно від форми перебігу захворювання, перераховані симптоми можуть проявлятися або не проявлятися. Виразним симптомом пародонтозу є оголення шийок і коренів зубів. Пародонтоз вражає кісткову тканину щелеп і тканини ясен, які дуже важко відновити. І якщо його вчасно не лікувати, то можна лишитися зубів ще у ранньому віці [53, 105].

Як відомо, найважливішим показником здоров'я ротової порожнини і організму в цілому є стан зубів. Зуби людини мають складну будову [15]. У корневих каналах і пульповій камері зуба розташовуються нервові тканини та кровоносні судини. Завдяки нервовим закінченням зуб реагує на температурні та механічні подразники. Мінеральні речовини поступають по кровоносним судинам, внаслідок чого тканини зуба, а власне емаль, постійно оновлюються подібно шкіряному покриттю та нігтям. При пережовуванні їжі емаль зуба піддається стиранню, а бактерії та хімічні речовини руйнують її,

при цьому через пульпу відбувається ремінералізація. Тобто у твердих тканинах зубів постійно відбуваються два різноспрямовані процеси – вимивання мінеральних речовин з емалі (демінералізація) і надходження їх зі слини (ремінералізація), від яких залежить стан зубів.

Під впливом несприятливих як зовнішніх, так і внутрішніх факторів фізіологічний перебіг цих процесів може порушуватись та призводити до активного розвитку демінералізації емалі й до захворювання твердих тканин зубів [100, 127].

Найпоширенішим захворюванням твердих тканин зубів є *карієс* – патологічний процес, який обумовлюється низкою демінералізуючих процесів, в результаті яких виникає розм'якшення твердих тканин зуба з утворенням порожнини [301–303]. За літературними даними від 80 до 90 % дітей з молочним прикусом, близько 80 % підлітків на момент закінчення школи мають каріозні порожнини, а 95-98 % дорослих мають заплomboвані зуби [14, 110, 138, 143, 150, 151, 249].

Карієс є попередником більшості захворювань. До них відноситься значна кількість запальних процесів щелепно-лицьової області, порушення функції травлення, вплив на психоемоційну сферу, зниження резистентності організму до дії різних мікробних та вірусних інфекцій [408]. Тому лікування та профілактика захворювань твердих тканин зубів на сьогодні залишаються актуальним питанням сучасної медицини і фармації.

Виникнення карієсу зубів пов'язують із наступними факторами: мікроорганізми порожнини рота (карієсогенна флора); характер та режим харчування (наявність та кількість в раціоні простих вуглеводів – цукру); кількість і якість слиновиділення (ремінералізуючий потенціал слини, буферні властивості, неспецифічні й специфічні фактори захисту слини); зрушення у функціональному стані організму; кількість фтору та кальцію, що надходить в організм; вплив навколишнього середовища тощо [161, 248, 298, 433, 518].

Однак основні фактори для виникнення карієсу наступні: карієсприйнятливість зубної поверхні, карієсогенні бактерії, ферментуючі вуглеводи та час [46, 219, 493].

➤ *Карієсприйнятливість зубної поверхні*

Емаль зуба – найтвердіша тканина людського організму. Вона на 96 % складається з мінералів, в основному з гідроксиапатитів, які дуже сприйнятливі до кислот, тому руйнування емалі починається вже при рН 4,5.

Карієсприйнятливість зубної поверхні залежить від багатьох факторів:

- властивість анатомічної поверхні зуба: у природних фіссурах і в проміжках між зубами є сприятливі умови для довгострокової фіксації зубного нальоту;
- насиченість емалі зуба фтором: утворюються фторапатити, більш стійкі до дії кислот;
- гігієна порожнини рота: своєчасне видалення зубного нальоту запобігає подальшому розвитку карієсу;
- фактор дієти: м'яка, багата вуглеводами їжа сприяє утворенню зубного нальоту; недостатня кількість вітамінів і мікроелементів негативно впливає на загальний стан організму й, особливо, слини;
- якість та кількість слини: невелика кількість в'язкої слини сприяє прикріпленню бактерій до «пеллікули» і утворенню зубного нальоту. Дуже важливий вплив на карієсрезистентність емалі мають буферні властивості слини (які нейтралізують кислоти) і кількість імуноглобулінів та інших факторів захисту в слині;
- генетичний фактор;
- загальний стан організму [7, 224, 281, 317, 467].

➤ *Карієсогенні бактерії*

У результаті порушень гігієни порожнини рота на зубах з'являється скупчення м'якого зубного нальоту, що складається переважно з полісахаридів, які є прекрасним джерелом харчування і місцем розмноження бактерій та грибків. Отже, розвиток карієсу починається саме з утворення зубного нальоту, який з плином часу ущільнюється, твердіє і перетворюється в зубну бляшку, видалити яку звичайним чищенням зубів вже дуже важко. У порожнині рота знаходиться велика кількість бактерій, але у процесі

формування зубного нальоту й наступної демінералізації емалі беруть участь здебільшого кислотоутворювальні стрептококи (*St. mutans*, *St. sanguis*, *St. mitis*, *Str. salivarius*), для яких характерне анаеробне бродіння, і лактобактерії (*Lactobacilli*). Ці бактерії в якості продукту життєдіяльності продукують молочну кислоту, яка при постійній дії на зуб призводить до поступової демінералізації та руйнування емалі [197, 205, 234, 236, 534].

➤ *Ферментуючі вуглеводи*

Вже через кілька хвилин після прийому вуглеводів, особливо сахарози, відзначається зменшення рН з 6 до 4. У зубному нальоті крім молочної кислоти, що безпосередньо утворюється при бродінні вуглеводів, виробляються мурашина, масляна, пропіонова й інші органічні кислоти. Саме вони призводять до руйнування поверхні емалі. Наявність і активність бродіння в нальоті залежить від кількості та якості доступних вуглеводів. Найбільш інтенсивно йде бродіння сахарози, менш – глюкози й фруктози. Маніт, сорбіт і ксиліт також проникають у зубну бляшку, однак внаслідок незначної активності ферменту, що перетворює їх у фруктозу, вони є безпечними [100, 139, 198, 297].

➤ *Час*

Частота, з якою зуб піддається карієсогенній дії кислот, впливає на імовірність виникнення карієсу. Після кожного прийому їжі, що містить цукор, мікроорганізми починають продукувати кислоти, які руйнують емаль. Згодом ці кислоти нейтралізуються буферними властивостями слини й частково демінералізованою емаллю. Після кожного періоду впливу кислот на емаль зуба неорганічні мінеральні складові зубної емалі розчиняються й можуть залишатися розчиненими 2 години. Якщо приймати вуглеводи періодично протягом дня, то рН протягом тривалого часу буде низьким, буферні властивості слини не встигають відновити рН і виникає імовірність незворотного руйнування поверхні емалі. У середньому карієс контактних поверхонь у постійних зубах прогресує повільно й порожнина може формуватися протягом 4 років. Але оскільки корінь зуба покритий більш м'якою тканиною – цементом, карієс у цій частині розвивається у 2,5 рази

швидше, ніж в області емалі. У випадку, якщо гігієна ротової порожнини вкрай незадовільна та дієта багата цукром, карієс може розвинути буквально через кілька місяців після прорізування зуба [131, 243, 248].

Карієс поширюється у дентині під емаллю та інфікує пульпу – нервово-судинний пучок, який розташовується всередині зуба і насичує його. Виникає гостра біль, і лікарю приходить видалити пульпу, обробляти і пломбувати канали та ставити пломбу. Якщо цього не проводити, інфекція повністю руйнує нервово-судинний пучок, який згодом починає розкладатися і проникає через апікальний отвір у кісткову тканину навколо зуба. Унаслідок відбувається запалення, яке не надає змоги гарантувати збереження зуба та зобов'язує протезуванню. Крім того, без своєчасного й належного лікування карієс може перейти в більш важкі форми захворювання (пульпіт, періодонтит) і взагалі привести до втрати зуба [1, 22].

Отже, як захворювання пародонту, так і патології твердих тканин призводять до втрати зубів, що, своєю чергою, вимагає використання якісних зубощелепних протезів і апаратів для відновлення втрачених функцій [67, 102].

Після протезування зубів настає адаптаційний період, протягом якого пацієнт звикає до конструкції протеза. Адаптаційний період проходить у всіх по-різному, насамперед, в залежності від виду протезів (знімні та незнімні) і матеріалів, з яких вони виготовляються (кераміка, фарфор, сплави з хрому, нікелю, оксиду цирконію, титану та кобальту, пластмаса, композитні матеріали, фотополімери тощо) [66, 106, 185, 436].

Стоматологи виділяють характерні ускладнення після протезування зубів, які можуть виникнути як відразу після процедури, так і через деякий час після неї. До них відносяться:

- болісні відчуття, що виникають під тиском протеза на ясна або сусідні зуби;
- незручності внаслідок відчуття стороннього предмета у ротовій порожнині;

- зміна прикусу – ця незручність виникає як через незвички, так і внаслідок некоректно виготовленої конструкції;
- рясне слиновиділення;
- травмування ясен, і, як наслідок, виникнення запалень, набряків, почервоніння, кровотеч і, як правило, неприємного запаху з рота;
- порушення мови, що виникає внаслідок того, що язик пацієнта звик займати певне положення для вимови тих чи інших звуків.

Протези і конструкції належать до найбільш частих причин розвитку запальних реакцій, що призводять до появи підвищеної чутливості та кровоточивості ясен, а при тривалому перебігу – до розвитку важких хронічних захворювань. При цьому запальні процеси можуть проявлятися у вигляді гінгівітів, пародонтитів, стоматитів, пролежнів і хронічної травми [129, 286, 414].

Серед найбільш поширених причин запалення ясен після протезування виділяють:

- неправильно виготовлені конструкції знімного або постійного протеза, що позначається на стані не тільки ясен і ротової порожнини, але і всього організму в цілому;
- алергічна реакція на матеріали, з яких виготовлена стоматологічна конструкція;
- неправильне навантаження, що може стати причиною перенапруги окремих ділянок щелепи, травмування ясен і, в кінцевому підсумку, розвитку запалення;
- застосування для протезування слабоеластичного матеріалу, а також непередбачене розташування фіксуючих гачків з металу, що призводить до подразнення ясен;
- недостатній гігієнічний догляд за порожниною рота та конструкцією протеза;
- авітаміноз та зниження захисних функцій організму;

- руйнування опорних зубів, викликане карієсом або періодонтитом;
- схильність до гінгівіту.

Неправильно підібрані зубні протези також призводять до травм слизової оболонки порожнини рота і, в результаті, до утворення катарального запалення або виразок. Такі виразки називаються протезними. Вони можуть розташовуватися безпосередньо під протезом, зазвичай мають форму кола або еліпса і за розміром не перевищують 1 см. Виразка являє собою блідий струп, оточений червоною каймою. Найчастіше виразки, що утворилися при носінні протезів, малі й безболісні, та зникають після корекції протеза і звикання до нього. Але трапляється, що неправильно виготовлений протез або той, що погано встановлений, є причиною болю в роті, яка посилюється у разі користування протезом. При цьому виразки довгий час не проходять і стають хронічними [2, 222].

Розвиток захворювань твердих тканин зубів під протезами є також поширеною проблемою. Карієс, пульпіт найчастіше виникають на опорних зубах. Їх розвиток відбувається в результаті недостатнього догляду за порожниною рота. Слід розуміти, що між яснами і протезом є невеликий простір, де накопичується зубний наліт і бактерії. В разі недостатньої гігієни бактерії в свою чергу викликають пошкодження зубів і призводять до розвитку карієсу і його ускладнень [414].

Отже, розглянувши етіопатогенез вищезазначених стоматологічних захворювань та їх ускладнень, можна виділити основні симптоми:

- біль (ниючий, гострий, пульсуючий);
- запалення та набряк ясен;
- кровотечія;
- гнійні виділення;
- утворення виразок;
- неприємний запах з рота;
- почуття дискомфорту в ротовій порожнині.

Враховуючи це, пошук раціональних лікарських засобів та методів лікування стоматологічних захворювань, що чинять комплексну дію на тканини ротової порожнини і проявляють пролонговану антибактеріальну, протизапальну, знеболювальну, кровоспинну, імуномодельюючу дію та здатні поліпшити кровообіг, посилити регенерацію тканин пародонта і твердих тканин зубів є на сьогодні актуальним завданням медицини і фармації.

1.2 Ксеростомія: симптоми, причини, наслідки та способи лікування

Дуже часто при різних стоматологічних патологіях та низці інших причин (табл. 1.1) виникає ксеростомія або «сухість у роті», що є досить поширеним патологічним станом [156, 244, 390, 520].

Таблиця 1.1

Причини виникнення ксеростомії

Причина	Приклади
1	2
Стоматологічні захворювання	- запалення ясен; - карієс; - кандидоз; - різні інфекційні захворювання ясен, язика і глотки; - виникнення труднощів у носінні зубних протезів.
Курсовий прийом лікарських препаратів	- практично всі антибіотики; - анальгетики; - ліки від кашлю; - гіпотензивні засоби; - спазмолітики; - діуретики; - антигістамінні препарати;

Продовження табл. 1.1

1	2
	- протигрибкові засоби; - цитостатики; - препарати для зниження ваги; - таблетки від діареї і блювоти; - більшість засобів для лікування нервово-психічних захворювань: антидепресанти, міорелаксанти та ін.
Системні захворювання	- аутоімунні захворювання (синдром Шегрена, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, ревматоїдний артрит, склеродермія та ін.); - ендокринні захворювання (цукровий діабет, клімактеричний період та ін.); - гіпертонічна хвороба; - патологія шлунково-кишкового тракту, печінки та нирок (виразкова хвороба, біліарний первинний цироз печінки, гепатит С, фіброзний цистит); - неврологічна патологія; - ВІЛ.
Променева та хіміотерапія	в процесі лікування онкологічних захворювань
Хірургічні операції	- на голові; - в області обличчя; - у ротовій порожнині.
За захворювання слинних залоз	- хронічний паротит; - сіалоденіт, сіалодохіт;

Продовження табл. 1.1

1	2
	- слинокам'яна хвороба; - травми слинних залоз.
Дисбаланс рідин та електролітів	- діарея та блювота; - поліурія; - білкова недостатність; - втрата крові; - підвищена фізична активність; - тривалі та часті перельоти; - ротове дихання (хропіння або утруднення носового дихання: викривлення носової перегородки, нежить, гайморит, набряклість носових пазух, алергічний риніт, поліпи та ін.); - підвищена температура у разі будь-якого захворювання або інфекційної хвороби; - недостатнє вживання рідини.
Тривалі стресові умови та високі психоемоційні навантаження	- стрес; - збудження; - депресія.
Шкідливі звички	- тютюнопаління; - частий прийом алкоголю.
Дефіцит вітамінів та мікроелементів	- вітамін А; - вітаміни групи В, Е, РР; - залізо.
Недостатність жувального навантаження	- часткова відсутність зубів; - лінощі жування; - відсутність в раціоні грубої волокнистої їжі.

Ксеростомію легко розпізнати за такими симптомами, як:

- почуття сильної спраги;
- сухість у ротовій порожнині та глотці;
- відчуття липкості мови;
- поява тріщин на губах;
- відчуття свербіння і печії у роті;
- наявність запалень на слизовій оболонці;
- почервоніння язика, блідість губ;
- поява неприємного запаху з рота;
- біль у горлі, охриплість голосу.

На тлі гіпосалівації пригнічуються захисні механізми ротової порожнини та усього організму в цілому, адже вони позбавляються природного захисного середовища – слини, що бере участь в процесі мовлення та виконує безліч функцій, включаючи змащення, забезпечення смакових відчуттів, допомогу при ковтанні та перетравленні їжі. Крім того, слина, завдяки своєму складу, сприяє дозріванню і ремінералізації емалі та забезпечує захист порожнини рота від різних патогенних мікроорганізмів; утворює пелікулу, що захищає емаль та слизову оболонку від пошкодження; завдяки наявності буферних систем, нейтралізує органічні кислоти, що виробляються бактеріями зубного нальоту; забезпечує функції переносника антитіл; має антимікробні властивості. Тому зменшення кількості слини, що виділяється, знижує захисні механізми ротової порожнини і, у свою чергу, усього організму. При ксеростомії особливо великим є ризик розвитку захворювань слизової оболонки порожнини рота, появи виразок та симптомів її запалення, що відповідно, потребує проведення своєчасних та ефективних лікувально-профілактичних заходів [123, 451, 466, 498, 516].

Щоб усунути сухість у роті, насамперед, потрібно розібратися з першопричиною проблеми. Якщо винуватцем ксеростомії є певне захворювання, його потрібно вилікувати.

Разом з тим, можливо позбутися ксеростомії, якщо дотримуватись деяких рекомендацій:

- необхідно якомога частіше пити воду, бажано невеликими порціями;
- обмежити вживання цукру;
- користуватися рідиною для полоскання ротової порожнини, що не містить спирту;
- менше їсти гострого і солоного, крім того, необхідно, щоб у раціоні були присутні рідкі страви;
- за можливістю необхідно відмовитися від куріння і алкоголю або обмежити їх кількість.

Симптоматична терапія ксеростомії спрямована на зменшення симптомів сухості порожнини рота і полегшення стану пацієнта та може відбуватися у наступних напрямках [163]:

- профілактика та лікування стоматологічних захворювань: карієсу, запалення ясен, грибкової інфекції;
- штучне зволоження слизової оболонки;
- стимуляція вироблення слини.

Існує 4 способи стимуляції слиновиділення [47, 75, 327, 400, 412]:

- механічний:  передбачає споживання жорсткої їжі та використання жувальних гумок, які сприяють значній активізації слиновиділення не тільки за рахунок механічної стимуляції, але і завдяки наявності смакових наповнювачів у їх складі. Відомі наступні жувальні гумки для профілактики ксеростомії: Biotene Dry Mouth Gum (GlaxoSmithKline, Німеччина); Xeros® chicle dental (Dentaid, Іспанія).
- хімічний:  передбачає використання різних засобів, що стимулюють слиновиділення за рахунок впливу на смакові рецептори

порожнини рота – найбільший ефект викликають прянощі, м'ятні та фруктові композиції. З цією метою також використовують органічні кислоти – лимонну, аскорбінову або яблучну.

- електричний:  передбачає застосування інтраоральних апаратів (напр., Salitron), що стимулюють роботу слинних залоз за рахунок впливу електричних імпульсів.
- фармакологічний:  передбачає застосування препаратів М-холіноміметиків (Пілокарпін, Ацеклідін) та інгібіторів холінестерази (Прозерин, Галантамін); препаратів, які надають пряму подразнювальну дію на слинні залози (Йодид калію); засоби рефлексного ефекту на слинні залози (настойка полину, настої та відвари з трави шавлії, ромашки, кореню лепехи, солодки і алтею, листя мати-й-мачухи і термопсису; олія шипшини і «Хлорофіліпт»); антиоксиданти (Мексидол).

З метою зволоження порожнини рота зазвичай застосовують ополіскування, зрошення та примочки розчинами гліцерину, лізоциму, а також засобами на основі ліпідів, пептидів й полісахаридів природного походження [163, 341, 342].

Для зволоження слизової оболонки при ксеростомії можна використовувати спеціальні засоби для ополіскування, спреї, гелі та зубні пасти, наприклад, із серії «Лакалут Флора» (Dr. Theiss Naturwaren, GmbH, Німеччина), що містять олії оливи і петрушки; засоби під брендом Biotene (GlaxoSmithKline, Німеччина) – «Biotene Mouthwash», «Biotene Dry Mouth Oral

Rinse», «Biotene з кальцієм», «Biotene Oral Balance Gel», «Biotene Oral Balance Liquid», «Moisturizing Mouth Spray», що містять біологічно активні ферменти і зволожуючі полімери, які підвищують природну функцію слини, зволожують порожнину рота і захищають від неприємного запаху з рота, викликаного бактеріями; гель лікувальний «Xerostom» (Biocosmetic, Іспанія) на основі запатентованої інноваційної формули комплексу SALI-aktive (оливкова олія, бетаїн, ксилітол) та папаїну, екстракту петрушки, вітамінів Е, В5 для швидкого лікування ксеростомії і усунення її ускладнень; спрей «Гіпосалікс» (Biocodex, Франція), який за допомогою пульверизатора наноситься пацієнтом на слизову оболонку щік, язика і глотки; спрей «Salivix» та ін. [155, 206, 293].

В особливо складних випадках для зняття симптомів сухості слизової оболонки лікарі назначають штучні замінники – препарати «штучної слини»: “MouthKote”, “NeutraSal”, “Aquoral”, “Caphosol”, “Salivart”, «Бенсиллол», «Saliva-plus» [162, 192, 261, 521].

Отже, профілактика і лікування ксеростомії є ефективним методом попередження багатьох стоматологічних патологій, особливо захворювань слизової оболонки порожнини рота.

1.3 Профілактика та лікування стоматологічних захворювань

Одним з важливих принципів лікування запальних захворювань пародонта є використання необхідного комплексу методів і засобів, спрямованих на вогнище в пародонті й організм хворого в цілому.

При відсутності необхідного лікування захворювання пародонта можуть призвести до розхитування або випадання зубів, появи вогнищ хронічної інфекції, виникнення різних захворювань внутрішніх органів, ослаблення організму та інших серйозних наслідків. Тому їх лікування має проводитися комплексно, цілеспрямовано і суворо індивідуалізовано. Воно включає як місцеве, так і загальне лікування [10, 22, 135, 196, 401].

Серед ЛЗ, що впливають на ланки патогенезу захворювань пародонту, найчастіше використовують препарати місцевої дії [48, 133, 360]. До них висуваються особливі вимоги, а саме багатоспрямованість дії – наявність антимікробного, протизапального, кровоспинного, анальгезувального, імуномодулюючого, регенеруючого ефектів. Також ці препарати повинні забезпечувати у вогнищі запалення сталу концентрацію лікарських речовин, не викликати побічних ефектів, бути стабільними при зберіганні. Медикаментозні засоби місцевої дії можуть застосовуватись у вигляді іригацій, аплікацій, пародонтальних пов'язок, спреїв, льодяників, а також у вигляді вкладок у пародонтальні кишені [62, 100, 113, 152, 426].

В якості етіотропного лікування використовуються антибактеріальні та антисептичні препарати, які впливають на причину захворювання і попереджають вторинне інфікування [19, 356, 394]. З представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку препаратів представниками даної групи є хлоргексидин, метронідазол, цеталконію хлорид, гексетидин, хлорбутанол та камфора. На сьогоднішній день популярними лікарськими засобами з цими речовинами у складі є спреї «Гівалекс» (Великобританія), «Гексорал» (Франція), «Хепілор» (Україна), «Грипоцитрон Лор» (Україна), розчини «Ангілекс-Н» (Україна), «Дента» (Україна), «Корсодил» (Великобританія), «Хлоргексидин» (Україна), гелі «Диклоран® Дента» (Індія), «Метрогіл Дента» (Індія), «Метродент» (Індія), «Дентагель» (Україна), «Метровіол Дента» (Україна), «Стомато-Гель Здоров'я» (Україна), «Метрогекс» (Індія), «Дентамет» (Росія), «Пародіум» (Франція), «Холісал» (Польща, Канада), «Холіцет» (Індія) та мікрочип «PerioChip» (Ізраїль) [50, 116, 230, 264, 269, 284, 529].

Крім того, на сьогодні антисептична обробка ясен також проводиться за допомогою розчинів, що застосовуються у вигляді полоскань і ванночок: 1-3 % розчини резорцину, 1-2 % розчини метиленового синього, розчин перманганату калію (1: 1000), 0,5 % розчин етакридину лактату (риванол), 2-10 % розчини хлориду цинку, 0,05-0,2 % розчини хлоргексидину, 0,02 % розчин фурациліну,

препарати йоду (1 % розчин йодинолу, розчин Люголю), розчин корсодилу, 0,01 % розчин мірамістину, 1 % розчин борної кислоти та ін.

Останнім часом широко використовують препарати рослинного походження: 1 % спиртовий розчин новоіманілу, 0,2 % розчин сангвірітрину (препарат з трави маклейї), 0,2 % розчин сальвіну (препарат з шавлії), 1% розчин хлорофіліпту (препарат з листя евкаліпта), ромазулану (препарат з квіток ромашки), 4 % спиртовий розчин прополісу, настойка прополісу (1:10), календули, арніки, мараславін (витяг з полину, гвоздики, чорного перцю), 40 % настойка «Фітодент» (з кореневищ лепехи, квіток календули, ромашки, софори, листя кропиви, трави чистотілу, плодів шипшини), екстракт рідкий «Ротокан» та «Фітокан-ДНЦЛЗ» (з квіток ромашки, нагідок, деревію), які рекомендують вводити у вигляді полоскань, аплікацій на ясна і турунд в пародонтальні кишені [189, 385, 431, 458].

Також поширене застосування лікувально-профілактичних зубних паст, до складу яких входять екстракти лікарських рослин, що традиційно і успішно використовуються в стоматології: зеленого чаю, звіробою, календули, меліси, м'яти, міри, ромашки, ратанії, шавлії, евкаліпту та ін. («Асепта», «Аквафреш», «Коридент», «Лакалут», «Президент», «Сілка» та ін.). Добре допомагають ополіскувачі «Ксидент», «Дента Сол», «Асепта», «Лакалут», «Президент» та гелі «Пансорал перші зуби», «Дентафіт», «Дентинокс-Н», «Камістад», «Камідент-Здоров'я», що містять крім ЛРС і антисептичні засоби, які сприяють зміцненню зубної емалі та ясен, запобігають утворенню зубного нальоту [8, 432].

При виборі зубних паст також віддають перевагу таким, що містять речовини, які розчиняють бляшку і мають у своєму складі протизапальні або ферментні компоненти, напр., лізоцим та папаїн («Коридент», «Колгейт», «Лісова», «Екстра», «Пепсодент», «Лісовий бальзам», «Пародонтол», «Splat» та ін.) [21, 119].

При наявності в пародонтальних кишенях грибкової флори використовують протигрибкові препарати: мазь клотримазол, нізорал,

ністатин, амфотерицин (1 % розчин, крем), леворин та ін. При наявності трихомонад в пародонтальних кишнях застосовують 1 % розчин трихополу або трихомонацид, 0,02 % розчин хлоргексидину біглюконату [154].

Патогенетичне лікування полягає в застосуванні протизапальних препаратів, які найчастіше представлені нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ): диклофенак натрію, що входить до складу гелю «Диклоран® Дента» (Індія), та холіну саліцилат, що включений у спреї «Гівалекс» (Великобританія), «Хепілор» (Україна), «Грипоцитрон Лор» (Україна), розчини «Ангілекс–Н» (Україна), гелі «Холісал» (Польща, Канада) та «Холіцет» (Індія). Як відомо, НПЗЗ, крім протизапальної активності, мають і знеболювальну дію [61, 64, 134, 346].

При загостренні пародонтиту перед хірургічним втручанням рекомендують прийом всередину метронідазолу або сіфлокса (препаратів фторхінолонової групи). З антибіотиків віддають перевагу лінкоміцину, тетрацикліну з попередньою перевіркою чутливості мікрофлори. Слід зазначити, що антибіотики використовують у виняткових випадках і строго за показаннями [9].

В якості антиоксидантної терапії деякі автори рекомендують введення в пародонтальні кишені емульсії дибунола, розчину оліфену, БАК-препарату, що містить супероксиддисмутази, каталази, пероксидази, біомасу рослинних клітин в поєднанні з мікроелементами. Місцева медикаментозна терапія при пародонтиті не замінює хірургічного усунення пародонтальних кишень. Для підвищення антиоксидантного захисту застосовують всередину аскорбінову, нікотинову кислоти, токоферолу ацетат, Endur E, аевіт та інші препарати. Нормалізація стану мікроциркуляторного русла досягається використанням гепарину та лізоциму (місцево, у вигляді пов'язок, гелів, мазей), електрофорезу тренталу, нікотинової кислоти та інших препаратів, а також різними видами масажу (пальцевий, зубною щіткою, гідромасаж), дарсонвалізацією і застосуванням інших фізичних факторів. Рекомендують також застосовувати патентовані лікувальні пов'язки Septo-рас, Voco-рас, пасту-пов'язку

стоматологічну зі спрямованою фізіологічною дією (містить лізоцим, вітаміни А, Е та ін.). Також застосовуються лікувальні пов'язки зі стероїдними мазями, для чого їх змішують з порошком штучного дентину [128, 181, 508].

Дуже важливо правильно діагностувати і лікувати різні види виразок в порожнині рота – ангулярний хейліт, променеве запалення слизової оболонки, зворотні виразки, ерозивний лишай, неінфекційне запалення тканин порожнини рота та ін. Наприклад, ураження, викликані носінням протезів, потрібно піддавати біопсії для виключення виразкового переродження та гематологічної патології. При виразках у роті симптоматична допомога може бути досягнута місцевими лікарськими засобами протизапального, ранозагоювального, противогрибкового, антибактеріального та місцевоанестезуючого характеру: бекламетазону дипропіонат (аерозоль, (50 мг)), гідрокортизон і міконазол (крем або мазь (1%) з міконазолом (2%)), бензидаміну гідрохлорид (полоскання (0,15%), спрей (0,15%)), лідокаїну гідрохлорид (мазь (5%)), холіну саліцилат (гель (8,7%)), кармелос натрію (паста (16,5%)), гідрокортизон (таблетки для розсмоктування (2,5 мг) і крем (1%)), триамцинолону ацетонід (паста (0,1%)), бетаметазон (таблетки (0,5 мг)) [52, 61, 246].

Отже, важливим компонентом терапії запальних захворювань пародонта є застосування антибактеріальних засобів. Разом з тим широке, а часом необґрунтоване і безконтрольне застосування хіміопрепаратів призводить до формування штамів з резистентністю до антибіотиків. Установлено, що їх селекція відбувається, зокрема, при різких перепадах концентрацій препаратів, що спостерігається при місцевому застосуванні різних антибактеріальних лікарських форм у вигляді полоскань, мазей, паст, які легко змиваються слиною. Вирішення цієї проблеми може бути реалізовано наступними шляхами:

- використанням антисептичних препаратів, які на відміну від антибіотиків мають широкий антибактеріальний спектр і не індукують резистентність мікробів;

– створенням пролонгованих ЛФ на основі компонентів, які сорбуються на слизовій оболонці порожнини рота або створюють депо в пародонтальних кишнях на довготривалий період [60, 107, 152].

Ще одним важливим фактором профілактики більшості стоматологічних захворювань є достатнє вживання вітамінів та мінералів. Дефіцит життєво важливих мікро- та макроелементів в організмі сприяє дисбалансу фізіологічних процесів з формуванням патологічних станів та захворювань [24, 420, 475].

Мікро- та макроелементи не тільки здатні усувати запальний процес, але й мобілізувати захисні сили організму, стимулювати мікроциркуляцію крові та обмінні процеси в тканинах пародонта і слизової оболонки, сприяти зміцненню зубної емалі та підвищенню стійкості до каріозних уражень, а також покращувати живлення ясен та зубів [167, 533].

У разі захворювань пародонту спостерігається достовірне зниження у слині необхідних макро- та мікроелементів: кальцію, калію, магнію, марганцю та фосфору, та підвищення рівня міді, що може говорити про виражений запальний процес [420, 475].

Участь мікро- та макроелементів у метаболізмі пов'язана з побудовою скелета та зубів (кальцій, фосфор), підтримкою осмотичних властивостей (натрій, калій), кровотворенням (залізо, мідь). Багато хто з них є активаторами та кофакторами ферментів (магній, мідь, залізо, селен та ін.), входять до складу гормонів тощо [167, 533].

Нестача кальцію (Ca) та фосфору (P) негативно позначається на всій кістковій системі, в тому числі і на зубощелепній. Ca і P не тільки вбудовуються в кристалічні решітки апатитів, чим забезпечують цілісність і міцність твердих тканин зубів, а й знижують кислотність бактеріального генезу, тим самим запобігаючи демінералізації емалі та виникнення карієсу. Також завдяки цим елементам утворюється так звана буферна система, яка самостійно контролює кислотність у порожнині рота. Внаслідок ремінералізації значно знижується чутливість зубів та покращується стан тканин пародонту [24, 167, 420, 475, 533].

Включення до складу ЛЗ таких мікроелементів, як магній, кремній, калій і натрій покращує мікроциркуляцію тканин пародонту, відновлює енергетичний баланс клітин, посилює процеси регенерації, нормалізує кисневий баланс тканин, а також сприяє зміцненню емалі та підвищенню її стійкості до дії кислот [420, 475].

Крім того, магній та кремній сприяють кращому засвоєнню необхідних для твердих тканин елементів – кальцію та фосфору [24, 533]. Метали молібден та алюміній пригнічують вихід кальцію з тканин зуба при дії кислот та стимулюють включення фтору в емаль [24, 167].

Доведено вплив дефіциту фтору, міді, цинку, кобальту на зниження твердості дентину. При дефіциті цинку відмічено більш активний перебіг карієсу, відзначається погіршення гігієнічного стану ротової порожнини, зниження місцевого імунітету [24, 420].

Марганець викликає в дентині осередкове нерівномірне накопичення основної речовини, є металокомпонентом лужної фосфатази та аденозинтрифосфати і, у зв'язку з цим, відіграє роль у формуванні та мінералізації зубів, зумовлює їх карієсрезистентність. Крім того, у стоматологічній практиці препарати марганцю застосовуються при неприємному запаху з рота [24, 533].

Залізо сприяє зміцненню твердих тканин зуба, певною мірою знижує захворюваність на карієс, стимулює обмінні процеси в тканинах, збуджує функцію кровотворних органів та регенерацію крові [24, 420, 533].

Доведено, що мідь має виражену протизапальну властивість і в стоматологічній практиці застосовується при лікуванні захворювань ясен і зубів: стимулює утворення органічної частини основної речовини дентину, сприяє зміцненню твердих тканин зуба, певною мірою знижує захворюваність на карієс [167].

Отже, комплекс макро- та мікроелементів покращує мікроциркуляцію крові в тканинах пародонту та нормалізує мінеральний обмін, що сприяє загоєнню тканин, усуненню запалень, зміцненню тканин пародонту та

слизової оболонки порожнини рота, покращує живлення ясен, зубів та знижує ризик розвитку карієсу.

Уведення діючих речовин у тверді тканини зубів ускладнено за рахунок значної щільної структури тканин емалі. Існує кілька груп профілактичних і лікувальних стоматологічних засобів [13, 65, 218, 405, 473]:

- засоби гігієни порожнини рота (зубні пасти (гелі));
- засоби для полоскань (зубні еліксири, розчини, настойки, екстракти, настої і відвари з ЛРС / зборів);
- засоби для аплікацій (гелі, лаки, плівки, спреї, аерозолі);
- засоби для втирання у тканини зуба (пасти, гелі);
- засоби для перорального прийому (фторована сіль, вітаміни та мікроелементи, таблетки натрію фториду);
- засоби для герметизації фісур (силанти, герметики)
- засоби для введення у пародонтальні кишені (вкладки).

В процесі індивідуального вибору засобів гігієни стоматологу необхідно досить чітко уявляти як «потенційну ефективність» препарату, так і можливу побічну дію обраного складу.

При профілактиці та лікуванні карієсу користуються наступними методами: блокування чутливих нервових закінчень і перебудова структури твердих тканин зуба, їх ремінералізація (засоби з вмістом іонів фтору, кальцію, фосфору та гідроксиапатиту); герметизація поверхні дентину і цементу за допомогою адгезивних систем, герметиків, воскових композицій, нерозчинних сполук та інших засобів [191, 280, 403, 536].

До однієї з груп діючих речовин для профілактики та місцевого лікування карієсу в першу чергу відносять препарати на основі фтору, які впливають на зміну структури твердих тканин зубів. Фтористі сполуки адсорбуються на поверхні зуба і вступають у хімічний зв'язок з кристалами гідроксиапатиту, заміщаючи гідроксильну групу, вони утворюють фторапатит – більш стійку сполуку, ніж гідроксиапатит. При цьому відбувається

ущільнення структури емалі, яка стає менш чутливою до впливу зовнішніх факторів. Фтор посилює ремінералізацію демінералізованих областей і підвищує резистентність емалі до дії кислот. Паралельно можуть використовуватися три способи застосування фторидів: фторування питної води, солі, молока; професійне застосування препаратів фтору в стоматологічних кабінетах; індивідуальне використання фторовмісних засобів гігієни порожнини рота в домашніх умовах у вигляді зубних паст, еліксирів, таблеток, розчинів, паст, гелів, лаків та інших лікарських форм [274, 288, 457, 464].

Деякі автори відносять до групи і фторовмісні жувальні гумки. Така форма введення фтору має переваги, оскільки дає можливість індивідуально підійти до призначення препаратів фтору з урахуванням активності течії каріозного процесу, особливостей харчування та інших факторів, комбінуючи його з іншими способами профілактики та лікування карієсу зубів [313, 314, 532].

У етіотропній терапії першорядне значення має усунення мікробної бляшки і контроль її утворення. Це досягається застосуванням медикаментозних засобів, що володіють антибактеріальними і протиналітними властивостями. При цьому антибактеріальні препарати, що застосовуються для впливу на зубну бляшку, повинні володіти широким спектром протимікробної активності щодо пародонтопатогенних бактерій, запобігати адгезії й розмноженню мікроорганізмів на поверхні зуба та зубоясенної борозни (тобто володіти протибляшковою дією). Для цього до складу лікарських засобів водять протеолітичні ферменти (напр., лізоцим, папаїн). Протеолітичні ферменти (протеази) розщепляють молекули білка, гідролізують пептидні зв'язки глікопротеїнів нежиттєздатних тканин. Розплавляють некротизовані тканини і фібринні утворення, розріджують в'язкі секрети і екsudати, згустки крові, покращують мікроциркуляцію, прискорюють процес регенерації, мають виражену протизапальну і протинабрякову дію. Крім того, протеази руйнують мікробний наліт,

виявляючи освітлювальну (вибілювальну) дію на емаль (за рахунок ферментативного розчинення пептидів зубної бляшки), а також очищаючу (запобігають утворенню зубного нальоту), розчиняючи білковий матрикс зубного нальоту (мікробного і пігментного) і полегшуючи його видалення. Ці властивості забезпечують місцеве очищення твердих тканин зубів, надаючи при цьому профілактичну і лікувальну дію [443, 459, 477].

Крім того, використовують протикарієсні зубні пасти: «Фтородент», «Жемчуг», «Ремодент», «Blend-a-med», «Aqua-fresh», «Signal», «Colgate», «Lacalut», «Splat» та ін. [288, 369, 409]. В даний час також застосовують гелі, такі як Pro Fluorid geelle, Lawefluor, Белгель F та ін.

Перспективним напрямком є розроблення аплікаційних форм пролонгованої дії, прикладами яких є стоматологічні плівки та лаки. З метою збільшення експозиції препарату на поверхні зубів запропоновані фтористі лаки «Біфлюорид 12», «Fluor Protector», «Глянцлак» та ін. [202, 437].

Найпершим і необхідним заходом при виникненні дискомфорту і запаленні під час носіння протезів є усунення причини – видалення або корекція ортопедичної конструкції, очищення зубів від нальоту і каменю, усунення джерел хронічної інфекції в організмі. Тільки після цього слід переходити до симптоматичного лікування, яке включає в себе використання місцевих лікарських препаратів, що володіють знеболювальним, антисептичним, протизапальним, ранозагоювальним і кератопластичним (епітелізуючим) ефектом.

Специфічна протимікробна і протизапальна терапія може включати в себе прийом антибіотиків, проте найчастіше досить проводити полоскання з використанням антисептичних розчинів, а також застосовувати гелі та інші зовнішні засоби для ясен, що перешкоджають виникненню пролежнів і знижують запальну реакцію.

Для ліквідації нальоту і мікробних вогнищ потрібно доглядати за протезами та полоскати порожнину рота спеціальними антибактеріальними розчинами [145, 397].

Відсутність болю під протезом є найважливішим фактором якнайшвидшої адаптації пацієнта до протеза. Біль і набряк, що виникають після протезування, можна усунути, використовуючи відвари і настої різних трав: шавлії, ромашки, кори дуба, календули та ін. [28, 193, 242]. Для зниження больових відчуттів також застосовують фізіотерапевтичні процедури (опромінення слизової оболонки короткими УФ-променями, гідротерапія та аерозольтерапія протизапальними, антисептичними та іншими речовинами). При гострих болях призначають аплікації знеболювальних засобів: бензокаїн – гель «Дентол» (Канада), розчин «Бєбідент» (Німеччина-Росія); лідокаїн – гелі «Дентинокс-Н (Німеччина), «Камістад» (Німеччина-Росія), «Камідент-Здоров'я» (Україна); хлоралгідрат – розчин «Дента» (Україна) [50, 357].

Отже, з вищенаведеного можна зробити висновок, що фармацевтичний ринок України представлений широким арсеналом стоматологічних ЛЗ у різних ЛФ. Однак, враховуючи, що вид ЛФ активно впливає на біотрансформацію уведених у неї лікарських речовин, всі засоби для профілактики і лікування захворювань твердих тканин зубів, пародонту та слизової оболонки ротової порожнини повинні призначатися тільки у раціональних ЛФ, у яких вони у максимальному ступені реалізують свій лікувальний ефект та мінімально проявляють можливі побічні дії.

1.4 Дентальний гель та гумка жувальна лікувальна – раціональні лікарські форми для лікування та профілактики стоматологічних захворювань

Останнім часом все більшої уваги заслуговують оральні системи доставки ліків. Причина, завдяки якій оральний шлях набуває таку популярність, частково пов'язана з простотою і зручністю застосування [169, 180].

Враховуючи вищесказане, для лікування стоматологічних захворювань призначають велику кількість препаратів і способів їх застосування: полоскання, ротові ванночки, аплікації, лікувальні пов'язки, фізичні методи введення, наприклад, електрофорез, інстиляції у пародонтальні кишені [48,

435, 481]. Однак дуже важливим моментом є можливість прицільного, локалізованого введення препарату, тривалість дії і сталість концентрації активної речовини.

Прикладом аплікаційного введення лікарських засобів пролонгованої дії є дентальні гелі, які є зручною м'якою ЛФ для місцевої терапії запальних процесів пародонту. Завдяки високій когезійній та адгезійній здатності гелі добре розподіляються на слизовій оболонці, забезпечують щільний контакт із тканинами, що, своєю чергою полегшує проникнення діючих речовин, зумовлює їм пролонговану дію і високу біодоступність. Завдяки прийнятній в'язкості формують формують наповнювачів гелів зменшується дифузія активного компонента в ротовій порожнині, а відносно повільне їх розмивання слиною дозволяє зберегти оптимальну концентрацію діючих речовин на локалізованій ділянці ясен [347, 469, 504, 535].

Дентальні гелі можна використовувати не тільки як самостійний лікувальний або профілактичний засіб, але і в складі комплексної терапії.

Гелі можна розглядати як прозорі або напівпрозорі, як правило, водні лікарські засоби для місцевого застосування, які утворюють при нанесенні на тканини ротової порожнини несповзаючу плівку.

Класифікація гелів [164, 213, 311, 391, 429, 478, 489]:

1. Гідрофільні гелі (гідрогелі) – дисперсійні системи, утворені шляхом змішування необхідної кількості гідрофільного гелеутворювача з водою.
2. Гідрофобні гелі (олеогелі) – дисперсійні системи, утворені шляхом розчинення точно зваженої кількості органогелеутворювального агента в заданій олійній фазі.
3. Емульгелі – являють собою системи, у яких емульсійна фаза включена у гелеву.
4. Бігелі – дисперсійні системи, утворені шляхом з'єднання гідрогелю та олеогелю із збереженням характерних властивостей обох компонентів.

У досить різноманітному асортименті допоміжних речовин, необхідних для отримання дентальних гелів, слід виділити найбільш важливу групу – гелеутворюючі основи, які можуть бути природного (розчинний крохмаль, желатин [173], пектин [422, 491], хітозан [182], трагакант, альгінова кислота і її солі [312, 488], різні види камедей (гуарова, ксантанова) та ін.) [418, 482, 500], напівсинтетичного (похідні целюлози та ін.) [220] і синтетичного (похідні акриламиду, N-вінілпірролідону, поліетиленоксидів [262] та ін.) походження [442].

На думку цілого ряду авторів, найбільш прийнятними для приготування дентальних гелів виступають гідрофільні гелеутворювачі. Дані основи мають високу мукоадгезивність, тобто здатність утримуватися на слизовій оболонці, сприяючи локалізації дії активних компонентів препарату, з одного боку, і пролонгації їх фармакологічного ефекту – з іншого. Гідрофільні гелеутворювачі досить легко інкорпорують багато лікарських речовин і сприяють їх гарному вивільненню. Крім того, застосування гідрофільних основ дозволяє в необхідному діапазоні регулювати біофармацевтичні та структурно-механічні властивості дентальних гелів [179, 272, 519].

Серед найбільш використовуваних та дозволених до використання у стоматології гідрофільних гелеутворювачів, що не потребують нейтралізації, виділяють ефіри целюлози: метилцелюлоза (МЦ), етилцелюлоза (ЕЦ), карбоксиметилцелюлоза (КМЦ), натрій-карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ), гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), окипропілметилцелюлоза (ОПМЦ) та ін. [170, 322, 449].

У вітчизняній і зарубіжній стоматологічній практиці як носій діючих речовин широкого застосування набув рідкозшитий співполімер акрилової кислоти – карбомер. Він являє собою білий гігроскопічний порошок слабокислої реакції, набухає, але не розчиняється у воді, водно-спиртових сумішах та деяких полярних розчинниках і утворює стабільні прозорі та нелипкі гелі після нейтралізації лужними розчинами (розчин аміаку, гідроксид натрію або калію, етаноламін, триетаноламін, трометамін, трометамол, амінометилпропанол та ін.) [59, 258].

Карбомери мають широкий спектр функціональних переваг, таких як: біоадгезія; модифікування профілю вивільнення; поліпшення плинності напіврідких і рідких рецептур; сумісність з багатьма активними речовинами; індиферентність до інших компонентів і тканин ротової порожнини; нетоксичність; здатність утворювати захисну, зволожуючу плівку на поверхні після висихання; висока в'язкість гелів при низьких концентраціях полімеру (0,1-3,0 %); термічна, хімічна та мікробіологічна стійкість; стабільність при зберіганні; можливість отримання гелів з широким діапазоном рН від 4 до 10; легкість контролю в'язкісних властивостей одержуваних гелів. Спеціалізовані карбомери успішно застосовуються і в продуктах по догляду за порожниною рота. Карбомери, виготовлені за технологією, що забезпечує мінімальну кількість залишкових розчинників, і, найчастіше, позначені індексом "Р", вводяться до складу ЛЗ, призначених для орального застосування і аплікацій на слизові оболонки [54, 283, 291, 504].

У табл. 1.2 наведені марки полімерів, які дозволені для орального застосування.

Таблиця 1.2

Типи карбомерів для орального застосування

Карбомер				Фармакопейна назва		
Марка	Розчинник	Тип полімеру	Зшиваючий агент	США (USP/NF)	Європа (Ph. Eur.)	Японія (JPE)
1	2	3	4	5	6	7
971P NF	Етилацетат	Homopolymer	APC*	Carbomer Homopolymer Type A	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer
71G NF	Етилацетат	Homopolymer	APC*	Carbomer Homopolymer Type A	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer

Продовження табл. 1.2

1	2	3	4	5	6	7
974P NF	Етилацетат	Homopolymer	APe*	Carbomer Homopolymer Type B	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer
934P NF	Бензол	Homopolymer	AS*	Carbomer 934P		Carboxyvinyl Polymer
940 NF	Бензол	Homopolymer	APe*	Carbomer 940P		Carboxyvinyl Polymer

Примітка. *APe = аліловий ефір пентаеритриту; *AS = аліловий ефір сахарози

В якості допоміжних речовин при виробництві гелів також застосовують [122, 478]:

- зволожувачі пропіленгліколь, гліцерин, сорбітол та ін.;
- активатори всмоктування спирт, діметоксид, діметилформамід, ефіри етиленгліколю та ін.;
- пролонгатори полівінілпіролідон, поліетиленгліколь та ін.;
- стабілізатори етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА) та ін.;
- консерванти метиловий і пропіловий ефіри п-оксібензойної кислоти (ніпагин і ніпазол), бензойна кислота та її солі, бензалконію хлорид, сорбінова кислота та її солі, хлорбутанолгідрат, бензиловий спирт та ін.;
- коригенти смаку та запаху сорбіт, ксиліт та ін.
(за необхідністю)

Технологія отримання гелів найчастіше складається з наступних технологічних стадій: підготовка сировини і розчинника; приготування розчину (суспензії, емульсії) або тонкоподрібненого порошку (суміші

порошків) фармацевтичної субстанції; приготування основи гелю шляхом змішування гелеутворювача і відповідного розчинника (як правило, води); уведення діючих речовин або розчину в основу гелю, а потім додавання необхідних допоміжних речовин і нейтралізувального реагенту для отримання необхідного ступеня в'язкості (у випадку з карбомером); контроль якості; фасування, пакування і маркування готової продукції (ГП).

Стандартизацію гелів проводять за наступними показниками: однорідність; прозорість; ступінь дисперсності лікарських речовин; ідентифікація і кількісний вміст діючих речовин; визначення в'язкості; оцінка адгезійних властивостей (за необхідністю); вологовтрата [112, 136].

У сучасній стоматологічній практиці виділяють кілька видів дентальних гелів [233, 263, 284, 285, 351, 499]:

- протимікробні: застосовують для лікування та профілактики різних стоматологічних захворювань; характерна присутність у гелі антимікробних агентів (хлоргексидин, метронідазол, гексетидин та ін.);
- протизапальні: призначають при пародонтитах, стоматитах та гінгівітах, якщо у пацієнтів спостерігається запалення, набряклість і почервоніння слизової оболонки ротової порожнини, кровоточивість ясен під час чищення, болісні відчуття, жар та свербіж;
- охолоджувальні, знеболювальні: мають анестезувальну (знеболювальну) дію та усувають припухлості ясен; застосовують при кандидозах, гінгівітах та пародонтитах, крім того, при скаргах на натирання протезів і коронок або на болісність прорізування зубів (у т.ч. мудрості); охолоджуючий ефект гелю може досягатися за рахунок використання анестетиків (напр., лідокаїну), різних антисептичних засобів, ментолу або екстрактів рослин;

- **зміцнювальні:** найчастіше рекомендуються при пародонтозі для зміцнення ясен (напр., препарати на основі хлоргексидину, які покращують мікроциркуляцію у м'яких тканинах, зменшують проникність судин і їх ламкість, біль і набряклість); можна використовувати як з лікувальною, так і профілактичною метою;
- **загоювальні (репаративні):** використовуються у випадках, коли у пацієнта спостерігається запалення слизової оболонки, діагностуються виразки, мікротріщини і рани; усувають больові відчуття, регенеруючи та відновлюючи обмін речовин у тканинах ротової порожнини;
- **гемостатичні або гелі для ретракції:** використовують для зупинки кровотечі з одночасним зміцненням і загоєнням тканин ясен та зволоженням слизової оболонки;
- **комбіновані:** характеризуються декількома вище наведеними властивостями.

Перспективною і зручною ЛФ для профілактики та лікування стоматологічних захворювань також виступають гумки жувальні лікувальні, що безпосередньо пов'язано з місцем вивільнення діючих речовин і їх позитивним впливом на тверді та м'які тканини ротової порожнини (рис. 1.1). Ця альтернативна тверда ЛФ сьогодні використовується для доставки різних активних компонентів, вивільнення яких ініціюється шляхом жування гумки протягом певного часу у ротовій порожнині [77, 165, 227, 294, 326, 438].

У наш час жувальна гумка – це частина повсякденного життя дуже великої кількості людей. Дана ЛФ прийнятна для будь-якої вікової групи – її застосовують і дорослі, і діти. За даними статистики близько 80 % підлітків і молодих людей в нашій країні регулярно застосовують жувальну гумку [75, 194, 334, 340].

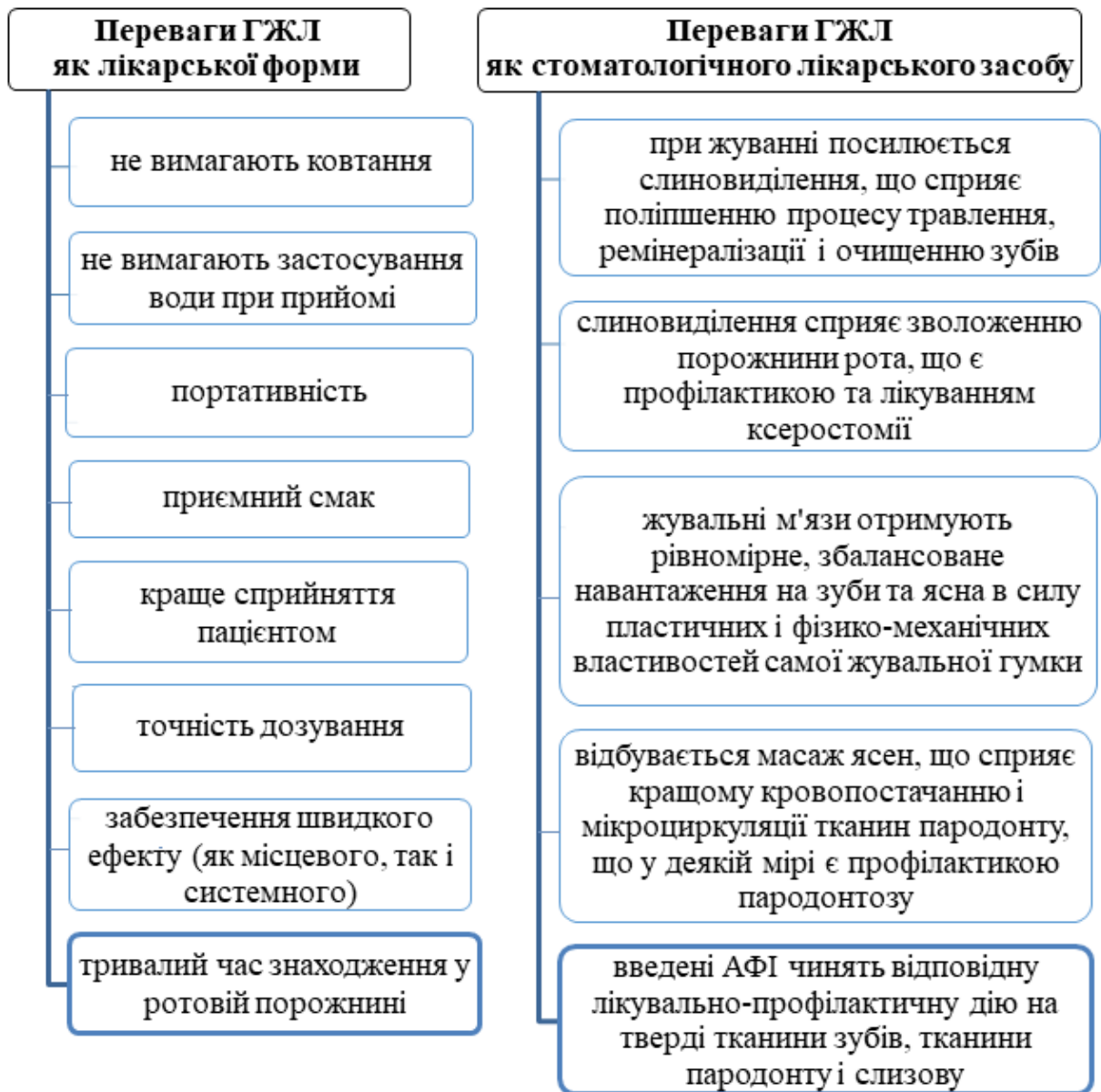


Рис. 1.1 Переваги ГЖЛ

Перший патент на жувальну гумку був поданий у 1869 р., а перша ГЖЛ була випущена у 1928 р. [339, 471]. У 1991 р. в Європейську Фармакопею уведена монографія «Жувальні гумки, лікувальні», згідно з якою це “тверді препарати, що містять одну або декілька діючих речовин і основу, та призначені для жування, але не ковтання”. Після розчинення або диспергування активних речовин в слині, ГЖЛ призначені для місцевого лікування захворювань порожнини рота або системної доставки лікарського засобу шляхом проникнення крізь слизові оболонки рота або шлунково-кишкового тракту. ГЖЛ можуть бути покриті оболонкою, якщо їх вміст

необхідно захистити від вологи і світла [239]. В ЄФ (розд. 2.9.25) також наведена стаття з описом пристрою для дослідження вивільнення АФІ з жувальних гумок [259, 277]. В даний час, Фармакопея США містить окрему статтю з дослідженнями якості жувальних гумок Nicotine Polacrilex Gum [404, 537]. Стаття на цю ЛФ також уведена в ДФУ [33]. Але на сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України вітчизняні ЛЗ у формі ГЖЛ відсутні.

Крім АФІ, ГЖЛ містять основу без смаку, що складається з натуральних або синтетичних еластомерів, і допоміжні речовини, такі як наповнювачі, пом'якшувачі, пластифікатори, підсолоджувачі, смакові добавки, ароматизатори, стабілізатори та барвники [75, 176, 226]. Стисла характеристика та приклади допоміжних речовини у складі ГЖЛ наведено у табл. 1.3.

Таблиця 1.3

Характеристика допоміжних речовин у складі ГЖЛ

Вид ДР	Призначення	Приклади
1	2	3
Гумова основа (еластомер)	забезпечує еластичність і контролює липкість текстури ГЖЛ; дозволяє гумкам легко розм'якшуватися при температурі ротової порожнини і жуватися впродовж тривалого часу з поступовим вивільненням активних і допоміжних речовин	природні: сік дерев-каучуконосів, згущений або незгущений латекс, гваюла, а також смоли (Chile gum, Nispero, Gutta hang kang, Rosidinha (rosadinha), Jelutong, Leche caspi (sorva), Perillo, Niger gutta) та їх поєднання; синтетичні: ізопреновий, бутадієновий каучуки, поліізобутилен (бутил-каучук), співполімер вінілацетату з етиленом

Продовження табл. 1.3

1	2	3
пом'якшувачі	додаються з метою отримання бажаних текстур і консистентних властивостей ГЖЛ, а також оптимізації жувальної здатності і тактильних відчуттів від гумки у роті	терпієнові смоли (полімери α -пінену і β -пінену), гідрогенізовані, димерізовані або полімеризовані смоли та ін.
пластифікатори		гліцерин, натуральні і синтетичні воски, гідрогенізовані рослинні олії, кукурудзяний сироп, гідрогенізовані гідролізати крохмалю, пропіленгліколь, ланолін, пальмітинова кислота, олеїнова кислота та ін.
емульгатори		моноефіри гліцерину зі стеариноювою кислотою, лецитин, моногліцериди і дигліцериди жирних кислот, моноефіри пропіленгліколю зі стеариноювою кислотою, їх суміші та ін.
підсолоджувачі	для забезпечення бажаної солодкості (смаку) ГЖЛ	ксилоза, рибулоза, глюкоза, манноза, галактоза, сахароза, фруктоза, мальтоза, монеллін, цукрові спирти, такі як сорбіт, маніт та ін., натрієві або

Продовження табл. 1.3

1	2	3
		кальцієві солі сахарину, солі цикламату, аспартам, алітам, сукралоза, тауматин I і II та ін.
ароматизатори	для підвищення споживчих (органолептичних) властивостей: смаку, запаху	природні (цитрусові олії, фруктові есенції, олія перцевої та кучерявої м'яти (ментол), олія гвоздики та ін.) і синтетичні ароматизатори
барвники	для надання ГЖЛ відповідного кольору	харчові натуральні та синтетичні барвники (напр., діоксид титану та ін.)
консерванти (антиоксиданти)	для запобігання можливості росту мікроорганізмів	бутильований гідрокситолуол, бутильований гідроксианізол, пропілгалат, бензоати та ін.
наповнювачі (текстуруючі агенти)	для забезпечення необхідної текстури, поліпшення жувальної здатності, а також досягнення відповідного розміру і маси гумки з низьким вмістом АФІ	карбонати кальцію і магнію, оксид і гідроксид алюмінію, тальк, силікат алюмінію та ін.
лубриканти	для запобігання прилипання гумки у процесі виготовлення	магнію та кальцію стеарат, натрію стеарилфумарат, діоксид кремнію та ін.

Вид та кількість допоміжних речовин, насамперед, залежать від способу отримання гумки.

Методи, що використовуються для виготовлення ГЖЛ, можуть бути класифіковані на три основні класи, а саме [47, 75, 121, 176, 462]:

1. Звичайний / традиційний метод (метод плавлення).

Традиційний метод полягає в попередньому розплавленні жувальної основи і її подальшому змішуванні з необхідними активними і допоміжними речовинами. Далі отримана суміш передається через серію валків для отримання тонкої широкої стрічки. Під час цього процесу в жувальну гумку з метою підвищення смаку і запобігання прилипання додають шар подрібненого цукру або замінників цукру. У ретельно контрольованому за температурою та вологістю приміщенні, жувальну гумку охолоджують протягом 48 годин, після чого її розрізають до бажаного розміру. Якщо необхідно, для отримання товарного вигляду продукту, ГЖЛ додатково обробляють (покриття оболонкою, глянсування та ін.).

Однак, цей метод має низку недоліків:

- підвищена температура, яка використовується при плавленні, обмежує використання цього методу для термолабільних інгредієнтів;
- плавлення і перемішування високов'язкої жувальної маси призводить до складності в контролюванні точності та однорідності дозування препарату;
- виникає ризик надання неточної форми, розміру або ваги ЛФ;
- через складність використовуваного обладнання (екструзійних і прокатних ліній) і пристроїв, пов'язаних з переробкою гарячого розплаву та його охолодження, технологія не так легко адаптується у промислових умовах, необхідних для виробництва фармацевтичної продукції;
- необхідний ретельний контроль за вологістю у приміщенні.

2. Метод заморожування, подрібнення і таблетування.

Цей метод був розроблений з метою зниження вмісту води та часткового усунення проблем, притаманних традиційному способу.

У цьому методі основу жувальної гумки охолоджують до температури,

при якій композиція стає досить крихкою і залишається ламкою в ході наступної стадії подрібнення без адгезії до подрібнювального пристрою. Температура, необхідна для охолодження, частково визначається складом жувальної гумки. Як правило, температура охолодженої суміші становить близько -15°C або нижче. В якості холодоагентів використовують рідкий азот, вуглеводень, переважним є використання твердого діоксиду вуглецю, здатного забезпечити низькі температури (до $-78,5^{\circ}\text{C}$). При цьому він легко сублімує суміші, не поглинається композицією жувальної гумки та не взаємодіє з пристроєм.

З метою полегшення охолодження, подрібнення і для досягнення бажаних властивостей жувальної гумки до композиції перед подрібненням може бути доданий агент, що запобігає злипанню, – осаджений діоксид кремнію. Це попереджає агломерацію подрібнених частинок жувальних гумок.

Після подрібнення композиції в порошок, холодоагент видаляють шляхом випаровування охолоджуючої рідини. Після цього порошок змішують у відповідному змішувачі (сигма млин, високошвидкісний змішувач або апарат псевдозрідженого шару) з іншими інгредієнтами. Отриману суміш передають на стадію пресування, яке може бути виконано за допомогою пуансонів на звичайній таблетковій машині.

Однак і цей метод має низку недоліків:

- занадто велика кількість використовуваного обладнання;
- необхідність використання додаткових допоміжних речовин – холодоагентів;
- необхідний ретельний контроль за вологістю в процесі виробництва.

3. Метод прямого пресування.

Виробничий процес може бути прискорений, а вищеперераховані недоліки виключені при використанні композицій для отримання жувальних гумок методом прямого пресування Pharmagum[®] (SPI Pharma, США) і Health in gum[®] (Cafosa, Іспанія). Ці композиції виробляються в умовах GMP з

дотриманням харчових хімічних специфікацій, вважаються повністю безпечними (GRAS) і регулюються FDA title 21 CFR розд. 172.615 [75, 289]. Жувальна гумка, отримана за допомогою цих композицій, може бути безпосередньо спресована на звичайній таблетковій машині, яка дозволяє швидко та доступне за ціною отримання ГЖЛ. Крім того, через відсутність застосування високих температур, цей метод підходить для термолабільних та чутливих до вологи АФІ.

ГЖЛ, виготовлені з композиціями Pharmagum[®] і Health in gum[®], за зовнішнім виглядом схожі на таблетки і забезпечують більш швидке вивільнення лікарських речовин, ніж отримані ГЖЛ традиційним методом, внаслідок більш слабого зв'язування АФІ з жувальною основою [75, 121, 336, 370].

Останнім часом широкого розповсюдження набула саме композиція Health in gum[®] (HiG[®]), перевагами якої є, перш за все, гомогенність і простота використання. Композиції Health in gum[®] хімічно представляють собою суміш поліолів (сорбіту / ксиліту / маніту) або цукрів з жувальними основами (еластомерами), пластифікаторами і антизлежувальними агентами. В залежності від відсоткового вмісту еластичної основи та виду поліолів, що входять до композиції, випускаються 3 типи Health in Gum[®]: HiG[®] PWD-01, HiG[®] PWD-03, HiG[®] PWD-04 (табл. 1.4) [75, 209, 217].

Таблиця 1.4

Типи та склади композицій Health in Gum[®]

Тип	% еластичної основи	Поліоли	Примітки
HiG [®] PWD-01	25	сорбіт + ксиліт	Універсальна, найбільш прийнятна за ціною
HiG [®] PWD-03	30	сорбіт + ксиліт + маніт	Покращений сенсорний профіль
HiG [®] PWD-04	35	ізомальт + сорбіт	Для субстанцій, чутливих до вологи; для пробіотиків

Отримання жувальних гумок з НіГ полягає в змішуванні даної композиції, активного інгредієнта і смакових добавок у змішувачі. Далі додають антизлежувальні агенти і лубриканти, після чого отриману масу відправляють на пряме пресування. Якщо необхідно, для захисту від вологи і надання додаткових зовнішніх характеристик готовий продукт можна покрити плівковою або цукровою оболонкою [75].

Контроль якості ГЖЛ практично не відрізняється від таблеток: органолептичний контроль (зовнішній вигляд, запах, смак та ін.), фізико-хімічний (розмір, ідентифікація, кількісний аналіз АФІ), технологічний (однорідність вмісту, однорідність дозованих одиниць, однорідність маси, механічна міцність, розчинення ГЖЛ), мікробіологічний та біологічний [47, 75, 174–177].

Незважаючи на широку поширеність жувальних гумок, протягом багатьох років ведуться суперечки про їх шкоду і користь. Але відомо, що лише правильний прийом є запорукою користі й відсутності шкоди будь-якого ЛЗ. Стоматологи рекомендують не використовувати жувальну гумку безконтрольно, застосування повинно бути дозованим і в межах норми – не більш 2-3 разів на день відразу після прийому їжі, бажано, не більше 10 хвилин [267]. В іншому випадку вона сприятиме виділенню в порожній шлунок шлункового соку, що може призвести до розвитку виразки шлунка і гастриту. Однак, після їжі, у людей, які страждають печією, жувальна гумка сприяє купіруванню її симптомів. Слина, що виділяється і має лужну реакцію, ковтається. Кислий вміст нижньої третини стравоходу нейтралізується. При цьому постійне надходження слини забезпечує очищення нижньої третини стравоходу та сприяє поліпшенню процесу травлення. Існує думка, що жувальна гумка допомагає швидше відновлюватися після операцій на товстому кишечнику. Це відбувається завдяки активації гормонів травної системи під час жування. Так, у Великобританії при лікуванні пацієнтів після операцій на кишечнику рекомендують жувати гумку по 30 хв вранці, в обід і ввечері. Це допомагає хворим швидше повернутися до споживання звичайної

їжі і скорочує післяопераційний період. Така дія жувальної гумки пояснюється тим, що під час жування рефлекторно стимулюється секреторна і моторна активність кишечника [75, 268, 295, 399].

Крім цього, американськими вченими було доведено, що жувальна гумка прискорює обмін речовин на цілих 19 % та сприяє процесу схуднення. Також вона сприяє зниженню апетиту – жування стимулює нервові закінчення, які передають сигнал мозковій області, що відповідає за ситість [228, 305].

Вчені з Університету Ньюкасла (США) вважають, що під час жування підвищується активність відділів мозку, що відповідають за пам'ять, збільшується утворення інсуліну і частота серцевих скорочень. До такого ж висновку прийшли японські дослідники: під час їх експерименту процес жування зменшив час, який був потрібен випробуваним на виконання завдань – ті, що жували гумку справлялися з ними на 10 % швидше, ніж ті, хто її не вживав.

У 2002 р. Л. Уілкінсон і його колеги провели дослідження на 75 здорових добровольцях, які пройшли низку тестів на когнітивні здібності, розпізнавання і пам'ять, вживаючи жувальні гумки. Одержані результати надали перші докази того, що ця ЛФ може поліпшити як епізодичну, так і робочу пам'ять [525]. Цей ефект також підтверджений іншими вченими [178, 300, 316, 410].

Англійські вчені з нортумбрійського університету довели, що жувальна гумка також є хорошим засобом при стресі. Це пояснюється тим, що у процесі жування людина відчуває задоволеність та спокій. Стрес був на 30 % коротшим у тих, хто жував гумку, у порівнянні з тими, хто цього не робив [362, 486, 531].

Отже, на наш погляд жувальна гумка, яка призначена для лікувально-профілактичних цілей, а саме для використання у стоматологічній практиці, є перспективним напрямком і має величезний потенціал для розроблення і впровадження на фармацевтичні підприємства України.

Резюме до розділу 1

Огляд літературних джерел показав, що представлена проблема є важливою, оскільки захворювання порожнини рота утримують лідерство за поширеністю серед інших хвороб, виступаючи пусковим і супроводжуючим механізмом розвитку системних патологій.

Одним з головних питань при профілактиці та лікуванні різних стоматологічних патологій залишається вибір оптимального, зручного для пацієнтів лікарського засобу місцевої дії з пролонгованим ефектом, до якого, зокрема, належать дентальні гелі та гумки жувальні лікувальні.

Найрозповсюдженішою топічною лікарською формою у стоматологічній практиці є гелі, які володіють пролонгованим ефектом та гарними споживацькими властивостями, а саме: рівномірним розподілом на слизових оболонках, високою адгезією і малою розчинністю в слині.

Одним з актуальних напрямів розвитку сучасної фармацевтичної технології є розроблення лікарських засобів у формі гумок жувальних лікувальних, які добре сприймаються пацієнтами, зручні у застосуванні та характеризуються високою біодоступністю. Проведений аналіз можливих технологій одержання гумок жувальних лікувальних дозволив встановити, що використання композицій Health in gum® забезпечить легке та швидке їх отримання без придбання та встановлення складного технологічного обладнання, що, своєю чергою, зробить цю лікарську форму перспективною для впровадження у промислове виробництво України.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Маслій, Ю. С., Рубан О. А. Жувальна гумка – оптимальна лікарська форма для профілактики та лікування стоматологічних захворювань. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 504–511. (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

2. Ruban, O. A., Masliy Ju. S. Technological peculiarities for obtaining of medicated chewing gums. *Вісник фармації*. 2014. №4 (80). С. 32–34. DOI: DOI: 10.24959/nphj.14.2005 (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

3. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Авторське право на науковий твір «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків», № 90350 від 01.07.2019.

4. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків : метод. рек. Харків, 2019. 18 с. (Протокол ЕПК «Фармація» МОЗ та НАМН України № 107 від 29.10.2019 р.).

5. Рубан О. А., Маслій Ю. С. До проблеми створення медичної жувальної гумки. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 7-8 листоп. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 150–151.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ, ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Науково-методологічний підхід до розроблення складу стоматологічних лікарських засобів

В останні десятиліття у всьому світі спостерігається тенденція неухильного зростання різних стоматологічних патологій, серед яких провідне місце посідають захворювання пародонту, слизової оболонки ротової порожнини, а також схожі за етіологією ураження, що виникають у разі користування протезами різних конструкцій [53, 101, 286, 401, 425, 439].

При цих патологіях тканини пародонту та слизова оболонка порожнини рота запалені та чутливі до грубої їжі і ліків, тому застосування м'якої ЛФ є оптимальним варіантом при їх лікуванні. Найбільш раціональною місцевою ЛФ, що дозволяє реалізувати мультифакторну, пролонговану дію на вогнища ураження тканин пародонту, є гелева форма препарату. Перевага дентального гелю полягає у забезпеченні терапевтичного ефекту за рахунок прицільного, локалізованого уведення препарату, тривалості дії, сталості концентрації АФІ та його швидкого капілярного проникнення крізь слизові оболонки, що значно підвищує біодоступність даної ЛФ. У порівнянні з іншими ЛФ гелі мають низку переваг: легко наносяться на поверхню слизової оболонки ротової порожнини, добре утримуються на ній і забезпечують тривалий контакт, істотно пролонгуючи дію препарату [320, 347, 504, 535].

Розроблення вітчизняного дентального гелю, призначеного для лікування і профілактики запальних захворювань пародонта, слизової оболонки порожнини рота та для адаптації до знімних протезів представляло, на наш погляд, безсумнівний теоретичний та практичний інтерес.

Результатами численних і багаторічних досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів доведено, що провідним етіологічним фактором у

розвитку вищезазначених стоматологічних патологій є мікробний наліт – асоціації мікроорганізмів, що індукують запалення [344, 444]. Виділяють нормальну мікрофлору порожнини рота і умовно-патогенну (опортуністичну). Однак, будь-який, навіть непатогенний мікроорганізм при зниженому імунітеті може набувати патогенних властивостей. Слаболужна реакція середовища, вологість, температура та анатомічні особливості зубощелепної системи, де на тривалий час можливе затримання залишків їжі, лише сприяють їх розвитку [103, 203, 505].

Тому основна мета лікування стоматологічних захворювань полягає в необхідності зменшення кількості мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності та контролю їх утворення, що є можливим при місцевому застосуванні антисептиків [348, 503].

Як відомо, багато антисептиків знищують патогенну мікрофлору, але, разом з тим, порушують і нормальну флору ротової порожнини, яка виконує захисну дію. Відповідно, при регулярному їх застосуванні існує підвищений ризик розвитку дисбактеріозу, що призводить до пошкодження слизової оболонки ротової порожнини, до руйнування зубів, а також дає підґрунтя для розвитку кандидозу [100, 419, 453]. Враховуючи вищесказане, вибір антисептика, який би забезпечував захист від бактерій, м'яко видаляв наліт, сприяв посиленню захисних властивостей слини і зміцненню локального імунітету, залишається одним з найважливіших завдань терапії інфекційно-запальних захворювань пародонту.

Завдяки натуральному складу, м'якої дії, нетоксичності, відсутності побічних явищ і алергічних реакцій, а тому можливості застосування у дітей і жінок в період вагітності та лактації, найбільш часто в комплексному лікуванні захворювань пародонту і слизової оболонки порожнини рота застосовують фітопрепарати. Біологічно активні речовини, що містяться в них, обумовлюють виражений лікувальний і профілактичний ефекти: виявляють протимікробну, протизапальну, знеболювальну, імуномодулюючу, кровоспинну і ранозагоювальну дію, а також надають позитивний вплив на

обмінні процеси, поліпшують мікроциркуляцію, нормалізують гомеостаз, підвищують захисні властивості тканин і організму в цілому. При цьому за ефективністю надання терапевтичної дії деякі з них не поступаються синтетичним засобам [229, 242, 394, 424]. ЛЗ рослинного походження особливо ефективні при хронічній формі, оскільки фітотерапію і фітопрофілактику можна проводити тривалий час, не викликаючи небажаних побічних явищ, що особливо важливо у стоматології [193, 331]. Крім нативної ЛРС, у стоматологічних препаратах використовують витяги з неї – настойки та екстракти. Настойка «Фітодент» (ПАТ «ХФЗ “Червона зірка”», Україна) містить у своєму складі кореневища лепехи, квітки нагідок, ромашки і софори японської, листя кропиви, траву чистотілу, плоди шипшини та має антисептичну, фунгіцидну, протизапальну, антихолінестеразну, репаративно-трофічну і гемостатичну активність. Препарат призначений для місцевої терапії при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота, а також у комплексному лікуванні захворювань пародонту [50, 97, 142].

Але, як відомо, постійне використання спиртових розчинів призводить до витончення і сухості слизової оболонки порожнини рота, що, зрештою, може навпаки збільшити запальний процес у яснах [308, 530]. Тому переведення спиртової настойки «Фітодент» у гелеву форму дозволить знизити її подразнювальну і дегідратуючу дію на тканини ротової порожнини та забезпечить необхідні властивості ЛЗ, що розробляється.

Патогенетичне лікування тканин пародонту полягає в застосуванні протизапальних препаратів, які найчастіше представлені НПЗЗ [61, 64, 134, 346]. Холіну саліцилат – похідне саліцилової кислоти, який ми обрали як об’єкт дослідження, є поширеним НПЗЗ, що використовується у стоматології. Основним механізмом його дії є інактивація ферменту циклооксигенази, внаслідок чого порушується синтез простагландину E₂, тромбоциклінів та тромбоксану з арахідонової кислоти. Протизапальний ефект пов’язаний з усуненням підвищеної проникності капілярів та процесів мікроциркуляції тканин, а також пригніченням синтезу медіаторів запалення. Холіну саліцилат

швидко всмоктується слизовою оболонкою ротової порожнини та проникає до нервових закінчень, проявляючи анальгезувальну, протизапальну та, згідно літературних даних, слабку бактерицидну дію [61, 64, 255, 528]. Він входить до складу багатьох стоматологічних препаратів, що наявні на фармацевтичному ринку України: спрей «Гівалекс» (Великобританія), «Хепілор» (Україна), «Грипоцитрон Лор» (Україна), розчин «Ангілекс–Н» (Україна), гелі «Холісал» (Польща, Канада), «Холіцет» (Індія), «Мундізал» (Німеччина) [50].

Як відомо, стоматологічні захворювання найчастіше супроводжуються больовими відчуттями, тому зазвичай симптоматичне лікування даних патологій включає знеболювальні засоби [321, 359]. З метою проведення поверхневого знеболювання найчастіше застосовують дикаїн, піромекаїн, бензокаїн (анестезин) і лідокаїн [215, 328]. Ґрунтуючись на даних літератури, нами був обраний анестетик місцевої дії – лідокаїну гідрохлорид, що має виражений місцевоанестезувальний ефект, швидко проникає крізь поверхню слизової, викликаючи блокаду ноціцепторів і чутливих периферійних нервових волокон [321, 377, 527]. На фармацевтичному ринку України для лікування захворювань пародонта та слизової оболонки серед зареєстрованих препаратів у формі дентального гелю з лідокаїну гідрохлоридом наявні «Дентинокс-Н (Німеччина), «Камістад» (Німеччина-Росія) та «Камідент-Здоров'я» (Україна) [50].

Отже, вибір АФІ у складі дентального гелю, що розробляється, визначено на основі функціонального стану слизової оболонки порожнини рота і патогенезу запального процесу захворювань тканин пародонта та пов'язано із застосуванням препаратів антимікробної, протизапальної, гемостатичної та регенеруючої дії, якими є настойка «Фітодент» і холіну саліцилат, та анальгезуючого ефекту – лідокаїну гідрохлорид.

Враховуючи природу і властивості обраних АФІ, як гелеутворювач у складі гелю «Холідент», що розробляється, нами був обраний карбомер марки Polacril® 40P (Amedeo Brasca & C. Srl, Італія), що дозволений для орального

застосування, відповідає вимогам фармакопейних стандартів та створює високоефективну в'язкість (40000-60000 cps). Даний полімер підходить для створення водних і водно-спиртових гелів та має гарний показник прозорості кінцевого продукту [504].

За літературними даними відомо, що карбомери є привабливими гелеутворювачами як з фармацевтичного аспекту, так і споживацького, оскільки дозволяють одержувати якісні високов'язкі гелі навіть при низьких концентраціях і характеризуються гарними біoadгезивними, термостабільними та органолептичними властивостями. Крім того, карбомери сумісні з багатьма активними інгредієнтами та дозволяють шляхом нейтралізації досягти необхідного значення рН, що має значний вплив на здоров'я тканин ротової порожнини [59, 258, 283, 291].

Останнім часом великої уваги заслуговують ГЖЛ. Дослідженнями доведено, що використання жувальної гумки без цукру відразу ж після прийому їжі посилює буферні властивості слини, відновлює рН зубного нальоту до безпечного рівня, кислота зубного нальоту швидше нейтралізується, що, у свою чергу, є профілактикою стоматологічних захворювань [165, 227, 384]. Крім того, підвищення швидкості виділення слини також прискорює виведення залишків їжі з важкодоступних ділянок порожнини рота. У зв'язку з цим, регулярне вживання жувальних гумок на основі цукрозамінників сьогодні розглядається багатьма клініцистами як ефективний додатковий метод підвищення саливації в цілях профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота та симптомів ксеростомії [47, 75, 221, 260].

При більшості захворювань ротової порожнини рівень захисних факторів знижується, що виражається в істотному зменшенні концентрації в слині лізоциму – фактору неспецифічного захисту організму, в результаті чого слизова оболонка, ясна та тверді тканини зубів виявляються недостатньо захищеними від дії мікроорганізмів [452, 476, 517]. Лізоцим має протимікробну дію щодо грампозитивних і деяких грамнегативних бактерій,

грибів і вірусів за рахунок руйнування клітинної стінки мікроорганізмів. Крім того, захисна роль лізоциму полягає в запобіганні та порушенні здатності мікроорганізмів фіксуватися на поверхні зуба [184, 186, 333, 480]. Також він стимулює процеси регенерації, має противірусну, імуномодулюючу, протизапальну, гемостатичну дію. Лізоцим добре всмоктується зі слизової оболонки і легко розподіляється в тканинах організму. Максимальні його концентрації відзначаються в слизових оболонках, при цьому він нейтралізує гістамін або гістаміноподібні речовини, що утворюються в слизовій оболонці при запаленні. Лізоцим не має місцевоподразнювальної та іншої побічної дії і може застосовуватися при поганій переносимості інших антибактеріальних препаратів. Тому лізоцим, зокрема, лізоциму гідрохлорид, рекомендують для профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань слизової оболонки рота і ясен (стоматит, пародонтит, гінгівіт, герпетичні ураження і ерозії різної етіології на слизовій оболонці ротової порожнини) і станів після стоматологічних операцій [21, 119, 120, 211, 358, 445]. Крім того, розчин лізоциму застосовують як засіб зволоження слизової оболонки ротової порожнини у комплексному лікуванні ксеростомії [163].

На сьогодні лізоцим у формі лізоциму гідрохлориду є діючою речовиною таких препаратів як: «Лізак» (Фармак (Україна)), «Лісобакт» (Босналек (Боснія і Герцеговина)), «Ларіпронт» (Heinrich Mask (Німеччина)/October Pharma (Єгипет)), «Гексаліз» (Лабораторії Бушара-Рекордаті (Франція)), які випускаються у вигляді таблеток для розсмоктування [50].

Вітамінні препарати в стоматології мають профілактичне і лікувальне застосування у складі комплексної терапії захворювань щелепно-лицьової області, що пов'язано з нормалізуючим впливом на перебіг біохімічних реакцій в тканинах ротової порожнини [128, 181, 508]. Як відомо, вітамін С (аскорбінова кислота) – потужний антиоксидант. Він грає важливу роль в регуляції окислювально-відновних процесів і вуглеводного обміну, в регенерації тканин – бере участь в синтезі колагену і проколагену, а також

синтезі стероїдних гормонів, катехоламінів і дентину зубів. Аскорбінова кислота також необхідна для кровотворення, регулює згортання крові, нормалізує проникність капілярів. При нестачі вітаміну С спостерігається зниження реактивності організму, стомлюваність, роздратованість, розвиваються ознаки геморагічного діатезу. При огляді ротової порожнини відзначається сухість слизових оболонок, кровоточивість ясен, петехіальні крововиливи, у результаті чого виникає ксеростомія та розвивається виразковий гінгівіт і стоматит. Вітамін С підсилює регенерацію та епітелізацію тканин, надає виразну протизапальну і протиалергічну дію, в зв'язку з чим у стоматологічній практиці аскорбінова кислота застосовується в комплексній терапії запальних, алергічних і інфекційних захворювань слизової оболонки порожнини рота, ясен, губ, захворювань пародонту, при множинному карієсі, виразках, що погано гоються, і переломах щелеп. Крім того, аскорбінова кислота стимулює слиновиділення за рахунок впливу на смакові рецептори порожнини рота, тому використовується як засіб для профілактики та лікування ксеростомії [90, 159, 160, 210, 496, 507].

Отже, враховуючи вищенаведені властивості лізоциму гідрохлориду та кислоти аскорбінової, вони були обрані нами як АФІ у складі ГЖЛ для профілактики та лікування стоматологічних захворювань, зокрема, запальних захворювань пародонту (гінгівіт, пародонтит), слизової оболонки (стоматит), карієсу та симптомів ксеростомії.

Фармацевтична розробка будь-якого ЛЗ є серйозним науковим дослідженням, що передбачає вирішення цілої низки питань, пов'язаних з вибором не тільки діючих, але й допоміжних речовин (ДР) з урахуванням їх функціонального призначення, нешкідливості, досвіду використання в подібних препаратах.

Щодо призначення і функції кожної ДР слід оцінити такі аспекти:

- ЛФ і застосування готового лікарського препарату (ГЛП), який містить дану ДР;

- функція ДР в ГЛП;
- кількість ДР в складі ГЛП;
- добова доза ДР для пацієнта;
- будь-які пов'язані з ДР дефекти якості / підробки як в глобальному масштабі, так і в рамках компанії;
- чи є ДР сумішшю;
- відомий або потенційний вплив на критичні показники якості ГЛП;
- інші чинники, що впливають на безпеку пацієнтів [57, 304, 463].

Все це на етапі фармацевтичної розробки дозволить обґрунтувати вибір необхідної допоміжної речовини та мінімізувати ризики, пов'язані з її якістю, і, відповідно, якістю самого лікарського препарату.

Основні сучасні критерії, з урахуванням яких необхідно оцінювати безпеку кожної допоміжної речовини, наступні:

- ✓ включення ДР в фармакопею, для пероральних ЛФ – дозвіл застосування в якості харчової добавки в складі продуктів харчування (статус GRAS), для зовнішніх лікарських форм – як компонент косметичної продукції;
- ✓ обов'язкова відповідність якості субстанції ДР і безпеки її застосування фармакопейним вимогам;
- ✓ точність в ідентифікації ДР по непатентованій і хімічній назвам, номеру CAS, молекулярній масі, структурним і емпіричними формулам, можливим синонімам;
- ✓ походження ДР, бо вони часто є більш складними, ніж прості синтетичні хімічні субстанції (можуть бути багатокомпонентними, полімерними і полідисперсними); склад, фізичні та функціональні властивості при певному застосуванні можуть залежати від походження, історії виробництва, схем синтезу і сировини;
- ✓ кількісний вміст ДР – для певних допоміжних речовин, їх кількість не повинна перевищувати меж допустимого вмісту, зазначених в фармакопеї в залежності від виду ЛФ;

✓ вміст низки ДР в добовій дозі пероральних препаратів не повинний перевищувати значень допустимого добового споживання, визначених ФАО / ВООЗ для харчових добавок, встановлених на підставі проведення повноцінних токсикологічних досліджень з урахуванням фактору безпеки застосування у людини протягом життя;

✓ шлях і тривалість уведення ДР;

✓ цільова популяція пацієнтів – вікова група, і показання до застосування;

✓ сумісність ДР як аспект можливої фізичної та хімічної взаємодії з утворенням токсикологічно значущих продуктів;

✓ серед ДР виділяються групи, до яких пред'являються особливі вимоги щодо безпеки, уведення яких вимагає спеціального обґрунтування – наприклад, антиоксиданти і антимікробні консерванти (зазначені речовини представляють певний ризик для людини, бо небезпечні для живих клітин);

✓ наявність інформації про біодоступність і біотрансформації ДР – у разі неможливості отримання такої інформації повинно бути представлено вагоме аргументоване обґрунтування;

✓ відповідно до сучасних уявлень, ДР може або не проявляти фармакологічну активність, або проявляти обмежену і спрямовану фармакологічну активність – у зв'язку з цим, необхідна інформація про результати дослідження фармакологічної безпеки (дія на головні органи і системи);

✓ відповідно до сучасних уявлень, в понятті «токсикологічний профіль» лікарського препарату важливе місце займає токсикологічний профіль її домішок: їх природи, властивостей, меж допустимого вмісту.

Отже, висновок про потенційну безпеку допоміжної речовини в складі ЛФ конкретного препарату можна робити тільки з урахуванням аналізу інформації за вказаними вище критеріями в сукупності [45, 57, 304, 463].

Враховуючи той факт, що препарати, які розробляються, плануються використовувати в стоматологічній практиці, до них висувуються наступні вимоги:

- відповідна консистенція та задовільні споживчі характеристики – колір, запах, смак та ін.;
- певне значення рН, близьке до рН ротової порожнини;
- помірна осмотична активність;
- відсутність подразнювальної та сенсibiliзуючої дії;
- легке, безболісне нанесення і рівномірний розподіл на тканинах ротової порожнини;
- повне і швидке вивільнення АФІ;
- стійкість до мікроорганізмів;
- стабільність при зберіганні.

Отже, враховуючи вище наведену інформацію і мету роботи, нами запропонований алгоритм фармацевтичної розробки стоматологічних ЛЗ у формі дентального гелю та ГЖЛ, що складається з 3-х блоків: інформаційно-пошукового, фармакотехнологічного та стандартизаційно-фармакологічного. На кожному із етапів дослідження було визначено мету, стратегічні питання та шляхи їх вирішення. Алгоритм-схема представлена на рис. 2.1.

2.2 Характеристика об'єктів дослідження

АФІ у складі дентального гелю

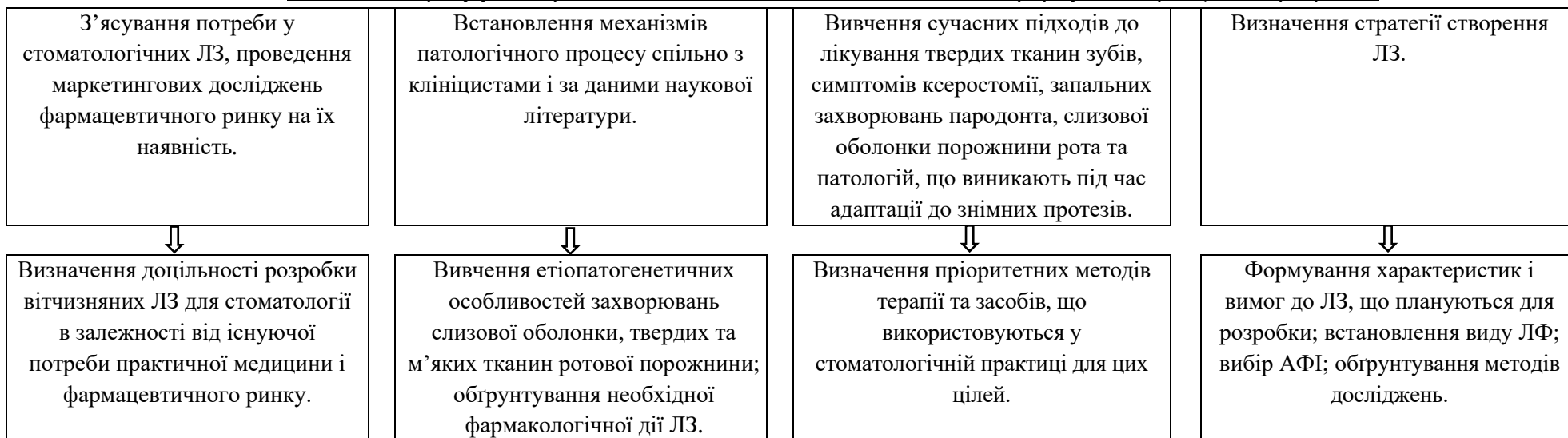
Настойка «Фітодент®» («Phytodent») – номер реєстраційного посвідчення: UA/3681/01/01 [142]

Виробник: ПАТ «ХФЗ "Червона зірка"», Україна

За зовнішнім виглядом це прозора рідина червоно-бурого кольору, з ароматним запахом; при зберіганні допускається випадання осаду. 100 мл препарату містять настойки (1:10), отриманої із суміші ЛРС: rhizomata *Calami* (кореневища аїру) – 2 г, flores *Calendulae officinalis* (квітки нагідок) – 1,5 г, folia *Urticae dioicae* (листя кропиви) – 1 г, flores *Chamomillae recutitae* (квітки ромашки) – 1 г, fructus *Sophorae japonicae* (плоди софори японської) – 2 г, herba *Chelidoni* (трава чистотілу) – 1,5 г, fructus *Rosae* (плоди шипшини) – 1 г; допоміжна речовина – етанол 40 %.

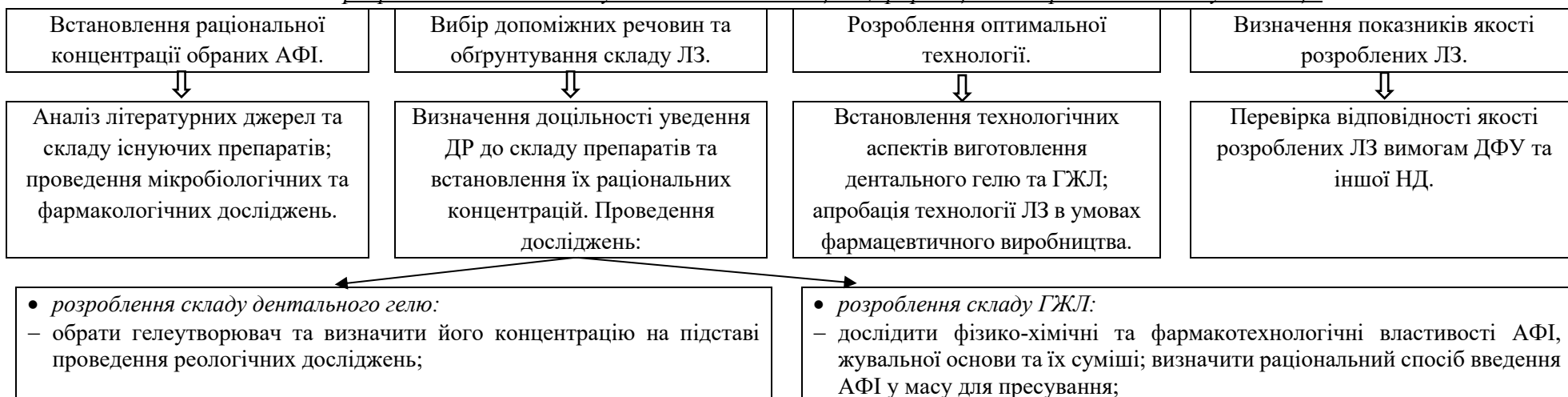
ІНФОРМАЦІЙНО-ПОШУКОВИЙ БЛОК

Мета: *виявити потребу у створенні вітчизняних стоматологічних ЛЗ; сформулювати принципи їх розробки*



ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИЙ БЛОК

Мета: *розробка ЛЗ на основі сучасних вимог медицини, фармації та нормативної документації*



- обрати мукозальний адгезив та визначити його концентрацію шляхом проведення мікробіологічних, реологічних, біофармацевтичних, адгезійних та осмотичних досліджень;
- визначити раціональне значення рН дентального гелю на підставі проведення реологічних, текстурних та біофармацевтичних досліджень;
- встановити доцільність уведення антимікробних консервантів до складу гелю;
- дослідити кінетику вивільнення АФІ з ЛЗ.

- встановити оптимальні умови ведення технологічного процесу одержання ГЖЛ, а саме відносну вологість навколишнього середовища;
- обрати коригенти смаку і запаху, визначити оптимальний спосіб їх уведення у ЛФ;
- визначити раціональний лубрикант та його кількість у складі досліджуваних гумок;
- дослідити кінетику вивільнення АФІ з ЛЗ.

СТАНДАРТИЗАЦІЙНО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ БЛОК

Мета: комплексна оцінка якості розроблених ЛЗ на основі валідованих методик аналізу та проведення фармакологічних досліджень

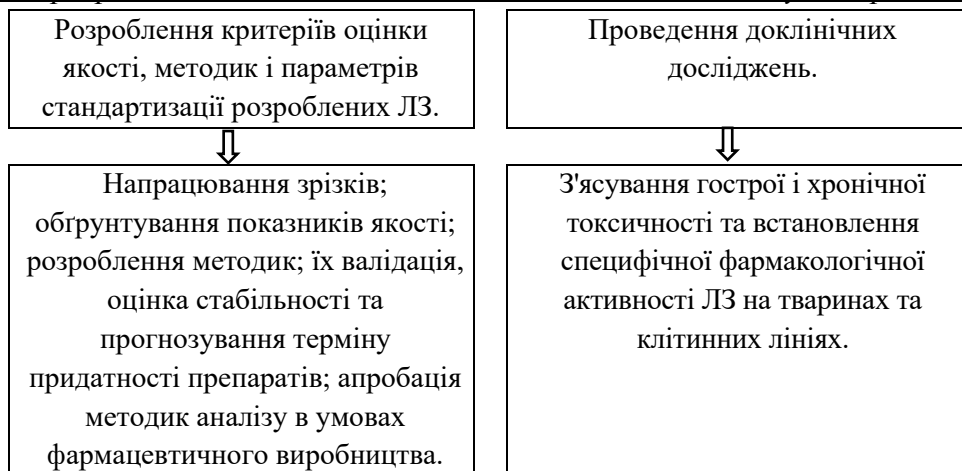


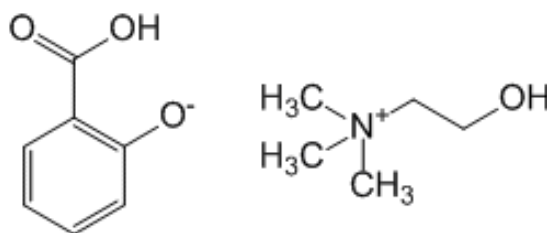
Рис. 2.1 Алгоритм-схема розроблення стоматологічних ЛЗ у формі гелю та ГЖЛ

Фармакотерапевтична група: Антисептичні препарати.

Показання: стоматит катаральний; стоматит хронічний рецидивуючий афтозний; пародонтит локалізований (хронічний або загострений перебіг) I ступеня; гінгівіт катаральний. У вигляді полоскань при інфекційно-запальних процесах слизової оболонки глотки та гортані.

Холіну саліцилат (Choline Salicylate Solution) – British Pharmacopoeia 2015, P. I-537 [216]

Виробник холіну саліцилату 80%: Basf Pharma, Швейцарія.



$C_{12}H_{19}NO_4$

(2-гідроксиетил)триметиламонію саліцилат

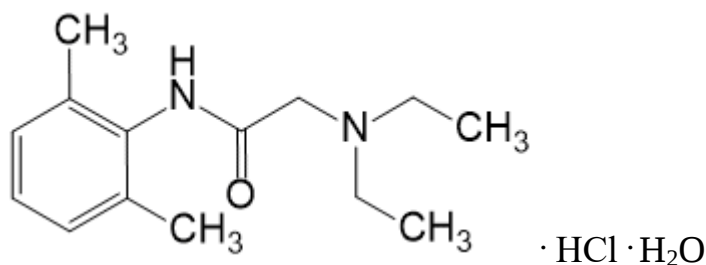
За зовнішнім виглядом є прозорою, безбарвною рідиною. Розчин холіну саліцилату – водний розчин, який містить не менше 47,5 % (м/о) і не більше 52,5% (м/о) холіну саліцилату; рН = 4,5-5,5 (1% водний розчин); дуже легко розчинний у воді, спирті, ацетоні та гліцерині, але нерозчинний у безводному ефірі, бензолі та петролейному ефірі.

Фармакотерапевтична група: НПЗЗ – похідне саліцилової кислоти.

Показання: запальні, виразково-некротичні, інфекційні та трофічні ураження слизової оболонки порожнини рота (у складі комбінованої терапії).

Лідокаїну гідрохлорид (Lidocaini hydrochloridum) – ДФУ, 2-е вид, Т. 2, С. 401-403 [31]

Виробник: Societa Italiana Medicinali Scandicci, Італія



$C_{14}H_{23}ClN_2O, H_2O$

М. м. 288,8

2-(Діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід гідрохлорид моногідрат

За зовнішнім виглядом являє собою кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Містить не менше 99,0 % і не більше 101,0 %, у перерахунку на безводну речовину. рН – 4,0-5,5. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96 %).

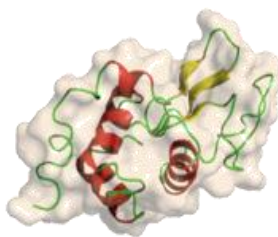
Фармакотерапевтична група: Препарати для місцевої анестезії.

Показання: місцева анестезія (термінальна, провідникова, інфільтраційна) у стоматології.

АФІ у складі ГЖЛ

Лізоциму гідрохлорид (Lysozyme Hydrochloride) – Japanese Pharmacopoeia XVII, С. 1181 [363]

Виробник: Bouwhuis Enthoven B.V., Нідерланди



(тривимірна структура лізоциму)

$C_{616}H_{963}N_{193}O_{182}S_{10} \cdot xHCl$

Лізоциму гідрохлорид є гідрохлоридом основного поліпептиду, отриманого з білка курячого яйця, і має активність до гідролізу мукополісахаридів. Він містить не менше 0,9 мг лізоциму на мг у розрахунку на суху основу.

За зовнішнім виглядом це білі кристали або кристалічний чи аморфний порошок. Гігроскопічний. рН розчину 3,0 г лізоциму гідрохлориду у 200 мл води = 3,0-5,0. Легко розчинний у воді, практично нерозчинний у етанолі (99,5%).

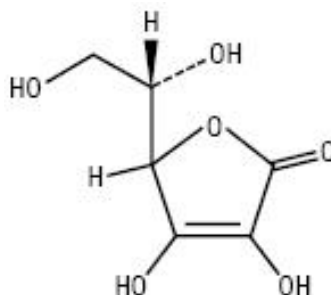
Фармакотерапевтична група: Антисептики.

Показання: місцеве антисептичне лікування запальних процесів ротової порожнини і горла, спричинених чутливими до препарату збудниками (катаральний, виразковий, фіброзний гінгівіт; афтозний стоматит; кандидоз ротової порожнини і глотки; фарингіт; тонзиліт; ларингіт і глосит).

Профілактика інфекцій до та після оперативних втручань у порожнині рота і горла.

Кислота аскорбінова (ДФУ; Acidum ascorbicum (PhEur); Ascorbic acid (BP, JP, USP) – ДФУ 2-е вид, Т. 2, С. 61–64 [31]

Виробник: Foodchem International Corporation, Китай



$C_6H_8O_6$

М. м. 176,13

γ-лактон 2,3 дегідро-L-гулонової кислоти

За зовнішнім виглядом – білий або з жовтуватим відтінком неігроскопічний кристалічний порошок без запаху або безбарвні кристали з різко вираженим кислим смаком. Властивості: рН 2,1-2,6 (5% водний розчин); насипна густина до усадки – 0,7-0,96 г/см³ (кристалічний матеріал), 0,5-0,7 г/см³ (порошок); насипна густина після усадки – 1,0-1,2 г/см³ (кристалічний матеріал), 0,9-1,1 г/см³ (порошок); щільність істинна – 1,688 г/см³; константа дисоціації $pK_{a1} = 4,17$, $pK_{a2} = 11,57$; $T_{пл} = 90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з розкладанням); розчиняється у воді (1:3,5), пропіленгліколі (1:20), 95 % етанолі (1:25), гліцерині (1:1000); практично не розчиняється у хлороформі, етері та жирних маслах; несумісна з лугами, іонами важких металів (особливо купрумом та ферумом), окисниками, мефенаміном, фенілефрину гідрохлоридом, піриламін малеатом, саліциламідом, натрію нітритом, натрію саліцилатом та теобромін саліцилатом.

У фармацевтичній технології аскорбінову кислоту використовують як АФІ та допоміжну речовину (входить до складу пероральних та парентеральних рідких лікарських форм як антиоксидант (0,01-0,1%) та регулятор рН); у харчовій промисловості – як антиоксидант.

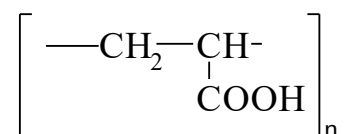
Фармакотерапевтична група: Прості препарати аскорбінової кислоти (вітаміну С). Аскорбінова кислота (вітамін С).

Показання: Використовують з профілактичною та лікувальною метою при всіх клінічних ситуаціях, пов'язаних з необхідністю додаткового введення вітаміну С.

Допоміжні речовини для дентального гелю

Карбомер Polacril® 40P (Carbomers (Ph.Eur), Carbomer (USP/NF), Carbomers (BP), Carboxyvinyl Polymer (JPE)) – Carbomer 940P (USP/NF24); Carbomers monograph 04/2009:1299 (European Pharmacopoeia 7.0) [238]

Виробник: Amedeo Brasca & C. Srl, Італія



М. м., визначена теоретично, коливається в межах від $7 \cdot 10^5$ до $4 \cdot 10^9$.

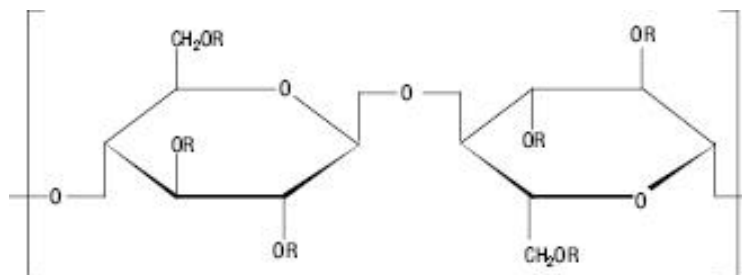
Карбомер Polacril® 40P є синтетичним високомолекулярним полімером акрилової кислоти, зшитим аліловим етером пентаеритриту.

За зовнішнім виглядом це дрібний пухкий порошок або гранули білого кольору. Щільність (bulk) = 1,76-2,08 г/см³; при 260 °С – розкладається. Нормальний вміст води до 2 %. В'язкість (0,5 % дисперсії): 40000-60000 Па·с. Добре диспергується у воді; при нейтралізації лугами утворює в'язкі прозорі гелі.

Дозволяє отримувати високі показники в'язкості дисперсних систем при низьких значеннях концентрації; забезпечувати їх високу стійкість при зміні температур (нагріванні, охолодженні); незмінність рівня в'язкості при широкому діапазоні значень рН; високу мікробіологічну і колоїдну стабільність, сумісність з пенетрантами; добре вивільнення субстанції; осмотичні властивості гелів та їх нетоксичність.

Гідроксietилцелюлоза (Hydroxyethylcellulosum (Ph.Eur), Hydroxyethyl cellulose (USP/NF), Hydroxyethylcellulose (BP)) – USP32–NF27, C. 1250 [511]

Виробник: SE Tylose GmbH & Co. KG, Німеччина



($\sim \text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2 (\text{OH}) 3\text{-X} [(\text{OCH}_2\text{CH}_2), \text{OH}] \times \sim n$)

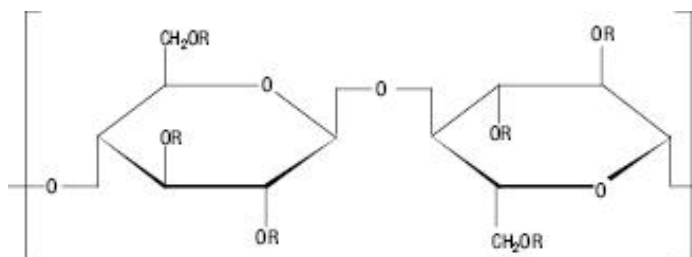
Фармакопея США 23 описує гідроксietилцелюлозу (ГЕЦ) як частковий полі(гідроксietиловий) етер целюлози.

ГЕЦ – білий або жовтувато-білий порошок без смаку і запаху. Має такі характерні показники: рН 5,5-8,5 (1 % водний розчин), $T_{\text{самозайм}} - 420^\circ\text{C}$, щільність – 0,35-0,6 г/см³, $T_{\text{пл}} - 135\text{-}140^\circ\text{C}$ (розм'якшується), 205°C (розкладається), показник заломлення $n_D^{20} = 1,336$ (2 % водний розчин); розчинна в етері, холодній або теплій воді – утворює однорідний розчин; практично нерозчинна в ацетоні, спирті, толуолі й у більшості інших органічних розчинниках; у деяких полярних органічних розчинниках набрякає або розчиняється. Найбільш стабільний водний розчин при рН 2,0–12,0. При більш високому значенні рН можливе окиснення.

ГЕЦ широко використовується у фармацевтичних препаратах як неіонний водорозчинний полімер, перш за все, як загусник в офтальмологічних ліках і ліках для зовнішнього застосування.

Гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза) (Hypromellosem (Ph.Eur), Hypromellose (BP, USP)) – USP32–NF27, C. 2605 [511]

Виробник: Shin-Etsu, Японія



ЄФ описує гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) як частково о-метильовану та о-2-гідроксипропільовану целюлозу. Вона доступна в декількох марках, що відрізняються за в'язкістю і ступенем заміщення.

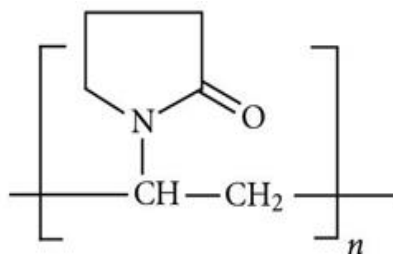
М. м. коливається в межах 10000-1500000.

За зовнішнім виглядом – білий або кремувато-білий волокнистий порошок або гранули, без запаху і смаку. Має такі характеристики: рН 5,5–8,0 (1 % водний розчин), $T_{\text{самозайм}} - 360\text{ }^{\circ}\text{C}$, щільність (bulk) – $0,341\text{ г/см}^3$, щільність (після усадки) – $0,557\text{ г/см}^3$, щільність (істинна) – $1,326\text{ г/см}^3$. Розчинна в холодній воді й утворює в'язкі колоїдні розчини; практично нерозчинна у хлороформі, спирті (95 %), етері, а також у сумішах спирту і дихлорметану, метанолу і дихлорметану, води і спирту. Певні види ГПМЦ розчинні у водно-ацетонових сумішах, сумішах дихлорметану і пропан-2-олу та органічних розчинниках. Розчини ГПМЦ стабільні при рН 2,0–11,0.

ГПМЦ широко використовується як загусник, емульгатор, гелеутворювач, плівкоутворювач, пролонгатор.

Полівінілпіролідон (Повідон (ДФУ), Povidonum (Ph.Eur), Povidone (BP, USP, JP)) – ДФУ, 2-е вид., Т. 2, С. 543–547 [31]

Виробник: AppliGhem GmbH, Німеччина



$\text{C}_{6n}\text{H}_{9n+2}\text{N}_n\text{O}_n$ α -гідро- ω -гідрополі[1-(2-оксопіролідин-1-іл)етилен]

ПВП характеризується певною в'язкістю водних розчинів, яка виражається коефіцієнтом (К) в'язкості й знаходиться в межах від 10 до 120. Мол. м. визначається умовами полімеризації. Умовно розрізняють низькомолекулярний (фракції з М. м. до 45000), середньомолекулярний (фракції з М. м. до 100000) і високомолекулярний (фракції з М. м. до 150000).

За зовнішнім виглядом ПВП – порошок або пластівці білого або жовтаво-білого кольору. Зазвичай має такі властивості: рН 3,0-7,0 (5 % водного розчину), насипна щільність – $0,29\text{--}0,39\text{ г/см}^3$, коефіцієнт щільності – $0,39\text{--}0,54\text{ г/см}^3$, істинна щільність – $1,180\text{ г/см}^3$, текучість – $16\text{--}20\text{ г/с}$.

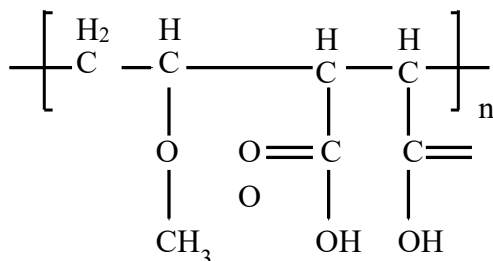
Гігроскопічний (поглинає до 15% вологи), термопластичний, легко розчинний у воді, метанолі, етанолі, гліцерині, етиленгліколі, поліетиленгліколі, фенолі, хлороформі; малорозчинний в ацетоні; практично нерозчинний в етері, аліфатичних і ароматичних вуглеводнях, чотирехлористому вуглеводі. При 140-160 °С ПВП розм'якшується (плавиться), при тривалому нагріванні втрачає здатність до розчинення у воді, при 230-270°С розкладається.

При розчиненні ПВП у воді залежно від його концентрації утворюються гелеві системи різної в'язкості.

Використовується як носій, стабілізатор, пролонгатор, солюбілізатор, диспергатор для отримання іммобілізованих продуктів.

OraRez[®] W (співполімер метилвінілового ефіру / малеїнової кислоти) – Спец-G35S01-02 для OraRez[®] W-100P, Спец-G35W02-01 для OraRez[®] W-100L16 [415]

Виробник: Boai NKY Pharmaceuticals Ltd., Китай



У виробництві OraRez[®] W не використовується бензол і ароматичні розчинники.

Виготовляється як в порошковій (OraRez[®] W-100P), так і в рідкій (OraRez[®] W-100L16) формах для засобів по догляду за ротовою порожниною: зубна паста (1-3%), ополіскувач для порожнини рота (2-5%), таблетки для розсмоктування (1-5%), жувальна гумка (1-5%).

За зовнішнім виглядом OraRez[®] W-100P – білий або білуватий порошок, OraRez[®] W-100L16 – злегка мутна в'язка рідина, рН (5% водний розчин) = 1,5-2,5.

OraRez[®] W – біологічно сумісний водорозчинний плівкоутворюючий полімер, який має чудові біoadгезивні і мукоадгезивні властивості. На додаток до своїх адгезійних властивостей, полімер є відмінною хелатуючою системою.

Сумісний з емаллю зуба, видаляє сліди металів, які беруть участь у рості бактерій ротової порожнини. Використовується як гідрогель та солубілізатор для активних речовин.

Вода очищена (Aqua purificata) – ДФУ, 2-е вид. Т. 2, С. 129–131 [31]

H₂O

М. м. 18,02

Вода очищена – це вода для приготування ЛЗ, крім тих, які мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших зазначень і дозволів компетентного уповноваженого органу.

За зовнішнім виглядом це прозора, безбарвна рідина. Змішується з усіма полярними розчинниками. $T_{\text{кип}} = 100^{\circ}\text{C}$.

Використовується у фармацевтичній промисловості як розчинник.

Розчин натрію гідроксиду 10 % (Sodium hydroxide solution 10%) – ДФУ, 2-е вид., Т. 2, С. 475–476 [31]

Виробник: ДП «Завод хімічних реактивів», Україна

Безбарвна прозора рідина, що проявляє виражені лужні властивості. Для приготування розчину використовують натрію гідроксид (ДФУ), Natrii hydroxidum (PhEur), Sodium hydroxide (USPNF, BP, JP), який являє собою білу чи майже білу розплавлену маса або маленькі кульки, пластівці та інші форми, що містить суму лугів у межах 97,0–100,5 % у перерахунку на NaOH. Натрію гідроксид – твердий та ламкий з кристалічним зломом; у воді і під дією кисню швидко абсорбує вуглекислий газ та воду.

NaOH

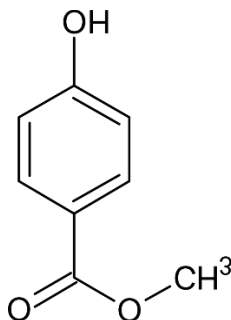
М. м. 40,00

10,0 г натрію гідроксиду розчиняють у 50 мл води очищеної, доводять об'єм розчину тим же розчинником до 100 мл і відстоюють; прозорий розчин відокремлюють від осаду.

Широко використовується у фармацевтичних препаратах як буферний агент для надання розчинам відповідного рН, а також для отримання солей при реакції зі слабкими кислотами. Є нейтралізувальним агентом карбомерів.

Метилпарабен, ніпагін (Methyl parahydroxybenzoate (PhEur), Methyl hydroxybenzoate (BP), Methylparaben (USPNF)) – PhEur 10.0, С. 3229 [237]

Виробник: Clariant, Німеччина



$C_8H_8O_3$

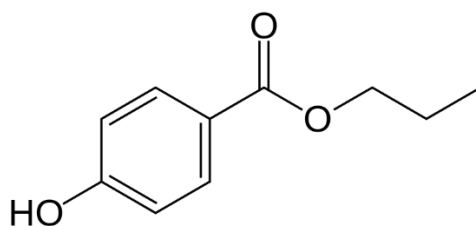
М. м. 152,15

За зовнішнім виглядом – білий або безбарвний кристалічний порошок з легка пекучим смаком, без запаху. Має такі властивості: $T_{\text{кип}} = 125\text{--}128\text{ }^{\circ}\text{C}$, щільність (істинна) – $1,352\text{ г/см}^3$; розчинний у рослинних оліях (мигдальній, касторовій, кукурудзяній, арахісовій (1:200), соєвій), а також в ізопропілміристаті, ланоліні, етанолі 95 % (1:3), етанолі 50 % (1:6), ефірі (1:10), гліцерині (1:60), пропіленгліколі (1:5), воді (1:400) при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, (1:50) при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, (1:30) при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$; практично нерозчинний у мінеральній олії.

Використовується як консервант у ЛЗ, косметичних та харчових продуктах; ефективний у широкому діапазоні рН (найбільшу антимікробну активність виявляє при рН від 4 до 8).

Пропілпарабен, ніпазол (Propyl parahydroxybenzoate (PhEur), Propyl hydroxybenzoate (BP), Propylparaben (USPNF)) – PhEur 10.0, C. 3660 [237]

Виробник: Clariant, Німеччина



$C_{10}H_{12}O_3$

М. м. 180,20

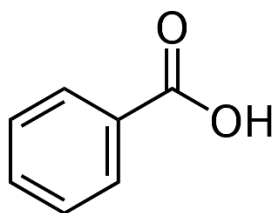
За зовнішнім виглядом це білий кристалічний порошок без запаху і смаку. Має такі властивості: $T_{\text{кип}} = 295\text{ }^{\circ}\text{C}$, щільність (істинна) – $1,288\text{ г/см}^3$; $T_{\text{займ}} = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$; розчинний у рослинних оліях (кукурудзяній, арахісовій (1:70), соєвій), у мінеральній олії (1:3330); добре розчинний в ацетоні, етері; розчинний в етанолі 95 % (1:1,1), етанолі 50 % (1:5,6), гліцерині (1:250),

пропіленгліколі (1:3,9), пропіленгліколі 50 % (1:110), воді (1:4350) при 15 °С, (1:2500) при 20 °С, (1:225) при 80 °С.

Використовується як консервант; найбільшу антимікробну активність виявляє при рН 4,0–8,0.

Кислота бензойна (ДФУ, Acidum benzoicum (PhEur), Benzoic acid (BP, USP, JP)) – ДФУ, 2-е вид., Т. 2, С. 90–91 [31]

Виробник: Foodchem International Corporation, Китай



$C_7H_6O_2$ або (C_6H_5COOH)

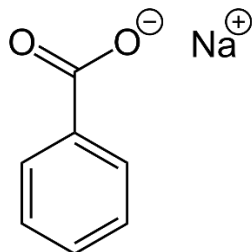
М. м. 122,12

За зовнішнім виглядом це безбарвні кристали. Має такі властивості: щільність – 1,2659 г/см³ (15 °С); рН = 2,8 (насичений водний розчин при 25 °С); $T_{пл} = 122,35$ °С; $T_{кип} = 249,2$ °С; добре розчинна в етерах, спиртах, хлороформі, мало розчинна у воді.

Широко застосовують у фармацевтичній і харчовій промисловості та косметичі як консервант; найбільшу антимікробну активність виявляє при зниженні рН < 4,5 і майже втрачає свою активність при рН > 5,0.

Натрію бензоат (Natrii benzoas) – ДФУ, 2-е вид., Т. 2, С. 472–473 [31]

Виробник: Foodchem International Corporation, Китай



$C_7H_5NaO_2$

М. м. 144,2

Натрієва сіль бензойної кислоти.

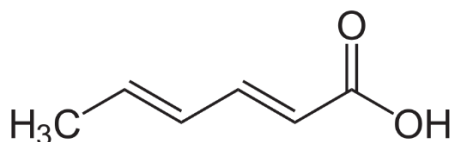
За зовнішнім виглядом це кристалічний порошок білого кольору без запаху або з ледь відчутним запахом та солодкувато-солоним смаком. Має такі

властивості: щільність – 1,44 г/см³; $T_{\text{пл}} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$; легкокорозчинний у воді (1:2) та гліцерині (1:9), помірно розчинний у спирті (1:45).

Використовується як консервант.

Кислота сорбінова (ДФУ, Acidum sorbicum (PhEur); Sorbic acid (BP, USP)) – ДФУ, 2-е вид., Т. 2, С. 593–594 [31]

Виробник: Foodchem International Corporation, Китай



$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$

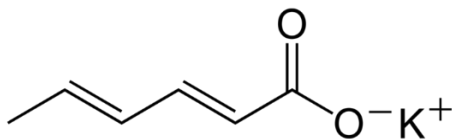
М. м. 112,13

За зовнішнім виглядом – кристалічний порошок білого кольору (або з жовтуватим відтінком), без смаку та з характерним запахом. Має такі властивості: щільність – 1,20 г/см³; $T_{\text{кип.}} = 228\text{ }^{\circ}\text{C}$ (розкладається); $T_{\text{пл.}} = 134,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{спал.}} = 127\text{ }^{\circ}\text{C}$; розчиняється у метанолі (1:8), етанолі 95 % (1:10), ацетоні (1:11), хлороформі (1:15), пропіленгліколі (1:19), етері (1:30), гліцерині (1:320), воді (1:400 при 30 $^{\circ}\text{C}$; 1:26 при 100 $^{\circ}\text{C}$).

Широко використовується у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості як антимікробний консервант; найбільшу активність проявляє при $\text{pH} = 4,5$, яка суттєво знижується при $\text{pH} > 6,0$.

Калію сорбат (Potassium Sorbate (BP, PhEur, USP-NF)) – PhEur 10.0, С. 3610 [237]

Виробник: Foodchem International Corporation, Китай



$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2\text{K}$

М. м. 150,22

За зовнішнім виглядом – кристалічний порошок білого кольору зі слабким характерним запахом. Має такі властивості: щільність – 1,363 г/см³; $T_{\text{пл}} = 270\text{ }^{\circ}\text{C}$ з розкладанням; розчинний в ацетоні 1:1000, етанолі 95 % – 1:35, етанолі 5 % – 1:1,7, пропіленгліколі 1:1,8 (при 20 $^{\circ}\text{C}$), 1:2,1 (при 50 $^{\circ}\text{C}$), 1:5 (при

100 °C), воді 1:1,72 (при 20 °C), 1:1,64 (при 50 °C), 1:1,56 (при 100 °C); дуже малорозчинний у хлороформі, етері, кукурудзяній олії; практично нерозчинний у бензолі.

Використовують як консервант з антибактеріальними і протигрибковими властивостями у фармацевтичних препаратах, продуктах харчування й косметичі; зниження антимікробної активності спостерігається при $\text{pH} > 6,0$.

Допоміжні речовини для ГЖЛ

Health in gum[®] PWD-01 (HiG[®] PWD-01) – FDA title 21 CFR розд. 172.615 [289]

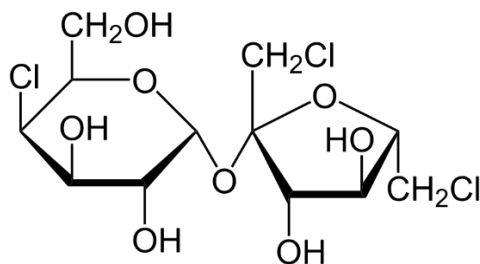
Виробник: Cafosa Gum SA, Іспанія.

За зовнішнім виглядом це білі гранули. Композиція HiG[®] PWD-01 містить 25% еластичної основи (очищений еластомер, смоли / камеді, очищений віск, гліцероловий ефір істівних жирних кислот, тальк і антиоксидант (макс. 0,1 %) та суміш поліолів сорбіту + ксиліту.

Застосовується як жувальна основа для створення ГЖЛ методом прямого пресування на стандартному фармацевтичному таблетковому обладнанні.

Сукралоза (Sucralose (PhEur, USP-NF)) – PhEur 10.0, C. 3905 [237]

Виробник: V.B. Medicare PVT. LTD., Індія



$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{O}_8$

М. м 397,64

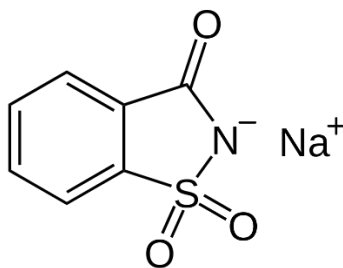
За зовнішнім виглядом це білий або жовтувато-білий плинний кристалічний порошок. Має такі властивості: щільність (bulk) – 0,35 г/см³; щільність (установлена) – 0,62 г/см³; щільність (істинна) – 1,63 г/см³; $T_{\text{пл}} = 130\text{ °C}$ (для безводної кристалічної форми), 36,5 °C (для пентагідрату); $\text{pH} = 5\text{--}6$

(10 % водний розчин при 20 °C); розподіл розміру часток – 90 % < 12 мм; легкорозчинна в етанолі 95 %, метанолі та воді, слабкорозчинна в етилацетаті.

Використовують у фармацевтичній промисловості, у напоях і харчових продуктах (0,03-0,24 %) як інтенсивний підсолоджувач.

Сахарин натрію (Saccharin sodium (PhEur, BP, JP, USP)) – PhEur 10.0, C. 3760 [237]

Виробник: Beneo-Palatinit GmbH, Німеччина



$C_7H_4NNaO_3S$

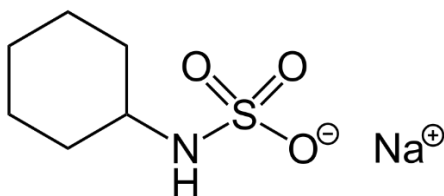
М. м. 205,16

За зовнішнім виглядом – кристалічний порошок білого кольору без запаху або зі слабким запахом, дуже солодкий на смак, із металевим присмаком, який може бути виявлений приблизно у 25 % населення. Має такі властивості: щільність (bulk) – 0,8–1,1 г/см³; щільність – (установлена) – 1,70 г/см³; щільність (істинна) – 0,9–1,2 г/см³; рН = 6,6 (10 % водний розчин); $T_{пл}$ = 228-229 °C; розчинний у буферних розчинах: фталати (рН = 2,2) – 1:1,15 (при 20 °C) або 1:0,66 (при 60 °C); цитрат-фосфати (рН = 4,0) – 1:1,21 (при 20 °C) або 1:0,69 (при 60 °C); цитрат-фосфати (рН = 7,0) – 1:1,21 (при 20 °C) або 1:0,66 (при 60 °C); борати (рН = 9,0) – 1:1,21 (при 20 °C) або 1:0,69 (при 60 °C); в етиловому спирті 95 % – 1:50 (при 20 °C); у пропіленгліколі – 1:3,5 (при 20 °C); у воді – 1:1,2 (при 20 °C); практично нерозчинний у пропан-2-олі.

У напоях, продуктах харчування і фармацевтичних препаратах (в т.ч. оральних) використовується як інтенсивна підсолоджуюча речовина.

Цикламат натрію (Sodium cyclamate (PhEur, BP)) – PhEur 10.0, C. 3814 [237]

Виробник: Beneo-Palatinit GmbH, Німеччина



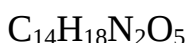
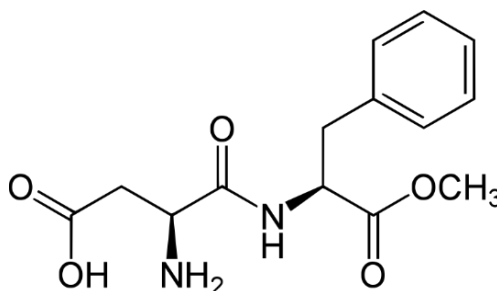
М. м. 201,22

За зовнішнім виглядом це кристали або кристалічний порошок білого кольору без запаху або майже без запаху, дуже солодкий на смак. Має такі властивості: $T_{\text{пл}} = 265\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\text{pH} = 5,5\text{--}7,5$ (для 10 % водного розчину); практично нерозчинний у бензолі, хлороформі, етері; при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ розчинний у 95 % етиловому спирті (1:250), пропіленгліколі (1:25), воді (1:5) або при $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1:2).

У фармацевтичних препаратах, продовольчих продуктах, напоях і солодошах використовують як інтенсивний підсолоджувач.

Аспартам (Aspartame (PhEur, BP, USP)) – PhEur 10.0, С. 1881 [237]

Виробник: Ajinomoto Sweeteners Europe S.A.S., Франція



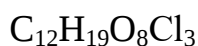
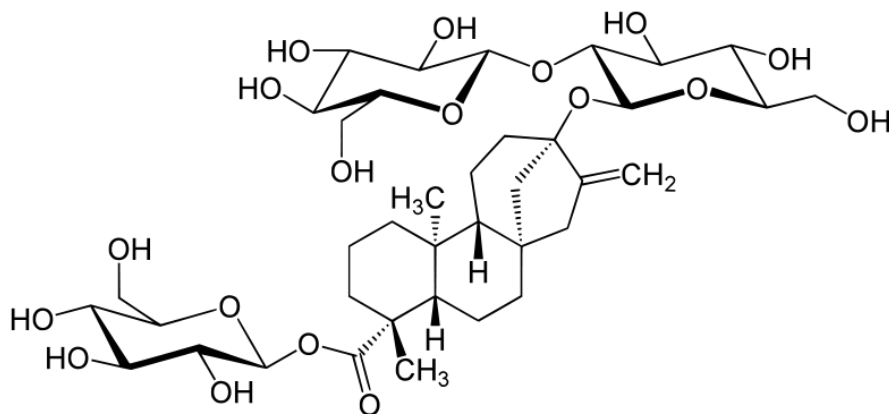
М. м. 294,31

За зовнішнім виглядом – кристалічний порошок або гранули блідо-білого кольору без запаху, із вираженим солодким смаком. Має такі властивості: індекс Карра – 44%; насипна щільність – $0,5\text{--}0,7\text{ г/см}^3$ (гранули), $0,2\text{--}0,4\text{ г/см}^3$ (порошок); щільність (істина) – $1,347\text{ г/см}^3$; кут природного укусу – $43\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\text{pH} = 4,5\text{--}6,0$ (0,8 % водного розчину); $T_{\text{пл}} = 246\text{--}247\text{ }^{\circ}\text{C}$; малорозчинний в етанолі 95 % та воді (розчинність збільшується при підвищенні температури та кислотності середовища).

Використовується як підсолоджувач у харчовій та фармацевтичній промисловості.

Стевіозид (Stevioside) – FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) [465]

Виробник: Beneo-Palatinit GmbH, Німеччина



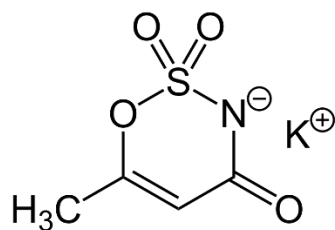
Є глікозидом з екстракту рослини роду Стевія (лат. *Stevia*).

За зовнішнім виглядом це кристалічний гігроскопічний порошок білого кольору солодкого смаку, зі специфічним післясмаком. Має такі властивості: $T_{пл} = 196\text{--}198\text{ }^{\circ}\text{C}$; легко розчинний у воді та етанолі.

Зареєстрований у харчовій промисловості в якості харчової добавки E960 як підсолоджувач.

Ацесульфам калію (Acesulfame Potassium (BP, PhEur, USP)) – PhEur 10.0, С. 1744 [237]

Виробник: Beneo-Palatinit GmbH, Німеччина



М. м. 201,24

За зовнішнім виглядом це безбарвний або білий кристалічний порошок без запаху, солодкий на смак. Має такі властивості: насипна густина – $1,04\text{ г/см}^3$; насипна густина після усадки – $1,28\text{ г/см}^3$; індекс Карра – 19 %; рН = 5,5–7,5 (для 1 % водного розчину); $T_{пл} = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$; розчиняється в етанолі 96 % (1:1000), етанолі 50 % (1:10), етанолі 15 % (1:4,5), воді – 1:6,7 (при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$), 1:3,7 (при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$); 1:0,77 (при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Широко використовують у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості як замінник цукру та коригент смаку.

Коригенти – Фармацевтична енциклопедія, вид. 3, доп. [141]

Ці допоміжні речовини – ароматизатори або смакові добавки – додаються до ЛЗ з метою виправлення смаку і запаху:

- порошкові – м'ята, яблуко, банан (Kerry Inc., Малайзія);
- рідкі (олійні розчини) – м'ята, яблуко, полуниця, лимон, диня (Kerry Inc., Малайзія).

Усі зразки відповідають Regulation (EC) No. 1907/2006 (REACH), Annex II, із змінами, внесеними Regulation (EU) No. 453/2010.

Аеросил (Aërosilum), оксил (Oxylum), кремнію діоксид колоїдний (Silica colloidalis anhydrica (Ph.Eur), Colloidal silicon dioxide (USP/NF), Colloidal anhydrous silica (BP), Hydrated silicon dioxide (JP) – ДФУ, 2-е вид., Т. 2, С. 378-380 [31]

Виробник Syloid® 244FP: Grace Discovery Sciences, США

Виробник Аеросил 380: Evonik Resource Efficiency GmbH, Німеччина

SiO₂

М. м. 60,1

За зовнішнім виглядом це легкий, дрібний, аморфний порошок білого або майже білого кольору. Вміст SiO₂ (на суху речовину) – 99,3-99,6 %; адсорбція олій – 300 г/100 г (для Syloid® 244FP); насипна густина – 50-60 г/л; рН (5% H₂O) = 4,0-7,0; середній об'єм пор – 1,5 мл/г (для Syloid® 244FP). Практично не розчинний у воді і мінеральних кислотах, крім фтористоводневої кислоти; розчиняється у гарячих розчинах гідроксидів лужних металів.

Застосування: глідант, носій, покриття таблеток, вологорегулятор, адсорбент, захист від вологи, загусник, стабілізатор суспензій, гелеутворювач.

Алюмометасилікат магнію (Neusilin®), Aluminum magnesium silicate (PhEur, BP), Magnesium aluminum silicate (USP) – PhEur 10.0, С. 1799 [237]

Виробник Neusilin® ULP 2: Fuji Chemical Industry Co. Ltd, Японія

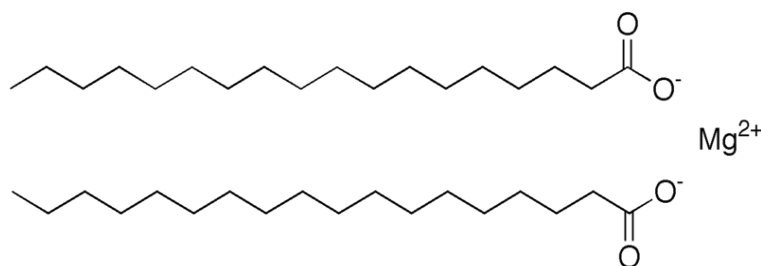
Алюмометасилікат магнію становить мікронізований порошок майже білого або кремувато-білого кольору, або пластівці, або гранули без запаху та

смаку. Розмір частинок порошку становить 45-297 мкм; щільність – 2,0418 г/см³; рН 9,0-10,0 (5 % суспензія). Практично нерозчинний у етанолі, воді та органічних розчинниках. При змішуванні з водою набрякає та утворює прозору 1-2 % колоїдну суспензію. При підвищенні концентрації понад 3 % спостерігається швидке зростання в'язкості та втрата прозорості [14-16, 40, 51].

У складі твердих лікарських форм Neusilin® використовується як зв'язувальна речовина та розпушувач (у кількості 2,0-10,0 %). Завдяки сорбційним властивостям Neusilin® використовується як адсорбент (у кількості 10-50 %) [14-16, 36-37, 40, 51].

Магнію стеарат (Magnesium stearate (PhEur, BP, JP, USP)) – PhEur 10.0, С. 3163 [237]

Виробник: S.D. Fine Chemicals Ltd., Індія



$C_{36}H_{70}MgO_4$, $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

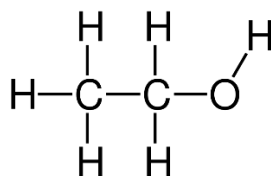
М. м. 591,34

Це білий дрібний порошок з характерним смаком та слабким запахом стеаринової кислоти. Має такі властивості: насипна густина – 0,159 г/см³; насипна густина після усадки – 0,286 г/см³; щільність (істинна) – 1,092 г/см³; $T_{\text{самозайм}} = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{пл}} = 126\text{--}130\text{ }^{\circ}\text{C}$ (високоочищена форма); практично нерозчинний в етері та воді; помірно розчиняється в підігрітих бензені та етанолі 95%.

Входить до складу твердих ЛФ (таблеток і капсул) як ковзна речовина (0,25-5,0 %).

Спирт етиловий, етанол 96%, безводний (ДФУ, Ethanol 96% (PhEur, BP), Alcohol (USP)) – ДФУ, 2-е вид., Т. 2, С. 233 [31]

Виробник: ДП «Лохвицький спиртовий комбінат», Україна

C₂H₅OH

М. м. 46,07

За зовнішнім виглядом це безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста гігроскопічна рідина з характерним запахом та пекучим смаком. Має такі властивості: $T_{\text{кип}} = 78,39 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{спал}} = 14 \text{ }^{\circ}\text{C}$; з повітрям утворює вибухонебезпечні суміші (3,28–18,95% за об'ємом); відносна густина коливається в межах від 0,805 до 0,812; змішується з водою, етером, гліцерином, ацетоном, хлороформом і багатьма іншими органічними розчинниками у всіх співвідношеннях.

Використовується у виробництві твердих ЛФ як розчинник та гранулюючий агент.

2.3 Методи досліджень

Маркетингові дослідження. Дослідження здійснювали з використанням вторинної маркетингової інформації, бази даних Компендіум та Державного реєстру ЛЗ України. Дослідження включало до себе аналіз кон'юнктури сучасного фармацевтичного ринку, визначення фірмової структури, стану та перспектив збуту певних груп ЛЗ, порівняльну характеристику препаратів з розподілом їх за ЛФ та складом.

Коефіцієнт ліквідності ціни відображає ступінь конкуренції на вітчизняному ринку та певною мірою характеризує доступність ліків для споживача і розраховується за формулою (2.1):

$$C_{\text{liq}} = (C_{\text{max}} - C_{\text{min}}) / C_{\text{min}}, \quad (2.1)$$

де C_{liq} – коефіцієнт ліквідності ціни;

C_{max} – максимальна ціна ЛЗ на ринку, грн.;

C_{min} – мінімальна ціна ЛЗ на ринку, грн. [23].

Коефіцієнт адекватності платоспроможності представляє собою

відношення розмаху ціни на препарат за відповідний місяць до середньомісячної заробітної плати у відсотках і розраховується за формулою (2.2):

$$C_{a.s.} = \frac{\bar{P}}{W_{a.w.}} \times 100\%, \quad (2.2)$$

де $C_{a.s.}$ – коефіцієнт адекватності платоспроможності;

$\bar{P}$ – середня ціна препарату за певний період (місяці, квартал, рік);

$W_{a.w.}$ – середня заробітна платня за певний період (місяць, квартал, рік) [23].

Показники якості дентального гелю

Опис. Контролювали зовнішній вигляд, органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію, наявність ознак фізичної нестабільності). Визначають органолептично після нанесення гелю на предметне скло або аркуш білого паперу шаром 2-4 мм [30].

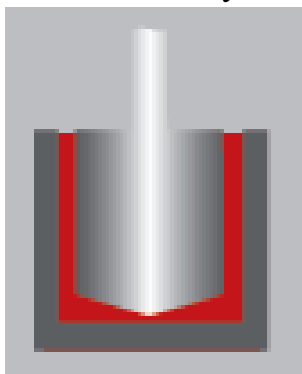
Визначення однорідності. Проводили за методикою, наведеною в монографії ДФУ вид. 2, Т. 3 «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках». По чотири проби гелю масою 20–30 мг поміщали між двома предметними скельцями, притискаючи їх для утворення зон діаметром 2 см. Отримані проби розглядали на відстані 30 см від очей. Зразок гелю вважали однорідним, якщо в усіх чотирьох пробах не виявлялися видимі частинки, включення та ознаки фізичної нестабільності (розшарування). Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, всі з яких повинні витримувати даний тест [32].

Визначення рН. Рівень рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ вид. 2, Т. 1, п. 2.2.3) за допомогою лабораторного іонометра "рН-150МИ" (Росія) з точністю до $\pm 0,01$. Усі вимірювання проводились при кімнатній температурі [33].

Реологічні дослідження. Вимірювання реологічних параметрів модельних зразків проводили методом ротаційної віскозиметрії згідно з вимогами ДФУ вид. 2, Т. 1, п. 2.2.10 [33].

Оцінювання реопараметрів проводили 2 різними способами:

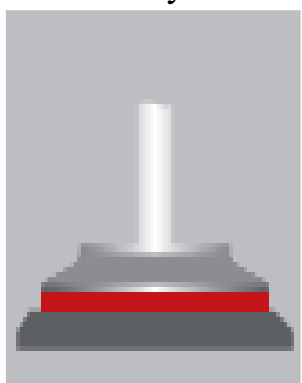
1) із використанням віскозиметра із коаксіальними циліндрами «Rheolab QC» (“Anton Paar”, Австрія):



Наважку експериментального зразка (близько 20 г) поміщали в просвіт між внутрішнім і зовнішнім циліндрами. Показники віскозиметра фіксували на кожному ступені швидкості внутрішнього циліндра, після досягнення стабільних показників. Визначення проводили при збільшенні швидкості обертання і в зворотному напрямку [388, 416, 455].

За результатами дослідження будували реограми, що показують залежність дотичної напруги зсуву (τ_r) від градієнту швидкості (D_r). Крім того, знімали показники структурної в'язкості (η) зразків при швидкості зсуву $D_r = 41,6 \text{ c}^{-1}$, значення якої є наближеним до швидкості перемішування гелю у промислових умовах. Дослідження проводили при температурі $(25 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$.

2) із використанням віскозиметра MCR102 (“Anton Paar”, Австрія), оснащеного геометрією «плита-плита»:



Масу наважки гелю (близько 1,0 г) поміщали у просвіт між двома плоскими дисками (плитами) із зазором 1 мм. Вимірювання реопараметрів проводили при температурі $(25 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$ шляхом обертання верхнього диска при різних швидкостях зсуву – від малих до великих та у зворотному напрямку (аналогічно способу 1). За результатами дослідження будували реограми “напруга зсуву-швидкість зсуву” в межах від 0,01 до 100 c^{-1} . Крім того, робили висновок щодо характеру плинності досліджуваних систем шляхом вивчення індексу консистенції та індексу поведінки течії при температурах $(25 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$ та $(37 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$; температуру контролювали за допомогою системи Пельтьє.

Текстурний аналіз

Для визначення текстурних властивостей зразків гелю був використаний

аналізатор текстури TA.XT Plus (Stable Micro Systems Ltd., Surrey, Великобританія).

Випробування на зворотну екструзію проводили із використанням установки A/BE (рис. 2.2).



Рис. 2.2 Установка зворотної екструзії на приладі TA.XT Plus

Приблизно 50,0 г зразка гелю поміщали у стандартний контейнер місткістю 100 мл, забезпечуючи утворення гладкої поверхні без наявності пухирців повітря. Диск установки A/BE діаметром 40 мм, зафіксований на початку випробування над поверхнею зразка, рухався вниз та стискав гель. У результаті цього відбувалось видавлювання продукту вгору між стінками контейнера і краями диска. Параметри проведення дослідження: швидкість руху – 2 мм/с, відстань (глибина уведення диска) – 10 мм. Проводили 3 повторних аналізи при кімнатній температурі для кожного зразка, забезпечуючи однакові умови для кожного вимірювання. Параметри гелю, такі як міцність (максимальна сила стиснення), консистенція – когезійна та адгезійна здатність, визначали з одержаного графіка “сила – час” (рис. 2.3).

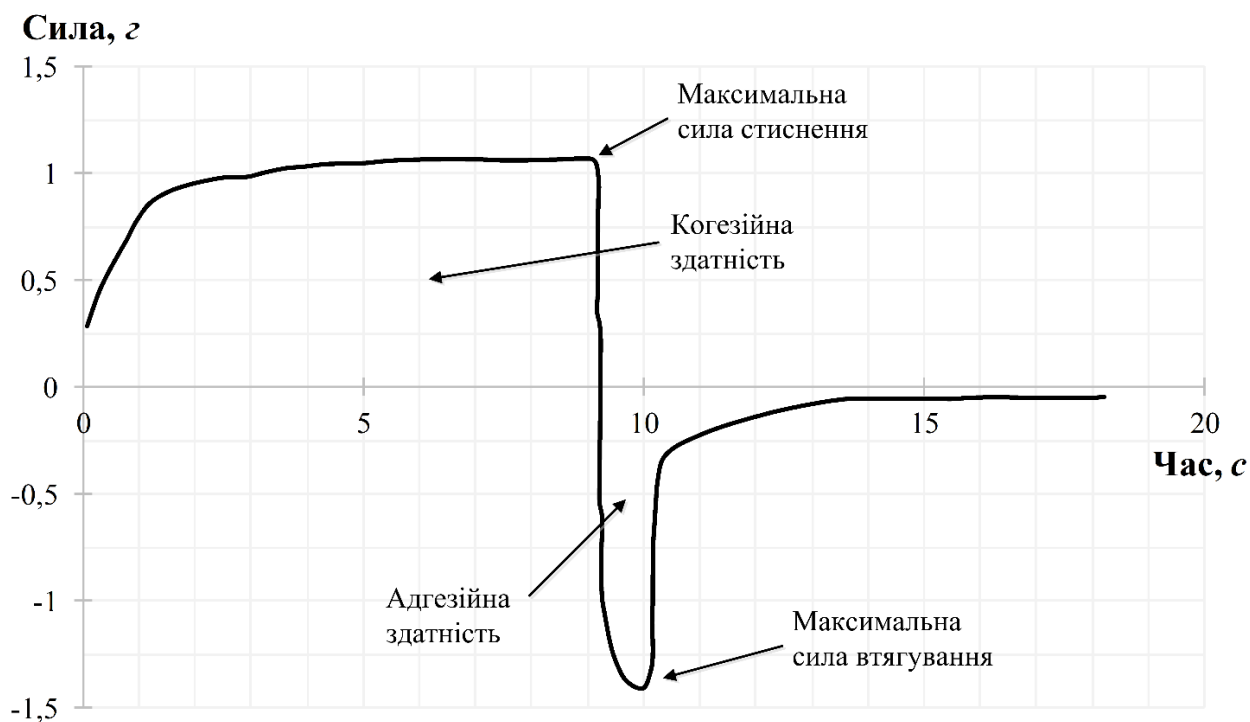


Рис. 2.3 Графік зворотної екструзії при проведенні текстурного аналізу

При русі поршня з диском вниз будується позитивна частина графіка зворотної екструзії: максимальна сила стиснення, необхідна для деформації гелю, демонструє міцність гелевої форми, а площа графіку вище нуля – когезію гелю. Чим вище значення, тим більш щільна (в'язка) консистенція зразка. Рух диска угору створює негативну частину графіка: площа нижче нуля дає уявлення про адгезію та опір зразка при відриві від диска (мінімальну силу втягування гелю). Чим вище значення, тим більше енергії необхідно для розриву контакту зразка з поверхнею диска, і, відповідно, тим краще адгезійна здатність гелю [504].

Випробування на намазуваність проводили із використанням установки **HDP/SR** (рис. 2.4).



Рис. 2.4 Установка намазуваності на приладі TA.XT Plus

Зразок гелю поміщали у приймач, що має форму конуса, і над його поверхнею установлювали зонд такої ж форми. При цьому забезпечували утворення гладкої поверхні гелю без наявності пухирців повітря. Параметри проведення дослідження: швидкість руху – 2 мм/с, відстань (глибина уведення зонда у гель) – 10 мм. Проводили 3 повторних аналізи при кімнатній температурі для кожного зразка, забезпечуючи однакові умови для кожного вимірювання. Параметри гелю, такі як міцність, намазуваність та адгезійна здатність, визначали з одержаного графіка “сила – час” (рис. 2.5). Під час руху зонда униз будується позитивна площа (вище нуля), що демонструє намазуваність гелю (ступінь його розтікання). Пік на позитивній частині графіка демонструє міцність гелю. Чим вище значення, тим більш рідка консистенція зразка, що також негативно позначиться на намазуваності гелю. При русі зонда угору відбувається вилучення конусного зонда із зразка та будується негативна частина графіка, яка дає інформацію про адгезійну здатність гелю. Легкість відокремлення зразка від поверхні зонда показано максимальним піком на негативній частині графіка (значення сили адгезії) [504].

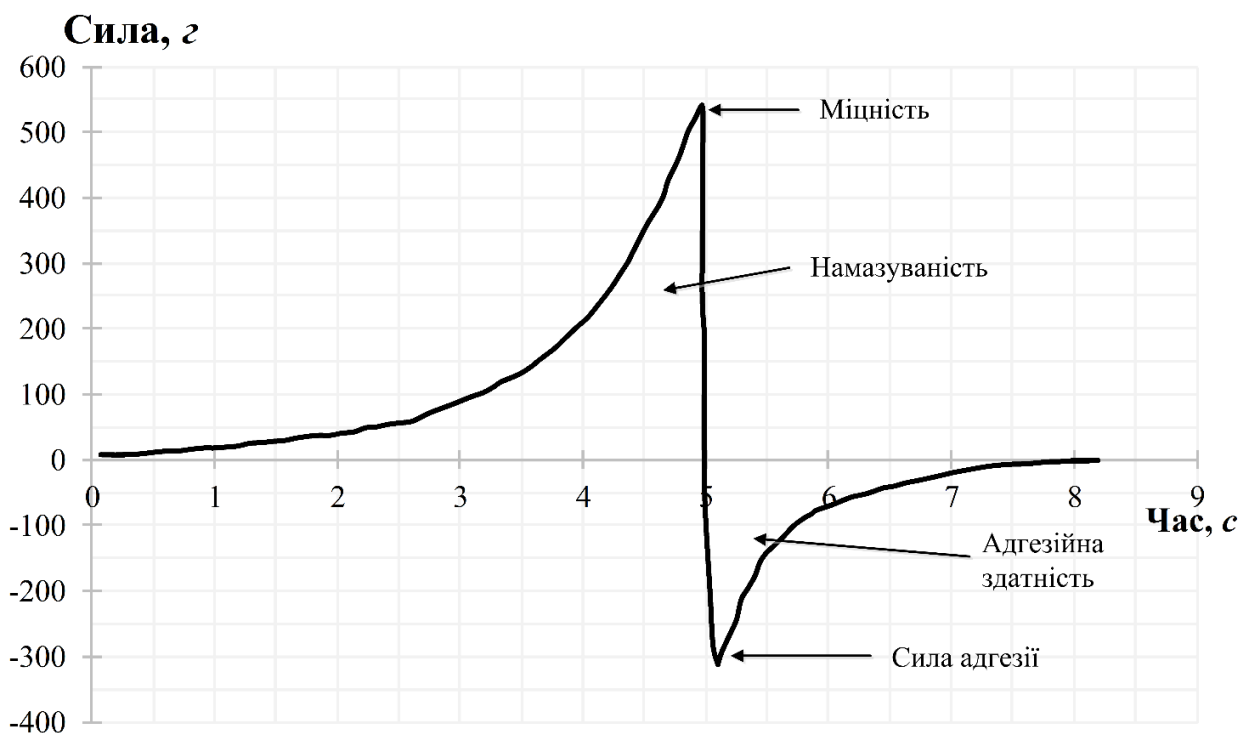


Рис. 2.5 Графік намазуваності при проведенні текстурного аналізу

Визначення осмотичної активності. Осмотичну активність визначали за допомогою методу діалізу крізь напівпроникну мембрану. До нижнього отвору внутрішнього циліндру діалізаційної камери прикріплювали напівпроникну мембрану (целофанова плівка марки В-8079, ГОСТ 7730-89). Схема діалізатора представлена на рис. 2.6.

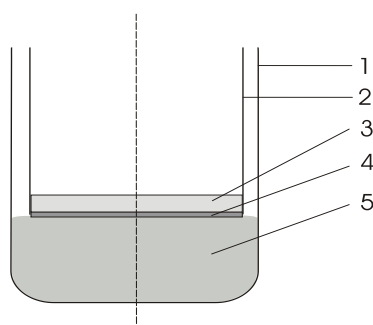


Рис. 2.6 Схема діалізатора: 1 – діалізаційна камера; 2 – внутрішній циліндр; 3 – наважка зразка; 4 – напівпроникна мембрана; 5 – вода очищена

Наважку досліджуваного зразка (близько 10,0 г) рівномірним шаром наносили на поверхню напівпроникної мембрани, площа якої при діаметрі циліндру 50 мм складала близько 2000 мм². Внутрішній циліндр разом із зразком поміщали у діалізаційну камеру, яку заздалегідь наповнювали

штучним розчином слини. Вимірювання маси внутрішніх циліндрів проводили через кожні 60 хв до постійної маси на аналітичних вагах з точністю до 0,001 г, попередньо витерши його з зовнішнього боку. Випробування проводили при температурі $37,0 \pm 1,0$ °C за допомогою термостату ТС-80М-2. Періодично об'єм розчину у діалізаційній камері доводили до початкового рівня. Кількість поглиненої рідини визначали як зміну маси між двома зважуваннями [347].

Оцінку ступеня вивільнення АФІ з гелю проводили двома способами:

1) метод дифузії в агар.

З цією метою готували 100 мл 2 % розчину агару на стандартному розчиннику з використанням в якості індикатора 3 % розчину хлориду заліза (III). У чашки Петрі поміщали гарячий розчин агару і охолоджували. У сформованому агаровому гелі порожнистим металевим циліндром з діаметром 8 мм формували лунки, в які вносили по 0,3 г випробовуваних зразків гелів. Чашки Петрі витримували в термостаті 24 год при температурі 37 °C. Ступінь вивільнення АФІ з гелів оцінювали по діаметру зони забарвлення, утвореної навколо лунки [55].

2) метод діалізу крізь напівпроникну мембрану (тест *in vitro*).

Випробування проводили із використанням апарату USP 4 (Sotax CE7 smart з помпою Sotax CP 7-35, Sotax AG, Швейцарія) [292]. У закритій системі встановлювали потік крізь комірки (діаметром 22,6 мм) з адаптером для напівтвердих речовин. У системі контролювали температуру ($32 \pm 0,5$) °C. Приблизно 1,2 г зразка гелю додавали до адаптера, оснащеного регенованою целюлозною мембраною Cuprophane (Medicell International Ltd., Лондон, Великобританія). 50 мл дистильованої води циркулювало зі швидкістю потоку 16 мл/хв (120 імпульсів/хв). Зразки об'ємом 1 мл відбирали для аналізу та замінювали свіжими середовищами через відповідні інтервали часу [512]. Дослідження повторювали тричі для кожного зразка гелю.

Адгезію зразків гелів визначали за допомогою електронного динамометра (1) з фіксацією максимального показання. У чашку Петрі,

зафіксовану на горизонтальній поверхні (5), поміщали досліджуваний зразок; масу зразка розраховували, виходячи із співвідношення $0,25 \text{ г/см}^2$ площі покривної пластини (3), що забезпечує оптимальну товщину шару для вимірювання зусилля відриву від поверхні контакту зразка та пластини. Взятую наважку придавлювали пластиною, оснащеною тягою для передачі зусилля відриву на динамометр (2), контактну поверхню якої попередньо покривали тонким шаром парафіну до повного змочування її контактної поверхні зразком (4). Для надання однорідного зусилля на пластину поміщали вантаж (6) масою 1 кг на 60 сек, після чого вантаж вилучали. Потім динамометр (1) з прикріпленою до нього контактною пластиною піднімали вертикально вгору до відриву контактної пластини від поверхні зразка, фіксуючи показання приладу (рис. 2.7).

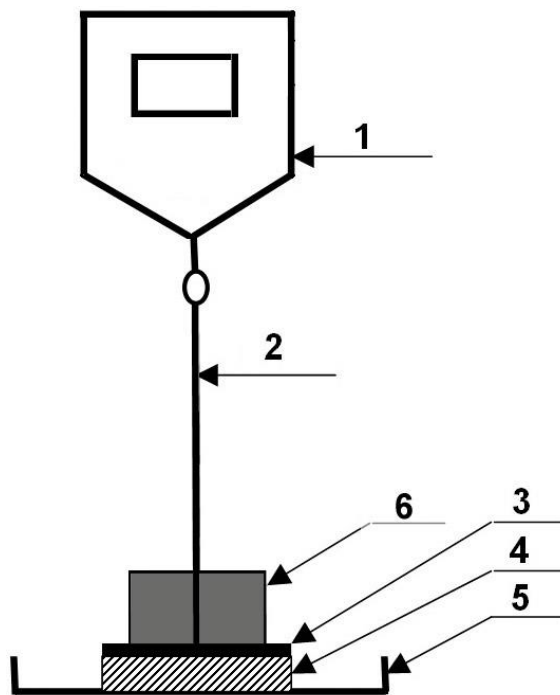


Рис. 2.7 Схема пристрою для визначення адгезії: 1 – електронний динамометр-тензометр; 2 – тяга для передачі зусилля відриву на динамометр; 3 – покривна пластина; 4 – досліджуваний зразок; 5 – чашка Петрі; 6 – вантаж

Розрахунок адгезії проводили по силі, необхідній для розділу двох поверхонь після виникнення адгезії. Ця сила S_m розраховується за співвідношенням між максимальною силою відриву F_m та загальною площею поверхні A_o , залученою до адгезивної взаємодії: $S_m = F_m / A_o$.

Антимікробну активність дослідних зразків вивчали *in vitro* методом дифузії в агар (метод «колодязів»). Цей метод ґрунтується на здатності активніючих речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо інокульовано культурами мікроорганізмів.

Приготовані зразки зберігали в умовах холодильника (5 ± 3 °C). Протимікробну активність визначали відразу після приготування зразків. Усі дослідження виконували у асептичних умовах, з використанням ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Esco», Індонезія).

В якості тест-культур використовували чисті культури: грампозитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, спорову культуру *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамнегативні культури *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031. Антифунгальну дію з'ясовували відносно дріжджеподібного грибу роду *Candida* – *Candida albicans* ATCC 885-653. При проведенні тестів використовували однодобові суспензії бактеріальних мікроорганізмів у фізіологічному розчині, та дводобову культуру дріжджеподібного гриба. Мікробне навантаження становило 10^7 мікробних клітин в 1 мл поживного середовища.

До чашок Петрі, які встановлені на горизонтальній поверхні, вносили по 10 мл розплавленого «голодного» неінокульованого мікроорганізмами агаризованого середовища. Після застигання даного нижнього шару агару на його поверхні на рівній відстані один від одного та від краю чашки розміщали 3-5 стерильних сталевих тонкостінних циліндрів (діаметр – $8,0\pm 0,1$ мм, висота – $10,0\pm 0,1$ мм). Навколо циліндрів заливали верхній шар інокульованого живильного середовища, що складався з 14-15 мл розплавленого та охолодженого до 40-45 °C живильного агару, змішаного з посівною дозою культури тест-мікроорганізму. При роботі з бактеріальними культурами для другого шару використовували м'ясо-пептонний агар (МПА), при роботі з дріжджеподібним грибом – агар Сабуро. Після охолодження верхнього шару циліндри виймали стерильним пінцетом і в отримані лунки вносили

досліджувані зразки до повного їх заповнення. Чашки Петрі витримували 30-40 хв при кімнатній температурі та поміщали у термостат – бактеріальні культури при температурі $(32,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ на 18-24 год, культуру дріжджеподібного гриба при $(22,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ на 48 год.

Облік результатів проводили шляхом вимірювання зони пригнічення росту мікроорганізмів, включаючи діаметр лунок. Вимірювання проводили з точністю до 1 мм, при цьому орієнтувались на повну відсутність видимого росту.

Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів характеризував антимікробну активність експериментальних зразків:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зону затримки діаметром до 10 мм, оцінювали як нечутливість мікроорганізмів до внесеного в лунку зразка;
- зони затримки росту діаметром 11-15 мм оцінювали як слабку чутливість культури до концентрації діючої протимікробної речовини, що досліджувалась;
- зони затримки росту діаметром 16-25 мм – як показник чутливості штаму мікроорганізму до досліджуваного зразка;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищував 25 мм – свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваного зразка [30].

Ефективність антимікробних консервантів визначали за методикою ДФУ 2.3, п. 5.1.3 [29]. Для цього кожен контейнер із зразком гелю інокулювали свіжовиготовленою суспензією із одним з тест-мікроорганізмів (забезпечуючи мікробне навантаження від 10^5 КУО до 10^6 КУО у 1 мл зразку): *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 та *Escherichia coli* ATCC 8739. Безпосередньо після інокуляції та через певні проміжки часу (для препаратів для орального застосування через 14 та 28 діб) із кожного зразка відбирали 1 мл проби і визначали кількість життєздатних мікроорганізмів методом висівання на чашки. У відповідності з вимогами ДФУ логарифм

зниження кількості життєздатних клітин бактерій через 14 діб має становити не менше трьох, у подальшому кількість життєздатних клітин бактерій не повинна збільшуватися; логарифм зниження кількості життєздатних клітин грибів через 14 діб має становити не менше одиниці, в подальшому кількість життєздатних клітин грибів не повинна збільшуватися.

Дослідження мікробіологічної чистоти. Проводили у відповідності до ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 5.1.4 «Мікробіологічна чистота нестерильних фармацевтичних препаратів та субстанцій для фармацевтичного застосування» [33].

Вивчення місцевоанестезуючої / аналгетичної активності гелю проводилось методом Randall-Selitto з використанням електронного анальгезиметра Pressure Analgesiometer, виробництва (Almemo®) [446]. Дослідження проведено на щурах-самцях масою 190-210 г. Було відібрано 20 тварин і поділено їх на 4 групи, чисельністю по 5 щурів кожна. Тварини перебували на стандартному раціоні та в стандартних умовах віварію НМУ ім. О. О. Богомольця (Київ) відповідно до санітарно-гігієнічних умов.

Тварина з кожної групи фіксувалася в руках дослідника, її кінцівка поміщалася в анальгезиметр. Визначали силу тиску в грамах, що викликає реакцію висмикування лапи / писк у відповідь на больовий подразник. Таким чином, виміряли вихідний рівень чутливості.

Аналгетичну активність вивчали на моделі каолінового набряку, як моделі з найбільш вираженим больовим компонентом [130]. Каоліновий набряк моделювали шляхом субплантарного уведення розчину каоліну (10 мг/мл) в кількості 0,1 мл/100 грам маси тіла (уведення під апоневроз задньої лапи). Далі у тварин оцінювалася вихідна больова чутливість через 1 год після уведення флогогенного агента, після цього був нанесений гель на лапку, і через 1 годину 15 хвилин, 1 годину 30 хвилин і 2 години після моделювання ексудативного набряку. Розраховували відсоток зміни до вихідного порогу тактильної чутливості, а також відсоток зміни до рівня альгезії (больової реакції) через 1 год після уведення флогогенного агенту.

Антиноцицептивна (аналгетична) дія тест-зразків на моделі запальної гіпераналгезії оцінювалася так само за показником порогу больової чутливості (ПБЧ) під час розвитку найвиразнішої больової реакції впродовж періоду від 60 до 120 хв. після уведення каоліну. Аналгетична активність (АА) розраховувалася за формулою (2.3):

$$AA = \frac{ПБЧ_д - ПБЧ_к}{ПБЧ_к} \times 100; \quad (2.3)$$

де: ПБЧ_д – ПБЧ у тварин дослідної групи;

ПБЧ_к – ПБЧ у тварин контрольної групи.

Усі втручання та евтаназія тварин проводилися відповідно до положень “Директиви Європейського союзу 2010/63/EU про захист тварин, які використовуються для наукових цілей” [257], а також згідно «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. (витяг з протоколу № 13 засідання Комісії з питань біоетики НФаУ від 13 березня 2024 р.).

Вивчення антиексудативної (протизапальної) активності дентального гелю проводили на щурах-самцях масою 160-180 г на моделі карагенінового набряку з використанням електронного плетізмометра (Plethysmometer, WPI, Італія). Тварина фіксувалася в руках дослідника, його кінцівка занурювалася в резервуар з рідиною плетізмометру. За об’ємом витісненої рідини визначали об’єм кінцівки. Піддослідні тварини були поділені на дві групи (досліджувана і група контролю) по 6 тварин. Референтним препаратом було обрано гель «Камістад®» (STADA Arzneimittel, AG, Німеччина), що містить як АФІ лідокаїну гідрохлорид та екстракт квітів ромашки [50].

Карагеніновий набряк моделювали таким же чином, як наведено вище. Схема експерименту полягала у визначенні початкового об’єму лапи, вимірювання об’єму лапи через 60 хв після уведення флогогенного агенту, нанесення на запалену лапу досліджуваного гелю і проведення вимірювання об’єму запаленої лапи через 30, 60, 90 і 120 хв після нанесення гелю.

Розраховували відсоток зміни до вихідного об'єму лапи, а також зміни об'єму лапи до 1 год після введення флогогену [130].

Репаративну активність гелю досліджували на моделі термічного опіку. Дослідження проведено на щурах-самцях лінії Wistar масою 180-220 г. За добу до моделювання опіку тваринам було здійснено депіляцію шкіри безпечним лезом в зоні нижньої третини спини. Тваринам під кетаміновим наркозом (100 мг/кг) на попередньо виголену ділянку шкіри накладали дві нагріті до 100 °С круглі металеві пластини на 10 сек, що відповідало опіку III А-Б – III Б ступеня клінічної класифікації опіків і характеризується ураженням всієї товщі шкіри з повною загибеллю волосяних фолікулів, потових і сальних залоз [153]. Таке ураження тканин має спільні механізми розвитку і у певній мірі відповідає проявам пародонтиту. Лікування проводили з першого дня після моделювання опіку шляхом нанесення тонкого шару гелю один раз на добу в один і той же час.

Усі тварини для вивчення репаративної активності досліджуваного гелю були поділені на 6 груп:

- тваринам 1 групи наносилигель на 1, 2, 3 добу після опіку і на 4 добу виводили з експерименту;
- тваринам 2 групи наносилигель на 4, 5, 6 добу після опіку і на 7 добу виводили з експерименту;
- тваринам 3 групи наносилигель на 11, 12, 13 добу після опіку і на 14 добу виводили з експерименту;
- тваринам 4 групи наносилигель на 18, 19, 20 добу після опіку і на 21 добу виводили з експерименту;
- 5 група – група препарату-порівняння «Камістад®»;
- 6 група – група контрольної патології, тваринам з першого дня після моделювання патології наносили нейтральний розчин (ізотонічний розчин натрію хлориду) на площу опіку та на 4, 7, 14 і 21 день виводили з експерименту.

Кожна досліджувана група налічувала по 3 тварини.

Після виведення тварин з експерименту було відібрано зразки шкіри для гістологічного дослідження. У кожній групі оцінювали наступні морфологічні зміни: наявність запальних клітин (макрофагів) та неоангіогенез, інфільтрація запальних клітин, епітелізація, міграція та проліферація епітеліоцитів, створення граничної зони.

Оцінку репаративної дії тест-зразків також проводили на зазначеній моделі опікової рани шкіри. При світлооптичному дослідженні гістологічних мікропрепаратів було використано напівкількісний метод. Оцінювали регенерацію тканин шкіри згідно бальної шкали [56, 318]:

- регенерація епідермісу (0 – відсутня регенерація, 1 – мітози і міграція окремих епітеліальних клітин, 2 – мітози, міграція епітеліоцитів, формування пласта у зоні пошкодження, 3 – повна регенерація);
- ангіогенез (0 – відсутній, 1 – слабо виражений (окремі судини), 2 – помірний (поява окремих фокусів ангіогенезу у пограничній зоні), 3 – виражений (нові судини у пограничній та пошкодженій дермі);
- інфільтрація запальних клітин (0 – відсутня, 1 – слабо виражена, 2 – помірна, 3 – виражена).

Кожний критерій по шкалі оцінено для окремого зразка (випадка) і середні величини зі стандартними відхиленнями розраховано у порівнянні для груп контрольної патології (КП) – тварин з опіком та тварин після застосування гелю «Холідент».

Усі маніпуляції та втручання, а також евтаназія тварин були проведені згідно «Директиви Європейського Союзу 2010/63/EU про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» [257], а також згідно «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. (витяг з протоколу № 13 засідання Комісії з питань біоетики НФаУ від 13 березня 2024 р.).

Визначення якісного та кількісного вмісту АФІ дентального гелю «Холідент»

Ідентифікація

1. Флавоноїди

Визначення проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), відповідно до вимог ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.27 [33].

Випробовуваний розчин: 2,5 г гелю поміщають в мірну колбу на 50 мл, додають 40 мл *метанолу Р*, обробляють на ультразвуковій (УЗ) бані протягом 5 хв, доводять до мітки та фільтрують крізь фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші порції фільтрату. 40 мл профільтрованого розчину упарюють на суху під зниженим тиском, залишок розчиняють в 1 мл *метанолу Р*.

Розчин порівняння: 5 мг *рутину Р* розчиняють у 10 мл *метанолу Р*.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю F_{254} *Р* розміром 5×10 см. Пластину з нанесеними пробами поміщають у камеру зі сумішшю розчинників: *оцтова кислота Р – мурашина кислота безводна Р – вода Р – етилацетат Р (11:11:27:100)*.

Об'єм проб: наносять у вигляді смуг 6 мм по 2 мкл розчину порівняння та 3 мкл випробовуваного розчину гелю.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 8 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: обприскують розчином 10 г/л *дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру Р у метанолі Р*, потім обприскують розчином 50 г/л *макроголу 400 Р у метанолі Р*, висушують на повітрі протягом 30 хв. Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 366 нм.

Результати: Послідовність зон на хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння мають відповідати зонам:

Верхня частина пластинки	
Рутин: жовтуватого-коричнева флуоресціююча зона	сині флуоресціюючі зони
	блакитна флуоресціююча зона
	жовтуватого-коричнева флуоресціююча зона (рутин)
	жовта флуоресціююча зона
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

Обладнання: зважування речовин проводили на аналітичних вагах Libra UniBloc AUW120D (Shimadzu Analytical Scale, Японія). Ультразвукову обробку проводили за допомогою Ultrasonic Cleaner Set (Wise Clean WUC-A06H, Witeg Labortechnik GmbH, Німеччина). Для нанесення проб використовували GAMAG Linomat 5 (Switzerland), обладнаний шприцом на 100 мкл. Розділення компонентів проводили з використанням пластин HPTLC Silica gel 60 F 254 (Merck, Switzerland). Результати оцінювали за допомогою CAMAG TLC Visualizer 2 (Switzerland).

2. Холіну саліцилат, лідокаїну гідрохлорид, ніпагін, ніпазол

Випробування проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) відповідно до вимог ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.29 [33], в умовах, описаних у розділі «Кількісне визначення. Холіну саліцилат, лідокаїну гідрохлорид, ніпагін, ніпазол».

На хроматограмі випробовуваного розчину часи утримування піків холіну саліцилату, лідокаїну гідрохлориду, ніпагіну та ніпазолу мають відповідати часам утримування піків холіну саліцилату, лідокаїну гідрохлориду, ніпагіну та ніпазолу на хроматограмі *розчину порівняння (е)* з точністю $\pm 2\%$.

Кількісне визначення

1. Флавоноїди

Кількісний аналіз вмісту проводять згідно вимог ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.25 [33].

Випробуваний розчин. 5,0 г (точна наважка) гелю поміщають у хімічний стакан, додають 5 мл *етанолу Р* та нагрівають на водяній бані при постійному перемішуванні протягом 10 хв для осадження карбомеру. Отриманий розчин фільтрують у мірну колбу місткістю 25 мл. У стакан додають ще 5 мл *етанолу Р* та повторюють процедуру. Фільтр промивають двома порціями *етанолу Р* по 5 мл, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки та ретельно перемішують.

5 мл профільтрованого розчину переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 1 мл *реактиву алюмінію хлориду Р*, доводять до позначки 5 % кислотою оцтовою у метанолі, ретельно перемішують та залишають в темному місці на 30 хвилин.

Компенсаційний розчин. 5 мл профільтрованого розчину переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять до позначки 5 % кислотою оцтовою у метанолі, ретельно перемішують та залишають в темному місці на 30 хв.

Розчин порівняння. 50,0 мг (точна наважка) *стандарту рутину* поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 60 мл *етанолу Р* та доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки, ретельно перемішують. 5 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять до позначки *етанолом Р* та ретельно перемішують.

5 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 1 мл *реактиву алюмінію хлориду Р*, доводять до позначки 5 % кислотою оцтовою у метанолі, ретельно перемішують та залишають в темному місці на 30 хв.

Компенсаційний розчин. 5 мл розчину *стандарту рутину* переносять у мірну колбу місткістю 25 мл, доводять до позначки 5 % кислотою оцтовою у метанолі, ретельно перемішують та залишають в темному місці на 30 хв.

Вимірювання оптичної густини отриманих розчинів проводять за довжини хвилі 406 ± 5 нм.

Обладнання: аналітичні ваги Libra UniBloc AUW120D (Shimadzu Analytical Scale, Японія); спектрофотометр Specord 200 «AnalytikJena» (Німеччина).

Кількісний вміст флавоноїдів у %, у перерахунку на рутин, розраховують за формулою (2.4):

$$X = \frac{A \cdot 25 \cdot 25 \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 5 \cdot P}{A_0 \cdot m_{\text{нав}} \cdot 5 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 25} = \frac{A \cdot m_0 \cdot P}{A_0 \cdot m_{\text{нав}} \cdot 20}, \quad (2.4)$$

де A – оптична густина випробуваного розчину;

m_0 – маса наважки стандарту рутину, г;

P – кількісний вміст основної діючої речовини в стандарті рутину, %;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

$m_{нав}$ – маса наважки гелю, г.

Вміст флавоноїдів у препараті повинен бути не нижче 0,01 % у перерахунку на рутин.

2. Холіну саліцилат, лідокаїну гідрохлорид, ніпагін, ніпазол

Вимірювання проводять методом ВЕРХ згідно з ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.29. Валідація методики також проводилася відповідно до вимог ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 5.3.N.2 [33].

Буферний розчин з рН 3,0. 3,0 г динатрію гідрофосфату P розчиняють у 950 мл води P та доводять до рН $3,0 \pm 0,1$ кислотою фосфорною розведеною, після чого доводять до об'єму 1000 мл водою P .

Випробовуваний розчин. 1,0 г (точна наважка) гелю поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 60 мл метанолу P , обробляють на УЗ-бані протягом 5 хв, до мітки доводять тим же розчином.

Розчин плацебо. 1,0 г (точна наважка) плацебо дентального гелю поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 60 мл метанолу P , обробляють на УЗ-бані протягом 5 хв, до мітки доводять тим же розчином.

Розчин порівняння а. 400,0 мг (точна наважка) стандарту холіну саліцилату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 60 мл метанолу P , обробляють на УЗ-бані протягом 5 хв, до мітки доводять тим же розчинником, ретельно перемішують.

Розчин порівняння б. 150,0 мг (точна наважка) стандарту лідокаїну гідрохлориду поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 60 мл метанолу P , обробляють на УЗ-бані протягом 5 хв, до мітки доводять тим же розчинником, ретельно перемішують.

Розчин порівняння с. 150 мг (точна наважка) стандарту ніпагіну поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 60 мл метанолу P , обробляють на УЗ-бані протягом 5 хв, до мітки доводять тим же розчинником, ретельно перемішують.

Розчин порівняння d. 100,0 мг (точна наважка) *стандарту ніпазолу* поміщають у мірну колбу місткістю 200 мл, додають 100 мл *метанолу Р*, обробляють на УЗ-бані протягом 5 хвилин, до мітки доводять тим же розчинником, ретельно перемішують.

Розчин порівняння e. 20 мл *розчину порівняння a*, 10 мл *розчину порівняння b*, 1 мл *розчину порівняння c* та 1 мл *розчину порівняння d* поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять до мітки *метанолом Р* та ретельно перемішують.

Обладнання: аналітичні ваги Libra UniBloc AUW120D (Shimadzu Analytical Scale, Японія); ультразвукову обробку проводили за допомогою Ultrasonic Cleaner Set (Wise Clean WUC-A06H, Witeg Labortechnik GmbH, Німеччина); система ВЕРХ Shimadzu Nexera X2 LC-30AD (Shimadzu, Японія), що складається з четвертинного насоса, оперативного дегазатора, регулятора температури в колонці, автосамплера SIL-30AC (Shimadzu, Японія), термостата CTO-20AC (Shimadzu, Японія), а також діодноматричного детектора SPD-M20A (DAD).

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

– колонка розміром 250×4,6 мм, заповнена *силікагелем октилсилільним для хроматографії Р* (наприклад, ACE C18, розміром 250 x 4,6 мм, фірми УМС) з передколонкою, з розміром часток 5 мкм, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи;

- швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв;
- температура колонки: 30 °С;
- детектування за довжини хвилі: 260 нм;
- об'єм інжекції: 10 мкл;
- рухома фаза А: *буферний розчин з рН 3,0*;
- рухома фаза В: *ацетонітрил Р*.

Хроматографування проводять у градієнтному режимі за програмою, наведеною в табл. 2.1.

Схема градієнтного елюювання

Час, хв	Рухома фаза А, %	Рухома фаза Б, %
0:00	75	25
03:00	75	25
13:00	50	50
20:00	50	50
21:00	75	25
25:00	75	25

Час виходу досліджуваних речовин: лідокаїну гідрохлориду – близько 5,2 хв, холіну саліцилату – 8,5 хв, ніпагіну – 10,2 хв, ніпазолу – 16,0 хв.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо для *розчину порівняння* *e* виконуються наступні умови:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піками основних речовин, має бути не менше 3000 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт симетрії піків має бути в межах від 0,8 до 1,5;
- відносне стандартне відхилення для площ піків, не має перевищувати 1,0 %, розраховане за результатами 5 інжекцій.

Вміст холіну саліцилату розраховують за формулою (2.5):

$$X = \frac{S \cdot 100 \cdot m_0 \cdot 20 \cdot P \cdot m_{\text{гелю}}}{S_0 \cdot m_{\text{нав}} \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S \cdot m_0 \cdot P \cdot m_{\text{гелю}}}{S_0 \cdot m_{\text{нав}} \cdot 500}, \quad (2.5)$$

Вміст лідокаїну гідрохлориду розраховують за формулою (2.6):

$$X = \frac{S \cdot 100 \cdot m_0 \cdot 10 \cdot P \cdot m_{\text{гелю}}}{S_0 \cdot m_{\text{нав}} \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S \cdot m_0 \cdot P \cdot m_{\text{гелю}}}{S_0 \cdot m_{\text{нав}} \cdot 1000}, \quad (2.6)$$

Вміст ніпагіну розраховують за формулою (2.7):

$$X = \frac{S \cdot 100 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot P \cdot m_{\text{гелю}}}{S_0 \cdot m_{\text{нав}} \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S \cdot m_0 \cdot P \cdot m_{\text{гелю}}}{S_0 \cdot m_{\text{нав}} \cdot 10000}, \quad (2.7)$$

Вміст ніпазолу розраховують за формулою (2.8):

$$X = \frac{S \cdot 100 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot P \cdot m_{\text{гелю}}}{S_0 \cdot m_{\text{нав}} \cdot 200 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S \cdot m_0 \cdot P \cdot m_{\text{гелю}}}{S_0 \cdot m_{\text{нав}} \cdot 20000}, \quad (2.8)$$

де S – середнє значення площ піків речовини, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків речовини, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки речовини, взятої для приготування розчину порівняння, г;

P – чистота стандарту, взятого для приготування розчину порівняння, %;

$m_{\text{гелю}}$ – маса гелю, мг;

$m_{\text{нав}}$ – маса наважки ЛЗ, мг.

Визначення якісного складу та кількісного вмісту макро- і мікроелементів препарату «Фітодент», а також гелю з даною настойкою проводили методом атомно-адсорбційної спектроскопії у відділі аналітичної хімії функціональних матеріалів та об'єктів навколишнього середовища ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Для цього застосовували спектрограф ДФС-8, оснащений вимірювальним комплексом фотоелектричної реєстрації емісійних спектрів. Вимірювальний комплекс включає такі основні блоки: плати лінійних приладів із зарядовим зв'язком – ПЗЗ фотоприймачів; плати аналого-цифрових перетворювачів; плати синхронізації та управління; базовий комп'ютер. Фотоприймальний блок вимірювального комплексу встановлювали у фокальній площині спектрографа замість касети з фотопластинкою. Дугу змінного струму отримували за допомогою генератора ДЗС-28.

Основою для градуювальних зразків служила суміш оксидів та солей металів, що відповідає складу різнотрав'я. Серію градуювальних зразків з добавками елементів $1-1 \cdot 10^{-3}$ мас.% готували шляхом ретельного перемішування основи та оксидів визначаємих елементів.

Метод вимірів заснований на випаровуванні зразків з кратерів графітових електродів (марки «осч» 7-3 діаметром 6 мм і довжиною 50-60 мм)

при збудженні спектрів у дузі змінного струму та реєстрації отриманих спектрів спектрографом високої дисперсії. Градувальні зразки та підготовлені проби поміщали в кратери нижніх (глибиною 4 мм, діаметром 4,5 мм) та у верхній електрод порожній (глибиною 5 мм, діаметром 1,9 мм).

Встановлювали наступні умови вимірів: сила струму дуги змінного струму – 16 А; фаза підпалу – 60 °С, частота запалювальних імпульсів – 100 розрядів за секунду, аналітичний проміжок – 2 мм, ширина щілини – 0,015 мм, експозиція – 60 с. Спектри фотографували в області 240-350 нм.

Маса вмісту пакування. Враховуючи особливості застосування препарату, маса вмісту однієї туби має бути не більше 20,0 г. Згідно з ДСТУ 64-492-85 маса вмісту однієї туби має бути в інтервалі $\pm 5 \%$ від номінальної; середня маса вмісту 10 туб має бути в інтервалі $\pm 1,3 \%$ від номінальної.

Випробування проводились наступним чином:

- 10 туб без бушонів разом із вмістом 20,0 г зважують, кожну окремо, з точністю до 0,01 г;
- туби ретельно звільняють від вмісту, зробивши на тубах подовжній розріз ножицями, промивши кожну тубу гарячою водою;
- ретельно видаляють залишки води фільтрувальним папером і знову зважують.

За різницею одержаних значень визначали відповідність маси вмісту пакування.

Показники якості ГЖЛ

Оптична мікроскопія (ДФУ, вид. 2, Т.1, п. 2.9.37) [33]. Кристалографічну характеристику порошків, гранул та таблеткових сумішей визначали за допомогою лабораторного монокулярного мікроскопа Konus 1000x Academy (Konus Italia Group S.P.A., Італія), оснащеного камерою ScoreTek; фотографування відбувалось у прохідному та відображеному світлі; обробку фотографій здійснювали за допомогою програмного забезпечення

Scope Photo (version 3.0.12.498). Характеристику поверхні та внутрішньої структури ГЖЛ, спресованих при різних силах стиснення, оцінювали за допомогою цифрового мікроскопа Andonstar ADSM301 (Shenzhen Andonstar Technology Co., Ltd., Китай).

Оцінку смаку здійснювали з використанням органолептичних методів: числових індексів по О. І. Тенцової та за допомогою буквених і числових індексів по І. А. Єгорову із залученням 20 добровольців [51].

У методі Тенцової А. І. для кількісної оцінки інтенсивності лише основного смаку використовується числова (бальна) градація. У методі Єгорова І. А. використовується подвійна оцінка інтенсивності смаку і присмаку, що забезпечує кращий підхід до вибору коригуючих речовин. Характеристика даних методів приведена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика органолептичних методів оцінки коригентів

Оцінювання смаку за А. І. Тенцовою	Оцінювання смаку за І. А. Єгоровим	
	буквені індекси смаку і присмаку	числові індекси смаку
1	2	3
«солодкість»: 1 – несолодкий, 5 – дуже солодкий; «наявність післясмаку»: 1 – відсутнє, 5 – присутнє сильне; «характер післясмаку»: 1 – неприємний, 5 – дуже приємний;	«К» – кислий; «О» – солодкий; «Г» – гіркий; «С» – солений; - або їх комбінації, напр., «КО» – кисло-солодкий, «ГКО» – гірко- кисло-солодкий та	1 – позбавлений смаку, еталоном якого є вода очищена; 2 – слабкі смакові відтінки (для чого готують еталонні розчини: Г2 – 0,0002 % водний

Продовження табл. 2.2

1	2	3
«сумісність смаків коригенту і лікарської речовини»: 1 – несумісний, 5 – сумісний; «смак в цілому»: 1 – неприємний, 5 – приємний.	ін., де перша буква вказує на домінуючий смак.	розчин хініну гідрохлориду; K2 – 0,02 % водний розчин лимонної кислоти; C2 – 0,1 % водний розчин натрію хлориду та O2 – 0,38 % розчин сахарози); 3 – нормальна інтенсивність смаку, звична для людини в повсякденному житті; 4 – перенасичений смак, що викликає роздратування.
З отриманих даних виводять індекс смаку, як середньоарифметичне від усіх показників.	З отриманих даних виводять формулу смаку.	

Насипну густину та густину після усадки (ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.34) [33] вимірювали на приладі для визначення насипного об'єму типу РТ-TD1 “Pharma Test” (Німеччина) з використанням градуйованого циліндра місткістю 250 мл.

Текучість (ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.36) [33] визначали за часом витікання 100,0 г порошку (грануляту) крізь лійку (з діаметром вихідного отвору 15 мм) на лабораторному приладі моделі ВП-12А (МЗТО, Україна).

Значення **показника стисливості** та **коефіцієнту Гауснера** розраховували за формулами, наведеними у ДФУ (С. 478); визначення **кута природного укосу** проводили за шкалою транспортиру та за розрахунком $\tan(\alpha)$ (С. 478) [33].

Вологосорбційну здатність здійснювали за кімнатної температури при значеннях відносної вологості 40, 60 та 75 % впродовж 24 год; маса наважки склала 1,0 г; приріст вологовмісту визначали гравіметрично [126].

Гранулометричний склад аналітичним просіюванням (ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.38) [33] визначали на віброструшувачі моделі VEB MLW Labortechnik Ilmenau (Німеччина) з використанням набору лабораторних сит СЛМ-200 з розміром комірок 1,0, 0,7, 0,5, 0,355, 0,25 та 0,09 мм.

Зовнішній вигляд ГЖЛ визначали за методикою ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 1076 [33]. Для цього дослідження брали 20 гумок, розглядали і контролювали форму, колір і рівномірність поверхні.

Геометричні параметри. Діаметр та товщину ГЖЛ вимірювали за допомогою цифрового штангенциркуля ШЦЦМ-I-150 IP67 (Мікротех, Україна). Для визначення використовували 10 гумок.

Стираність визначали для 10 ГЖЛ із застосуванням приладу моделі РТФ 20E friability apparatus (Pharma Test, Німеччина) згідно ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.7. Втрата в масі не повинна перевищувати 1 % [33].

Стійкість до роздавлювання визначали для 10 ГЖЛ із застосуванням ручного приладу із затискачами Monsanto hardness tester (Campbell Elec., Індія) згідно ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.8 [33].

Текстурний аналіз. Профіль текстури гумки досліджували шляхом проведення тесту на пенетрацію за допомогою аналізатора текстури TA.XT.plus (Stable Micro Systems Ltd, Godalming, Surrey, Великобританія). Прилад оцінює деформаційний відгук досліджуваного зразка на проникаючий зонд Р/2N, що являє собою голку з нержавіючої сталі товщиною 2 мм. ГЖЛ поміщали у центрі під голчастим зондом, який при постійному зусиллі навантаження 5 кг проникав у зразок зі швидкістю 2 мм/с на глибину 3 мм. Тест проводився при кімнатній температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ і повторювався тричі

для кожного зразка. При проникненні зонда у зразок на позитивній області графіку будується пік, що характеризує твердість гумки, при досягненні бажаної глибини дія скасовується і утворюється негативна область графіку, яка визначає адгезію гумки [176].

Розчинення ГЖЛ. Дослідження проводили *in vitro* згідно ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.25 «Розчинення для гумок жувальних лікувальних» із використанням спеціального апарату, що імітує процес жування (тип В) [33]. Параметри розчинення були наступними: частота жування – 60 циклів/хвилину, відстань між поверхнями – 1,4 мм, кількість дослідних зразків гумок – 6. У прилад поміщали одну гумку, як середовище для жування використовували 20,0 мл фосфатного буферного розчину із рН 6,0 Р2. В певних точках (5, 10, 15, 20, 30 хв) відбирали по 2,0 мл аліквоти (кожен відбір компенсували додаванням 2,0 мл середовища фосфатного буферного розчину із рН 6,0 Р2). 1,0 мл розчину поміщали в колбу і додавали 25,0 мл води Р та проводили титриметричне визначення кислоти аскорбінової, також 1,0 мл розчину поміщали в мірну колбу на 50,0 мл, доводили до позначки та проводили спектрофотометричне визначення вмісту лізоциму гідрохлориду. Відібрані зразки досліджували із застосуванням розроблених фізико-хімічних методів аналізу АФІ.

Оцінку сенсорних відчуттів ГЖЛ проводили із залучанням шести здорових добровольців, які жували зразок впродовж 20 хв. Після цього здійснювали оцінювання від 1 до 5 балів за такими критеріями, як “тактильна гладкість”, “початкова твердість”, “розсипчастість”, “швидкість утворення цілісної гумової маси” та “прилипання до зубів”, де 1 відповідає найнижчому, а 5 – найвищому рівню інтенсивності.

Визначення рН проводили потенціометричним методом згідно вимог ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.3 [33] за допомогою лабораторного іонметра "рН-150МИ" (Росія) з точністю до $\pm 0,01$.

Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Для 20 ГЖЛ була визначена середня маса. Відхилення від середньої маси ГЖЛ у

відсотках розраховували за формулою (2.9):

$$\frac{|m_{\text{сер}} - m_i|}{m_{\text{сер}}} \times 100\%, \quad (2.9)$$

де m_i – маса однієї одиниці ГЖЛ, г;

$m_{\text{сер}}$ – середня маса 20-ти ГЖЛ, г.

За вимогами ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.5 не більше двох окремих мас може відхилятися від середньої маси більш ніж на 5 % [33].

Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу. На підставі розроблених аналітичних методик визначали індивідуальний вміст АФІ 10 дозованих одиниць. За вимогами ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.6 індивідуальний вміст АФІ у кожній гумці повинен знаходитись у межах 85-115 % від середнього вмісту [33].

Вміст аскорбінової кислоти у % в кожній ГЖЛ відносно середнього вмісту у випробуваній серії ГЖЛ розраховували за формулою (2.10):

$$C_{\%}/\overline{C_{\text{сер}}} = \frac{C_{\text{Г}/m_i} \cdot 100}{\overline{C_{\text{сер}}}} \quad (2.10)$$

де: $\overline{C_{\text{сер}}}$ – середній вміст аскорбінової кислоти у 10 ГЖЛ.

Вміст аскорбінової кислоти у % в кожній ГЖЛ відносно номінального вмісту АФІ у випробуваній серії ГЖЛ розраховували за формулою (2.11):

$$C_{\%}/C_{\text{ном}} = \frac{C_{\text{Г}/m_i} \cdot 100}{C_{\text{ном}}} \quad (2.11)$$

де: $C_{\text{ном}}$ – номінальний вміст аскорбінової кислоти у ГЖЛ.

Однорідність дозованих одиниць проводили методом прямого визначення згідно з вимогами ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.40 [33]. Для цього випробування у кожній з 10 випадково відібраних ГЖЛ визначали вміст АФІ. Приймальне число (AV) обчислювалось залежно від середнього результату одиничного визначення, вираженого у відсотках від номінального значення ($\bar{X}$). Вважалось, що партія відповідає вимогам цього випробування, якщо AV був меншим або рівним максимально припустимому приймальному числу $L1 = 15$.

Визначення якісного та кількісного вмісту АФІ у ГЖЛ «Лізодент С»

Для випробування на ідентифікацію та кількісне визначення АФІ у препараті «Лізодент С» використовуємо порошок 20 досліджуваних гумок, які попередньо подрібнювали за допомогою лабораторної дробарки Knife Mill Pulverisette 11 (Fritsch GmbH, Німеччина).

Ідентифікація.

1. Аскорбінова кислота

Розчин S. Близько 2,0 г порошку подрібнених ГЖЛ (точна наважка) поміщаємо у колбу, додаємо 20 мл фосфатного буфера (рН 6,2), перемішуємо на ультразвуковій бані впродовж 10 хв. до утворення каламутної суспензії, охолоджуємо до кімнатної температури та фільтруємо крізь паперовий фільтр «біла стрічка», відкидаючи перші порції фільтрату.

Випробування на ідентифікацію кислоти аскорбінової у ГЖЛ проводимо за допомогою хімічних реакцій: 1) з розчином срібла нітрату з утворенням сірого осаду металевого срібла; 2) взаємодією з розчином 2,6-дихлорфеноліндофенолу, в результаті якої зникає синє забарвлення реагенту; 3) з натрій гідрокарбонатом та заліза (II) сульфатом, де спостерігається виділення бульбашок газу і поява брудно-фіолетового забарвлення аскорбінату заліза (II) [31].

2. Лізоциму гідрохлорид

Розчин S. Близько 1,0 г модельної суміші або порошку подрібнених гумок (точна наважка) поміщаємо у мірну колбу ємністю 100 мл, додаємо 35 мл ацетатного буферного розчину (рН 5,4) та перемішуємо впродовж 30 хв. Після цього розчин витримуємо ще 10 хв. на ультразвуковій бані, охолоджуємо, доводимо до позначки ацетатним буферним розчином з рН 5,4 і знову перемішуємо. Розчин фільтруємо крізь паперовий фільтр «біла стрічка», відкидаючи перші порції фільтрату.

Випробування на ідентифікацію лізоциму гідрохлориду у ГЖЛ проводимо наступним чином:

1) 5 мл фільтрату поміщаємо у мірну колбу місткістю 50 мл та доводимо ацетатним буферним розчином (рН 5,4) до позначки. Визначаємо спектр поглинання отриманого розчину (1 на 10000) відповідно до загальної статті ДФУ розд. 2.2.25 «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях» та порівнюємо його з еталонним спектром лізоциму гідрохлориду [363].

2) До 5 мл фільтрату в ацетатному буферному розчині (рН 5,4) (1 на 500) додаємо 1 мл нінгідрину TS та нагріваємо протягом 10 хв: утворюється синьо-фіолетовий колір [363].

Кількісне визначення.

1. Аскорбінова кислота

Кількісне визначення кислоти аскорбінової у ГЖЛ «Лізодент С» проводили методом прямої йодатометрії відповідно до методики, запропонованої для розчину аскорбінової кислоти для ін'єкцій (ДФУ, вид. 2, Т. 3, С. 548) [32].

Приблизно 1,000 г порошку 20 подрібнених одиниць (точна наважка) розчиняємо у 20 мл фосфатного буфера (рН 6,2) і перемішуємо. Розчин витримуємо протягом 10 хв на ультразвуковій бані, охолоджуємо і фільтруємо крізь паперовий фільтр "біла стрічка". Додаємо 10 мл 0,1М розчину кислоти хлористоводневої Р, 0,5 мл свіжоприготованого розчину 10 г/л калію йодиду Р та 2 мл крохмалю розчину Р. Титруємо 0,0167М розчином калію йодату до отримання фіолетово-блакитного кольору. 1 мл 0,0167М розчину калію йодату еквівалентно 8,8271 мг $C_6H_8O_6$.

Вміст аскорбінової кислоти (г) у кожній ГЖЛ відносно її середньої маси у гумці розраховуємо за формулою (2.12):

$$C_{г/m_{сеп}} = \frac{V_T \cdot K \cdot 8,8271 \cdot m_{сеп}}{m_i \cdot 1000}, \quad (2.12)$$

де V_T – об'єм 0,05 М розчину йоду, який пішов на титрування наважки, мл;

K – поправочний коефіцієнт молярності титранту;

T – титр 0,05 М розчину йоду по аскорбіновій кислоті, г/мл;

$m_{\text{сер}}$ – середня маса жувальної гумки, г;

m_i – маса наважки, взятої для титрування, г.

2. Лізоциму гідрохлорид

Кількісне визначення лізоциму гідрохлориду у досліджуваних гумках «Лізодент С» проводили спектрофотометричним (СФ) методом відповідно до методики, наведеної у JP XVII, С. 1181 – монографія на лізоциму гідрохлорид [363].

Близько 1,000 г порошку 20 подрібнених гумок (точна наважка) поміщаємо у мірну колбу ємністю 200 мл, додаємо 35 мл фосфатного буферного розчину (рН 6,2) та перемішуємо впродовж 30 хв. Після цього розчин витримуємо ще 10 хв на ультразвуковій бані, охолоджуємо, доводимо до позначки фосфатним буферним розчином (рН 6,2) і знову перемішуємо. Розчин фільтруємо крізь паперовий фільтр «біла стрічка», відкидаючи перші порції фільтрату. 20 мл одержаного розчину доводимо буферним розчином з рН 6,2 до об'єму 100 мл (10 мкг/мл). Випробування на лізоциму гідрохлорид проводимо з 1,0 мл випробуваного розчину з використанням 10,0 мл розчину мікрококусу (0,5 мг/мл). Розчини порівняння S1 і S2 готуємо відповідно до методики з концентрацією 5 мкг/мл та 10 мкг/мл відповідно. Розчин зразка та стандартні розчини зберігаємо у крижаній бані. Відбираємо 10 мл розчину субстрату для лізоциму гідрохлориду, попередньо нагрітого на водяній бані при 35 °С впродовж 5 хв, і додаємо рівно 100 мкл зразка розчину, попередньо нагрітого на водяній бані при 35 °С близько 3 хв. Залишаємо його при 35 °С протягом 10 хв, після чого додаємо 0,5 мл 1 моль/л соляної кислоти і негайно струшуємо. Визначення проводимо методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій області за довжини хвилі 640 нм. В роботі як стандарт використовуємо Japanese Pharmacopoeia Reference Standard Lysozyme (PMRJ, Японія), що містить 0,98 мг лізоциму на мг, в розрахунку на суху речовину.

Визначення кількості лізоциму (мг) в розрахунку на суху речовину проводимо за формулою (2.13):

$$C = \frac{M_s}{M_T} \times \left[\frac{(A_{S1} - A_T)}{(A_{S1} - A_{S2})} + 1 \right], \quad (2.13)$$

де M_s – кількість взятого лізоциму (в розрахунку на суху речовину), мг;

M_T – кількість взятої проби (в розрахунку на суху речовину), мг;

A_{S1} та A_{S2} – поглинання стандартних розчинів при 640 нм з концентраціями 0,005 мг/мл та 0,01 мг/мл відповідно;

A_T – поглинання при 640 нм розчину зразка.

Фармакологічні дослідження.

1. Вплив АФІ на параметри салівації й функціональний стан слинних залоз щурів з експериментальною атропін-індукованою ксеростомією. Дослідження проводилося на 40 аутбредних щурах самках віком 2,5-3 місяці. В експериментальні групи були відібрані здорові тварини, групи були сформовані шляхом рандомізації методом мінімізації різниці за масою тіла. Тварини утримувалися у віварії Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ у стандартних для даного виду умовах. Дослідження проведено відповідно до положень Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 86/609/ЄС від 24 листопада 1986 р. «Про зближення законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети», Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» (витяг з протоколу № 13 засідання Комісії з питань біоетики НФаУ від 13 березня 2024 р.) [257].

Тварин розподілили на 5 експериментальних груп по 8 тварин у кожній:

1) Інтактний контроль – тварини, яким експериментальна патологія не відтворювалася, зрошення порожнини рота розчинником (ІК).

2) Контрольна патологія – тварини, яким відтворювали модельну патологію ксеростомії, лікування не проводили (КП).

3) Референтна група №1 – тварини, яким на тлі експериментальної ксеростомії проводили зрошування розчином аскорбінової кислоти (КП+АК).

4) Референтна група №2 – тварини, яким на тлі експериментальної ксеростомії проводили зрошування розчином лізоциму (КП+ЛГ).

5) Тестова група – тварини, яким на тлі експериментальної ксеростомії проводили зрошування комбінованим розчином аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду (КП+АК+ЛГ).

Відтворення експериментальної ксеростомії проводили шляхом нанесення на порожнину рота щурів 0,01 % розчину атропіну сульфату у кількості 0,05 мл (1 крапля) за допомогою мікродозатора. Маніпуляцію проводили щодня натще протягом 14 діб [406, 407, 460]. Протягом всього терміну нанесення атропіну в лікувально-профілактичному режимі проводили зрошення ротової порожнини дослідними зразками або розчинниками (залежно від експериментальної групи) 1 раз на добу через 2 години після нанесення атропіну.

Досліджувана доза активних речовин була перерахована з рекомендованої добової дози для клінічного застосування за допомогою міжвидових коефіцієнтів різниці маси та площі поверхні тіла [398]. Також, під час екстраполяції дози, бралися до уваги результати попередніх біофармацевтичних досліджень [252]. Таким чином було визначено, що як аналог жувальної гумки в експерименті доцільно використовувати розчин лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти: 0,004 г/кг та 0,008 г/кг, відповідно. В референтних групах тварини отримували монотерапію, еквівалентну за дозою відповідної активної речовини.

Після 2 тижнів застосування у досліджуваних тварин визначали показники саливації. У тварин під наркозом (тіопентал, 40 мг/кг) за допомогою мікродозатора збирали слину, що виділялася впродовж 30 хв сну, для визначення валової швидкості спонтанного слиновиділення (мл/хв). Показник рН слини, отриманої в ході цього досліду, визначали за допомогою рН-метру “рН-150 МИ” (ТОВ «Спектро Лаб», РФ).

Після визначення параметрів саливації, тварин виводили з експерименту шляхом гіпоксії в CO₂-боксі та хірургічно вилучали навколоушні, підщелепні

та під'язикові слинні залози. Масові коефіцієнти слинних залоз вимірювали за допомогою ваг лабораторних "ADS 200" (ТОВ «АКСІС», Україна).

З фрагментів підщелепних слинних залоз виготовляли 10% гомогенат у стандартному PBS-буфері [483] та отримували супернатант для визначення параметрів функціонування про-/антиоксидантної системи. В якості маркерів окисного статусу тканин визначали вміст реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК), відновленого глутатіону та активність каталази. Аналіз на ТБК-реактанти проводили стандартною реакцією з тіобарбітуровою кислотою, після осадження білків трихлороцтовою кислотою вимірювали оптичну густину зразка проти контрольного зразка при 532 нм. Визначення активності каталази проводили загальноприйнятим методом, заснованим на реакції утворення забарвлених комплексів пероксиду водню та молібдату амонію з оптимальною довжиною поглинання 410 нм. Реакцію виявлення відновленого глутатіону ґрунтували на взаємодії 5,5'-дитіобіс-нітробензойної кислоти (реактив Еллмана) і SH-речовин; оптичну щільність зразка вимірювали відносно бланка при 412 нм [365]. Кількісне визначення проводили спектрофотометрично на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі "MapLab plus" (BSI, Італія).

2. Доклінічне дослідження анти / проліферативних ефектів АФІ на культивованих клітинах. У експерименті використовували наступні лінії клітин: HepG2 – клітини гепатокарциноми людини (85011430 Sigma ECACC Cell Line; Sigma, США), Hek293 – клітини ембріональної нирки людини (85120602 Sigma ECACC Cell Line; Sigma, США) і MAEC (ендотеліальні клітини аорти миші). Культивування проводили у пластикових чашках Петрі та 96-лунковому планшеті (Orange Scientific, Бельгія). Для культивування застосовували живильне середовище DMEM («Sigma», США) з 10 % ембріональною телячою сироваткою (ETC) («Sigma», США) або RPMI-1640 із HEPES і 80 мкг/мл гентаміміцину. Культивування проводили у CO₂ інкубаторі за 95 % вологості, 5 % вмісту CO₂ та температури (37 ± 1) °C. Дію АФІ визначали у порівнянні з контролем – клітини без досліджуваних сполук.

2.1 Визначення цитотоксичності / проліферативної активності (оцінку активності мітохондріальних дегідрогеназ) проводили із використання МТТ-тесту [514]. За вищезазначених умов протягом 24 годин інкубували планшети із клітинами з додаванням різних концентрацій досліджуваних речовин, контрольні лунки – середовище без досліджуваних речовин (негативний контроль, К). МТТ-реагент – безбарвну сіль тетразолію (Sigma Chemical Co., США) вводили у лунки до клітин по 20 мкл до кінцевої концентрації 0,6 мМ та інкубували упродовж 4 годин в CO₂ інкубаторі в умовах, сприятливих для відновлення клітинами розчинного МТТ-реагенту до нерозчинного формазану (рис. 2.8). Після закінчення зазначеного часу з лунок видаляли середовище та вносили по 100 мкл диметилсульфоксиду (ДМСО) з метою сольобілізації формазану. Акуратно струшували планшет протягом 5–10 хвилин до розчинення кристалів формазану [201, 524].

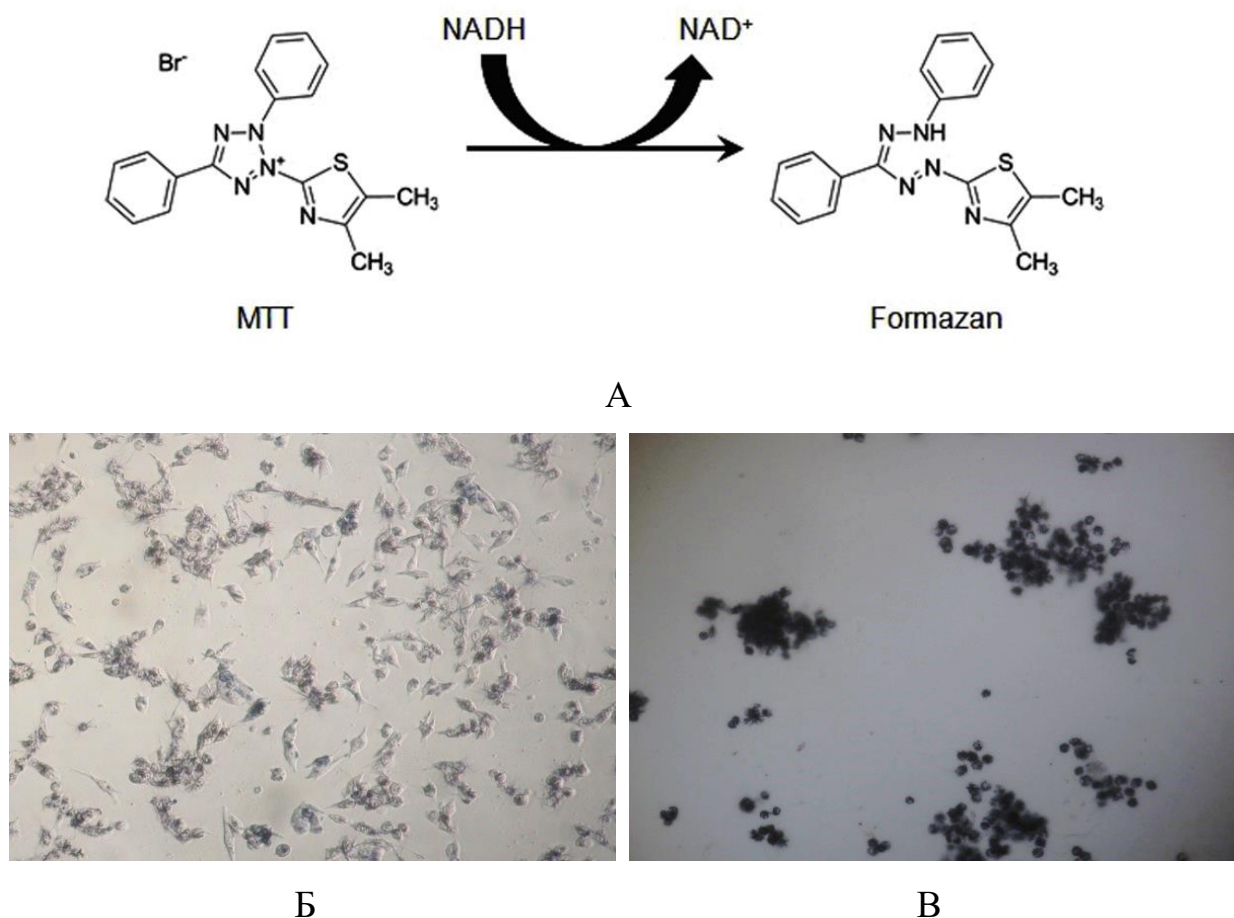


Рис. 2.8 Схема відновлення 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію броміду до кристалічного формазану (А), типові фото включення барвника в живі клітини (Б, В)

За допомогою планшетного рідера (BioTek, США) визначали оптичну щільність (ОЩ) кожної лунки за 540 нм, віднімали виміряне фонове поглинання за 620 нм. Результати розраховували за формулою (2.14) і наводили у відсотках від значень, отриманих для контрольного зразка [440]:

$$RAU = \text{ОЩ зразка з клітинами} - \text{ОЩ зразка без клітин} \quad (2.14)$$

2.2 Визначення вмісту та накопичення ТБК-активних продуктів у клітинах проводили за методом І. Д. Стальної і Т. Г. Гарішвілі (1977) за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [172]. Проби гомогенізували у фізіологічному розчині. Надалі в усі пробірки додавали по 400 мкл 20 % трихлороцтової кислоти та центрифугували 15 хв при 1000 об/хв. В супернатант вносили по 0,5 мл 0,8 % ТБК та інкубували 15 хв при 100 °С на водяній бані. Визначення оптичної густини проб при $\lambda=532$ нм проводили на спектрофотометрі (BioTek, США). Вміст ТБК-активних продуктів на 1 мг білка розраховували на основі значення молярного коефіцієнта екстинкції комплексу малонового діальдегіду з 2-тіобарбітуровою кислотою.

2.3 Визначення активності каталази в клітинах проводили за М. А. Корольок і співавт. [309, 337]. Каталазну активність розраховували порівнянням вмісту пероксиду водню у пробі на початку реакції та після її припинення. Для цього готували дві проби – нульову і дослідну. Клітинний лізат готували гомогенізуванням у фізіологічному розчині (буфер Хенкса / 0,05М трис-НСl (рН=7,8)) у співвідношенні 1:3. До 25 мкл білкового екстракту (0,025 мг білка) додавали 0,5 мл реакційного буферу, що містив 0,03 % H_2O_2 , та інкубували 10 хв при кімнатній температурі. Зупиняли реакцію додаванням 0,5 мл 4 %-го розчину молібдату амонію $(\text{NH}_4)_2\text{Mo}_7\text{O}_{24}$. Суміш із додаванням замість білка 0,025 мл дистильованої води інкубували із реакційною сумішшю 10 хв при кімнатній температурі та зупиняли реакцію додаванням 0,5 мл 4 %-го розчину молібдату амонію $(\text{NH}_4)_2\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ (нульова точка). Інтенсивність забарвлення вимірювали на рідері (BioTek, США) при $\lambda=410$ нм проти контрольної проби (нульова точка).

2.4 Рівень загальних, білок-зв'язаних та небілкових сульфгідрильних (SH)-груп вимірювали за методом Еллмана [271]. Визначення загального вмісту SH-груп проводили додаванням 0,5 мл 30 мМ трис-НСІ з 1мМ ЕДТА (рН=8) до 0,075 мл гомогенату клітин та із додаванням 0,05 мл 1,25 % ДСН (додецилсульфат натрію). Суміш інкубували 15 хв при кімнатній температурі. Надалі, для детекції додавали 0,025 мл реактиву Еллмана та інкубували 30 хв у темряві. Екстинцію виміряли при $\lambda=412$ нм проти контрольної проби (0,575 мл 30 мМ трис-НСІ з 1 мМ ЕДТА із додаванням 0,05 мл 1,25 % ДСН та 0,025 мл реактиву Еллмана). Визначення вмісту небілкових SH-груп проводили додаванням до 0,075 мл гомогенату 0,025 мл 10,5% ТХО (трихлороцтової кислоти). Проби інкубували 10 хв при кімнатній температурі з подальшим центрифугуванням 15 хв при 1500 об/хв. Супернатант нейтралізували додаванням 1М NaOH до рН=7.0. Для детекції додавали 0,525 мл 30 мМ трис-НСІ з 1мМ ЕДТА (рН=8) та 0,025 мл реактиву Еллмана та інкубували 30 хв у темряві. Екстинцію виміряли при $\lambda=412$ нм проти контрольної проби (0,625 мл 30 мМ трис-НСІ з 1мМ ЕДТА та додаванням 0,025 мл реактиву Еллмана). Визначення вмісту білкових SH-груп проводили відніманням вмісту небілкових SH від загального вмісту SH-груп ($C_{\text{білкові}} = C_{\text{загальні}} - C_{\text{небілкові}}$).

2.5 Визначення морфологічних характеристик проводили на клітинах лінії МАЕС (аортальні ендотеліальні клітини мишей) [450]. Для цього до клітин, які знаходились в 50-60% моношарі додавали 10 мг/мл лізоциму гідрохлориду і 20 мг/мл кислоти аскорбінової окремо та сумісно. Через 24 год культивування відбирали середовище культивування, клітини промивали двічі фосфатно-сольовим буфером та фіксували 95 % етанолом протягом 30 хв. Потім відбирали етанол, підсушували клітини та фарбували барвником фіолетовим кристалічним 20 хв за температури 37 °С. Оцінку морфологічних параметрів та візуалізацію клітинних популяцій проводили з використанням інвертованого мікроскопу AxioVert (Carl Zeiss, Німеччина), обладнаного програмним забезпеченням AxioVision. Фотозйомку клітинних препаратів

проводили з використанням цифрової фотокамери Digital Still Camera з об'єктивом Carl Zeiss Vario-Sonar.

Дослідження впливу АФІ ГЖЛ на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини. Для вивчення здатності штамів утворювати біоплівки їх чисті культури висівали на живильний агар та інкубували в термостаті протягом 24 год при 37 °С (*S. mutans*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *L. plantarum*) і 25 °С (*C. albicans*). Змив з агарової культури проводили додаванням 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і доводили до стандарту мутності з урахуванням кількості 10^9 м.т./см³ [111].

Для виявлення біоплівкоутворення використовували стерильні плоскодонні 96-лункові планшети. У кожен лунку вносили по 0,2 мл (200 мкл) готової суспензії з аліквотами після розчинення ГЖЛ, які містили досліджувані речовини окремо та в комбінації (по 3 лунки для кожного штаму). В якості контролю використовували лише відповідне живильне середовище для перевірки стерильності та неспецифічного зв'язування компонентів живильного середовища з планшетом.

Планшети інкубували протягом 4, 24, 48 і 72 години при 35 °С. Після інкубації вміст лунок видаляли і 4 рази промивали 0,2 мл фосфатно-сольового буфера (рН 7,2) для усунення вільноіснуючих «планктонних» бактерій. Утворені біоплівки фіксували 2% розчином (об'ємна частка) ацетату натрію та забарвлювали 0,1 % розчином кристалічного фіолетового упродовж 30 хв при кімнатній температурі. Зайвий барвник видаляли, лунки триразово промивали дистильованою водою, потім планшети висушували на повітрі (30 хв). Для екстракції барвника у лунки додавали 0,2 мл 96 % етанолу і залишали на 60 хв при кімнатній температурі [214, 434]. Оптичну щільність сформованої біоплівки оцінювали за інтенсивністю забарвлення спирту на фотометрі StatFax 303 Plus (Awareness Technology, США) за довжиною хвилі 630 нм, яка, за літературними даними, є оптимальною для вимірювань при використанні барвника генціан-фіолетового.

Отримані значення ОЩ приймали за індекс адгезії бактерій до поверхні та здатності до утворення біоплівки. Для оцінки отриманих результатів використовували параметри, наведені в табл. 2.3 [157].

Таблиця 2.3

Оцінка біоплівкоутворення за показниками ОЩ

Показники ОЩ	Адгезія до поверхні	Здатність до утворення біоплівки
< 0,12	Відсутня	Відсутня / слабка
0,12–0,24	Середня	Середня
> 0,24	Сильна	Висока

Дослідження мікробіологічної чистоти. Проводили у відповідності до статті ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 5.1.4 «Мікробіологічна чистота нестерильних фармацевтичних препаратів та субстанцій для фармацевтичного застосування» [33].

Статистичну обробку результатів дослідження (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 5.3) [33] здійснювали за допомогою програмного забезпечення *Microsoft Excel 2016*. Усі експериментальні визначення проводили тричі, а результати представлені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення. Статистичний аналіз проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. Значення $p < 0,05$ приймали за рівень значимості.

Для попередньої статистичної обробки результатів, одержаних при проведенні фармакологічного обґрунтування композиції АФІ у складі ГЖЛ на тлі експериментальної ксеростомії у щурів, застосували методи описової статистики. Результати виражали у вигляді середнього арифметичного значення (M) та стандартної помилки середнього (SEM). Для подальшого порівняння вибірок використовували параметричні апіорні (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA) й апостеріорні (HSD-тест Тьюкі) методи аналізу. Відмінності вважали вірогідними за рівнем значущості $p < 0,05$.

Статистична обробка проведена із використанням базового пакету програм MS Excel 2007 та IBM SPSS Statistics 22 [353].

Статистичну обробку результатів, одержаних при мікробіологічних та доклінічних дослідженнях ГЖЛ на різних типах культивованих клітин, проводили за допомогою програми «STATISTICA 8.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$.

Висновки до розділу 2

1. Виходячи з фізико-хімічних, технологічних характеристик і біологічної активності діючих та допоміжних речовин, теоретично обґрунтовано склад дентального гелю та ГЖЛ для застосування у стоматології. Враховуючи природу і властивості обраних АФІ, для утворення стабільної гелевої водно-спиртової системи з відповідним рН, обґрунтовано вибір основи – карбомер марки Polacril® 40P, дозволений для орального застосування.
2. Представлено основні вимоги, що висуваються до препаратів для використання у стоматологічній практиці. Визначено стратегію та обґрунтовано алгоритм розроблення стоматологічних ЛЗ у формі дентального гелю та ГЖЛ, що складається з 3-х блоків: інформаційно-пошукового, технологічного та стандартизаційно-фармакологічного.
3. Обрано об'єкти досліджень – АФІ та допоміжні речовини, які у своїй сукупності найповніше відображають суть і характер створення стоматологічних ЛЗ у формі гелю та ГЖЛ.
4. Визначено коло методів органолептичних, фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та біологічних досліджень, необхідних для розроблення оптимального складу, створення раціональної технології комбінованих препаратів і перевірки їх якості.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Куценко С. А., Гонтова Т. М., Філімонова Н. І. До питання розробки стоматологічного гелю з рослинними компонентами. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матер. II Міжнар. наук.-практ. Internet-конференції, м. Харків, 21-23 бер. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 168–169.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ДЕНТАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ХОЛІДЕНТ»

3.1 Маркетингове обґрунтування доцільності розроблення нових вітчизняних препаратів для місцевого застосування у стоматології

Стоматологічні захворювання залишаються однією з найрозповсюдженіших проблем в усьому світі, що пов'язано з їх неухильним зростанням та прогресуючим перебігом серед різних вікових груп пацієнтів [131].

Відомо, що стоматологічні захворювання мають негативний вплив на організм людини та призводять до різних ускладнень не лише місцевого, а й системного характеру [10, 368, 526]. На сьогоднішній день серед захворювань твердих тканин зубів провідне місце займає карієс, серед патологій м'яких тканин ротової порожнини – інфекційно-запальні захворювання пародонту (гінгівіти, пародонтити) і слизової оболонки (стоматити) [101, 343, 355, 413]. Крім того, фахівці відзначають, що останнім часом суттєво зріс рівень стоматологічної захворюваності серед дітей, особливо раннього віку. Найбільш часто діти звертаються за спеціалізованою медичною допомогою у зв'язку з ураженнями твердих тканин зубів (50-80 %), околозубних тканин і слизової оболонки порожнини рота (40-60 %) [101, 104].

Ці патології є частими причинами втрати зубів, у результаті чого виникає необхідність часткового або повного протезування [22]. Згідно з даними наукової літератури, використання протезів відноситься до найбільш частих причин розвитку запальних реакцій, що призводять до появи підвищеної чутливості та кровоточивості ясен, а при тривалому перебігу – до розвитку важких хронічних захворювань. При цьому запальні процеси можуть проявлятися у вигляді гінгівітів, пародонтитів, стоматитів, пролежнів і хронічної травми [2, 129].

Втім, у сучасній стоматологічній практиці одне з головних місць займає саме місцеве лікування захворювань ротової порожнини [131, 152].

Враховуючи вищенаведене, забезпечення населення ефективними стоматологічними ЛЗ для місцевого застосування потребує достатньої інформації щодо їх асортименту та можливостей розвитку фармацевтичного ринку. У зв'язку з цим постає необхідність проведення маркетингових досліджень вітчизняного ринку ЛЗ даної групи.

Дослідження здійснювали з використанням бази даних Компендіум [50] та Державного реєстру ЛЗ України [34] із використанням методів контент- та маркетингового аналізу [83, 96, 379].

Згідно з АТС-класифікацією виділяють групу А01А – «Засоби для застосування в стоматології», яка, у свою чергу, розподіляється на підгрупи: А01А В – «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології» та А01А D – «Інші засоби для місцевого застосування у стоматології» [50]. Вивчення асортименту стоматологічних ЛЗ вітчизняного ринку показало, що станом на початок 2020 р. досліджувана група нараховує близько 60 препаратів за всіма ЛФ, серед яких найпоширенішими є гелі, розчини та спреї (рис. 3.1).

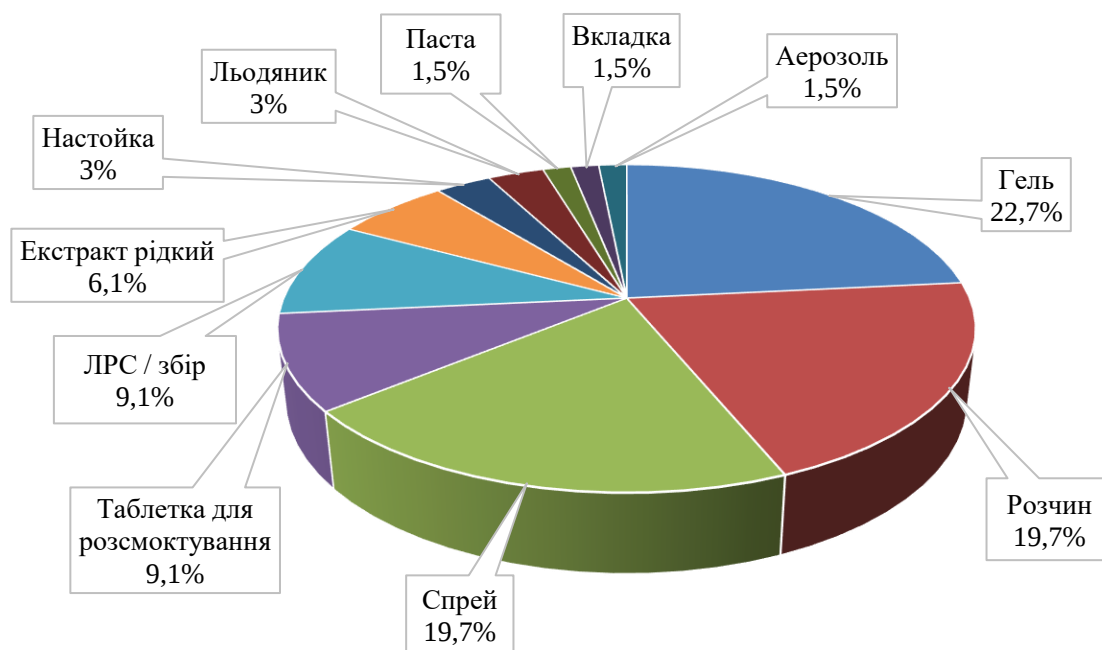


Рис. 3.1 Розподіл стоматологічних ЛЗ для місцевого застосування за ЛФ

Згідно з інструкціями для медичного застосування стоматологічні препарати у своєму складі містять хімічні, біогенні, рослинні складові та їх комбінації [34, 50]. При цьому перелік можливих комбінацій досить широкий. У табл. 3.1 наведено характеристику АФІ – кількість посилань на ці речовини у складі досліджуваних ЛЗ та їх фармакологічна дія.

Таблиця 3.1

АФІ у складі стоматологічних ЛЗ, наявних на фармацевтичному ринку України

Назва АФІ	Кількість посилань у складі ЛЗ	Фармакотерапевтична дія
1	2	3
АФІ синтетичного походження		
Хлоргексидину глюконат	10	Протимікробна, антисептична
Метронідазолу бензоат	8	Протипротозойна, антибактеріальна
Бензидаміну гідрохлорид	8	Протизапальна, знеболювальна, антисептична
Лідокаїну гідрохлорид	4	Знеболювальна
Гексетидин	4	Протигрибкова, антисептична, місцева гемостатична, знеболювальна, обволікаюча і дезодоруюча
Холіну саліцилат	3	Знеболювальна, протизапальна
Цеталконію хлорид	2	Антимікробна, протигрибкова
Полідоканол 600	2	Місцева знеболювальна
Камфора рацемічна	2	Антисептична, анагетична і протизапальна
Клотримазол	1	Антибактеріальна, протигрибкова, протипротозойна
Міконазолу нітрат	1	
Анестезин	1	Знеболювальна
Тимол	1	Антисептична
Кислота саліцилова	1	Протимікробна, антисептична
Натрію фторид	1	Ремінералізуюча, бактерицидна, карієспрофілактична
Хлоргідрат	1	Антисептична

Продовження табл. 3.1

1	2	3
Диклофенак натрію	1	Аналгетична, антипіретична, протизапальна
АФІ природного походження		
Ромашка лікарська	10	Болезаспокійлива, протизапальна, в'яжуча, антисептична, кровоспинна, дезінфікуюча
Шавлія лікарська	7	В'яжуча, протизапальна, антисептична, дезінфікуюча, кровоспинна, антимікробна
Прополіс	4	Бактерицидна, знеболювальна, антисептична, протизапальна, репаративна
Лепеха болотяна	4	Антисептична, антибактеріальна, дезінфікуюча, знеболювальна, протизапальна
М'ята перцева	4	Антисептична, антибактеріальна, протигрибкова, знеболювальна
Евкаліпт прутоподібний	3	Протимікробна, болезаспокійлива, антисептична, дезінфікуюча, імуномодельюча
Дуб черешчатий	3	В'яжуча, протизапальна
Нагідки лікарські	3	Протизапальна, бактерицидна, ранозагоювальна
Чебрець повзучий	3	Протизапальна, антимікробна
Деревій звичайний	2	Кровоспинна, протизапальна, бактерицидна
Арніка гірська	2	Кровоспинна, в'яжуча, знеболювальна
Живокіст лікарський	2	Знеболювальна, протизапальна, кровоспинна, репаративна
Перець стручковий	1	Антисептична, освіжаюча, відволікаюча, місцевопоздрознювальна, помірна антибактеріальна
Звіробій звичайний	1	В'яжуча, протизапальна, антимікробна, репаративна
Кропива дводомна	1	Ранозагоювальна, кровоспинна, протизапальна, антисептична
Софора японська	1	Бактерицидна, протизапальна, знеболювальна
Чистотіл звичайний	1	Протизапальна, знеболювальна
Шипшина собача	1	Протизапальна, імуностимулююча
Перець чорний	1	Антимікробна, місцевопоздрознювальна

Продовження табл. 3.1

1	2	3
Полин гіркий	1	Антимікробна
Чабер садовий	1	В'яжуча, бактерицидна, спазмолітична
Гвоздика дельтоподібна	1	Антисептична, знеболювальна
Імбир аптечний	1	Протизапальна
Алтей лікарський	1	Протизапальна, обволікаюча, репаративна
Буркун лікарський	1	Протизапальна, знеболювальна, антибактеріальна
Ревінь звичайний	1	Протизапальна, в'яжуча, запобігає утворенню зубного каменю
Родовик лікарський	1	Протизапальна, кровоспинна, знеболювальна, в'яжуча, антисептична
Бузина чорна	1	Протизапальна, знеболювальна
Депротейнізований гемодериват з крові телят	1	Захищає тканини, які знаходяться у стані гіпоксії та дефіциту живлення, сприяє регенерації тканин, прискорює та поліпшує загоєння ран
Солі Поморійського озера	1	Протизапальна, репаративна, слабка аналгетична

За результатами аналізу складу стоматологічних ЛЗ (табл. 3.1), лідерські позиції серед речовин синтетичного походження займають хлоргексидину глюконат, метронідазолу бензоат та бензидаміну гідрохлорид, що характеризуються антибактеріальною, протизапальною, антисептичною та аналгетичною дією; серед природного походження – АФІ на основі ромашки і шавлії, що мають в'яжучу, протизапальну, антимікробну, антисептичну, дезінфікуючу, кровоспинну та знеболювальну активність. Установлено, що серед препаратів, які містять компоненти природного походження, переважають саме комбіновані ЛЗ, фармакологічна дія яких забезпечується не одним видом, а комплексом лікарської рослинної сировини («Фітодент», «Ротокан», «Стоматофіт», «Стоматофіт А», «Фітокан-ГНЦЛС», «Стомат-фіто», «Мараславін», «Ангінофіт»).

Як видно з результатів аналізу ринку, серед різних ЛФ переважають гелі, що пов'язано з ефективністю їх дії та зручністю застосування у ротовій порожнині [347, 469, 504, 535]. Враховуючи дані наукових публікацій та склад досліджуваної групи препаратів, нами проведено порівняльну характеристику властивостей дентальних гелів з іншими досліджуваними оральними ЛФ з метою визначення їх переваг та недоліків (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика дентальних гелів з іншими оральними ЛФ

Властивості	Наявність властивостей у досліджуваних ЛФ						
	гель	спрей, аерозоль	розчин, настойка, екстракт рідкий	таблетки для розсмокту- вання, льодяники	ЛРС, збори	паста орому- козна	вкладки дентальні
1	2	3	4	5	6	7	8
Адгезійна здатність	+	++	—	—	—	++	+
Пролонгація ефекту (тривале перебування на поверхні тканин ротової порожнини)	+	++	—	—	—	++	+
Локалізація дії	+	+	—	—	—	+	+
Можливість самостійного прийому ліків в амбулаторних умовах	+	+	+	+	+	+	—
Зручність при застосуванні	+	+	+	+	—	+	+

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8
Зручність при транспортуванні	+	—	—	+	+	+	+
Узагальнений результат рівня позитивності	6	5**	2	3	2	6**	5

Примітка. +* – властивість наявна, але більш слабка у порівнянні з гелями

Як показав порівняльний аналіз (табл. 3.2), дентальні гелі характеризуються гарними споживчими властивостями і високою біодоступністю через зручність у застосуванні, локалізацію дії, високу адгезійну здатність та тривале перебування на поверхні тканин ротової порожнини [164, 429, 478, 489], що є провідними факторами для застосування у стоматологічній практиці. Крім того, при запальних захворюваннях пародонту слизова оболонка порожнини рота запалена і чутлива до грубої їжі та ліків, тому застосування м'якої ЛФ є оптимальним варіантом при лікуванні даних патологій.

Отже, не дивлячись на достатньо широкий асортимент стоматологічних препаратів для місцевого застосування, усі ЛЗ повинні призначатися тільки у раціональних ЛФ, у яких вони максимально реалізують свій лікувальний ефект та мінімально проявляють можливі побічні дії.

У табл. 3.3 нами узагальнено склад та показання до застосування ЛЗ у формі дентального гелю, наявних на фармацевтичному ринку та дозволених до реалізації в Україні.

Згідно з отриманими результатами (табл. 3.3), на фармацевтичному ринку України наявні 15 дентальних гелів, з яких лише один є монопрепаратом, решта – комбінованими ЛЗ. Як компонент природного походження у дентальних гелях використовується ромашка у вигляді настойки та екстракту, а як анестетик місцевої дії – лідокаїну гідрохлорид. Крім того, лише 4 геля (серед яких 1 препарат вітчизняного виробництва – «Камідент-Здоров'я», ТОВ "ФК "Здоров'я") у показаннях до застосування мають рекомендацію щодо лікування

патологій або травм слизової оболонки, спричинених користуванням зубного протезу, що на сьогоднішній день є дуже актуальним, враховуючи розповсюдженість даної процедури серед пацієнтів різних вікових груп [2].

Таблиця 3.3

Склад та показання до застосування дентальних гелів, наявних на фармацевтичному ринку України

АФІ	Назва препарату	Виробник	Фармакотерапевтична група	Показання
1	2	3	4	5
Метронідазолу бензоат, хлоргексидину глюконат	Метровіол дента	ПрАТ ФФ "Віола", Україна	Антисептичні препарати	Інфекційно-запальні захворювання пародонта та слизової оболонки ротової порожнини; зубний біль інфекційного походження.
	Стомато-гель Здоров'я	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна	Протимікробні та антисептичні засоби для місцевого застосування у стоматології	
	Метронідазол дента	ТОВ "Арпімед", Республіка Вірменія		
	Метрогекс	Груп Фармасьютікалз Лтд, Індія		
	Метрогіл дента®	"Юнік Фармасьютікал Лабораторіз", Індія	Препарати для лікування протозойних інфекцій	
	Дентагель®	ПрАТ "Фітофарм", Україна		
	Метродент®	Енк`юб Етікалз Прайвіт Лімітед, Індія		

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5
Метронідазолу бензоат	Метрозол дента	Дженом Біотек ПВТ. ЛТД., Індія	Протимікробні та антисептичні засоби для місцевого застосування у стоматології	Запальні захворювання ротової порожнини, спричинені чутливими до метронідазолу збудниками.
Диклофенак натрію, хлоргексидину глюконат	Диклоран дента	"Юнік Фармасьютікал Лабораторіз", Індія	Протимікробні та антисептичні засоби для місцевого застосування у стоматології	Інфекційно-запальні захворювання порожнини рота у дорослих і дітей віком старше 15 років; зубний біль; стан після видалення зубів.
Холіну саліцилат, цеталконію хлорид	Холісал	Фармзавод Єльфа А.Т., Польща	Антисептичні препарати	Запальні, виразково- некротичні, інфекційні та трофічні ураження слизової оболонки ротової порожнини; користування зубними протезами; незначні оперативні втручання.
	Холіцет	Дженом Біотек ПВТ. ЛТД., Індія	Засоби для місцевого застосування у стоматології	
Настойка квіток ромашки, лідоканіу гідрохлорид, тимол	Камістад	СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина	Місцево- анестезуючі препарати	Лікування уражень ясен та слизової оболонки порожнини рота; користування зубними протезами; запобігання болю та
	Камідент- Здоров'я	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна		

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5
				дискомфорту, спричинених прорізуванням зубів та ортодонтичними процедурами.
Екстракт квіток ромашки, лідокაїну гідрохлорид	Камістад- гель Н	СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина	Засоби для місцевого застосування у стоматології	Лікування легких запальних уражень ясен і слизової оболонки порожнини рота.
Настойка ромашки, лідокаїну гідрохлорид, полідоканол 600	Дентінокс- гель Н	Дентінокс Гесельшафт фармасьютіше препарати Ленк та Шуппан, Німеччина	Засоби для застосування у стоматології	Для полегшення прорізування молочних зубів (подразнення ясен, запалення і болю).

Виходячи з аналізу фірм-виробників дентальних гелів встановлено, що ринок є імпортозалежним (73,3 %). Так, за кількістю пропонуємих препаратів перше місце посідає Індія (6), друге – Україна (4), третє – Німеччина (3), а четверте поділяють між собою Польща та Вірменія (по 1). Втім, за результатами аналізу, вітчизняні дентальні гелі, на жаль, не мають оригінального складу, а часто є препаратами-генериками іноземних виробництв.

Зазначені дентальні гелі за АТС-класифікацією належать до груп A01A B67** «Метронідазол, комбінації» (53,3 %) та A01A D11 «Інші» (46,7 %) і використовуються найчастіше у випадках інфекційно-запальних захворювань пародонта та слизової оболонки ротової порожнини. Слід зазначити, що на ринку зовсім відсутні препарати у формі гелів для профілактики карієсу (A01A A). Також актуальним питанням залишається

недостатня кількість на фармацевтичному ринку препаратів вітчизняного виробництва для застосування у адаптаційний період під час протезування. Враховуючи етіопатогенез захворювань пародонта та симптомів, що виникають під час адаптації пацієнтів до протезів, необхідним є надання лікарському засобу полівалентної дії, а саме антимікробної, протизапальної, знеболювальної, репаративної та кровоспинної. При цьому основним питанням при розробці нових дентальних гелів залишається вибір антимікробного агенту, який би забезпечував захист від бактерій, не порушуючи нормальну флору ротової порожнини, сприяв посиленню захисних властивостей слини і зміцненню локального імунітету. Однак, згідно з проведеним аналізом препаратів у формі дентальних гелів, у групі A01A B «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування у стоматології» наявні лише синтетичні мітронідазолвмісні препарати.

Отже, проаналізовані дані свідчать про доцільність створення конкурентоспроможних вітчизняних комбінованих стоматологічних препаратів для місцевого застосування, зокрема гелів, які б мали багатовекторну дію та підвищували ефективність фармакотерапії карієсу, інфекційно-запальних захворювань пародонта і слизової оболонки ротової порожнини, а також патологій, що виникають у разі користування протезами, тобто мали комплексну дію як на тверді, так і на м'які тканини ротової порожнини.

3.2 Експериментальне обґрунтування складу дентального гелю під умовною назвою «Холідент»

3.2.1 Вибір концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів у складі гелю

Важливим аспектом при фармацевтичній розробці стоматологічних ЛЗ є надання їм пролонгованої фармакологічної дії з одночасним зниженням

побічних ефектів АФІ та можливістю тривалого застосування. В останні роки разом з пошуком нових синтетичних молекул велика увага приділяється розробці комбінованих препаратів, у складі яких поєднується дія АФІ синтетичного походження з рослинними компонентами. Така комбінація часто допомагає підвищити терапевтичний ефект і знизити можливі побічні дії. Даний підхід часто застосовується і при лікуванні стоматологічних захворювань, що дозволяє розширити діапазон дії на патогенез захворювань [386, 510].

Теоретичне обґрунтування вибору АФІ у складі дентального гелю «Холідент», а саме комбінації настойки «Фітодент», лідокаїну гідрохлориду та холіну саліцилату, наведено у розд. 2.

Вибір концентрації холіну саліцилату та настойки «Фітодент» у складі дентального гелю проводився шляхом вивчення їх протимікробної активності на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. О. П. Стрілець. Зразки гелю готували на основі карбомеру Polacril® 40P (Amedeo Brasca & C. Srl, Італія), що відноситься до гелеутворювачів, дозволених для орального застосування. Як нейтралізувальний агент був обраний 10 % розчин натрію гідроксиду, який відрізняється від інших допоміжних речовин даної групи меншою токсичністю [92].

Холіну саліцилат, що має анагетичну, протизапальну та слабку бактерицидну дію і при нанесенні на слизові оболонки швидко всмоктується [61, 134, 346], у концентрації 0,5 % міститься у складі спреїв «Гівалекс», «Хепілор», «Грипоцитрон Лор» і розчину «Ангілекс-Н» та у концентрації 8,7 % у складі гелів «Холісал», «Холіцет» і «Мундізал». Також відомий 10 % сироп «Сахол» (Польща), 6 % сироп «Атілен» (Чехія) та 20 % вушні краплі Отінум (Польща/Німеччина) [50]. Тому для дослідження протимікробної активності холіну саліцилат брали у концентраціях 4,0, 6,0, 8,0 і 10,0 % [92].

Базуючись на даних літератури та результатів аналізу існуючих препаратів з компонентами рослинного походження, з метою зниження негативного впливу спиртових розчинів на тканини ротової порожнини та

надання необхідних властивостей ЛЗ, що розробляється, нами було вирішено ввести у гель настойку «Фітодент» в концентраціях 15,0 % і 30,0 % [92].

Кількість лідокаїну гідрохлориду була обрана на підставі літературних даних та склала 2,0 %.

У табл. 3.4 наведено склади модельних зразків досліджуваного дентального гелю.

Таблиця 3.4

Модельні зразки дентального гелю

Компоненти	№ зразка гелю										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Настойка «Фітодент», %	-	15,0	30,0	-	-	-	-	15,0	15,0	15,0	15,0
Холіну саліцилат, %	-	-	-	4,0	6,0	8,0	10,0	4,0	6,0	8,0	10,0
Лідокаїну гідрохлорид, %	-	-	-	-	-	-	-	2,0	2,0	2,0	2,0

З метою вивчення антимікробної дії зразків гелю були обрані штами мікроорганізмів, які населяють порожнину рота в різні періоди життя людини: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* [468]. Наприклад, кишкова паличка та інші бактерії кишкової групи (різні варіанти ентеробактерій, протеї, клебсієли, морганели, гафнії, серації, цитробактери та ін.), а також стафілокок золотистий, стрептокок піогенний, синьогнійна паличка, оселившись в різних органах і системах людського організму, викликають різні хвороби. Так, оселившись на слизовій порожнини рота, вони викликають стоматит, в яснах – парадонтит. Грамнегативна *Klebsiella pneumonia* відноситься до умовно-патогенних мікроорганізмів, входить до складу нормальної мікрофлори носоглотки і верхніх дихальних шляхів та може в нормі виявлятися на слизовій оболонці, але при зниженні імунітету – бере участь у патологічних процесах порожнини рота. *Candida albicans* – це умовно-патогенний мікроорганізм,

який часто викликає ураження слизової порожнини рота, особливо у грудних дітей, а також у літніх людей, що носять зубні протези [92, 103, 396].

Унаслідок проведених досліджень з вивчення протимікробних властивостей зразків гелю по відношенню до різних культур мікроорганізмів були отримані результати, наведені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Результати антимікробної активності зразків гелю (n=5)

№ зразка	Культури мікроорганізмів					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25293	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Pr. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Kl. pneumoniae</i> ATCC 10031	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	27,4 ± 0,5
3	-	-	-	-	-	27,6 ± 0,5
4	18,2 ± 0,4	18,6 ± 0,5	21,8 ± 0,4	18,0 ± 0,7	16,2 ± 0,4	30,2 ± 0,4
5	22,0 ± 0,7	21,2 ± 0,4	25,4 ± 0,5	20,4 ± 0,5	18,4 ± 0,5	30,4 ± 0,5
6	24,2 ± 0,8	22,0 ± 0,7	26,8 ± 0,4	26,4 ± 0,5	20,2 ± 0,4	30,8 ± 0,8
7	26,4 ± 0,5	25,6 ± 0,5	26,6 ± 0,5	26,2 ± 0,4	22,2 ± 0,4	30,6 ± 0,5
8	18,4 ± 0,5	21,8 ± 0,4	22,2 ± 0,4	19,6 ± 0,5	20,2 ± 0,4	18,2 ± 0,4
9	22,8 ± 0,4	21,6 ± 0,5	24,4 ± 0,5	20,6 ± 0,5	20,4 ± 0,5	18,4 ± 0,5
10	28,4 ± 0,5	26,2 ± 0,8	30,4 ± 0,5	29,6 ± 0,5	23,6 ± 0,9	33,0 ± 0,7
11	28,8 ± 0,4	26,4 ± 0,5	30,6 ± 0,5	30,2 ± 0,4	24,4 ± 0,5	32,8 ± 0,4

Примітка: « - » - зона затримки росту мікроорганізму відсутня.

Згідно з експериментальними даними, представленими у табл. 3.5, зразок гелю № 1, що взагалі не містить АФІ, не володіє протимікробною активністю по відношенню до використаних культур мікроорганізмів. Зразки № 2 та № 3, які мають у своєму складі як АФІ лише настойку «Фітодент» у різних концентраціях, проявляють лише антифунгальну активність по відношенню до дріжджеподібного грибу роду *Candida*. Слід зазначити, що

збільшення кількості настойки до 30,0 % не призвело до зросту антимікробної активності.

За одержаними результатами, зразки № 4 – № 11 володіють протимікробною дією, і використані культури мікроорганізмів є чутливими (діаметр зони затримки росту 16-25 мм) і високочутливими (діаметр затримки росту культури більше 25 мм).

Зразки № 4 – № 7, які містять як АФІ лише холіну саліцилат у різних концентраціях, характеризуються широким спектром протимікробної дії як по відношенню до бактеріальних культур, так і по відношенню до дріжджеподібного грибу роду *Candida*. Крім того, підвищення концентрації холіну саліцилату від 4,0 % до 10,0 % призводить до збільшення діаметру зон затримки росту мікроорганізмів (рис. 3.2).

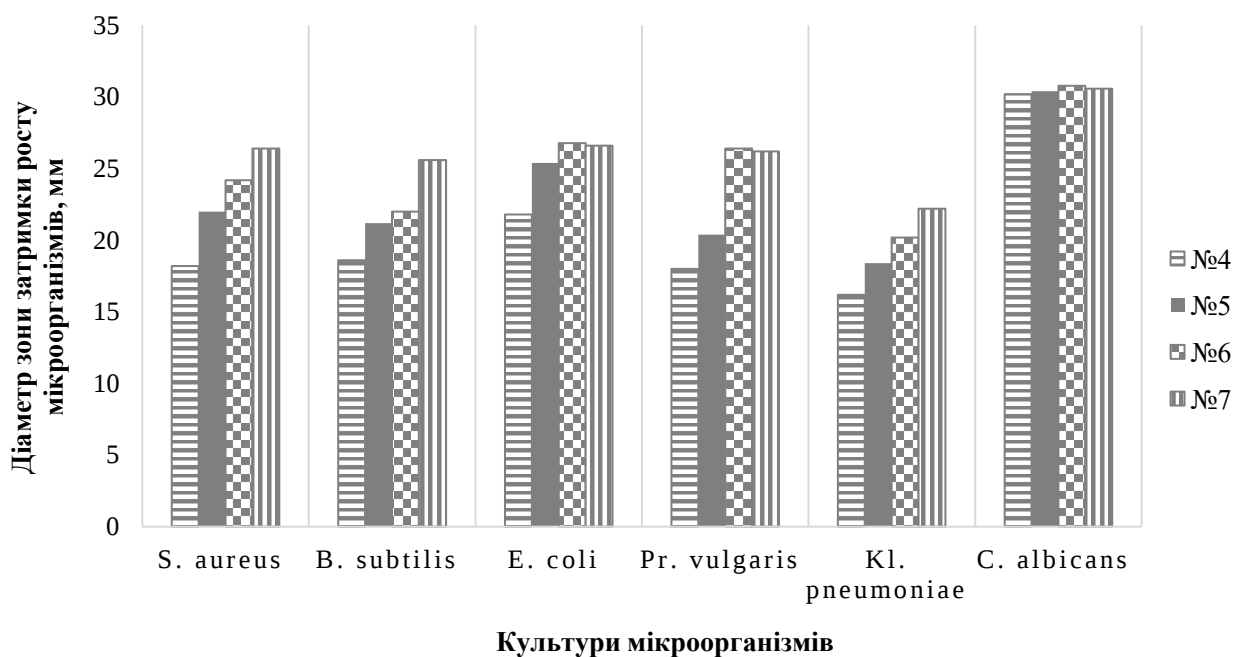


Рис. 3.2 Антимікробна активність зразків гелів № 4 – № 7

Отримані результати антимікробної активності зразків гелю № 8 – № 11, що містять у своєму складі комбінацію досліджуваних АФІ, свідчать про наявність специфічної антибактеріальної і фунгіцидної активності (рис. 3.3). Слід зазначити, що комбіновані зразки є більш активними за протимікробною дією у порівнянні із зразками № 4 – № 7, що можна пояснити різними

механізмами дії АФІ на мікробну клітину та потенціюванням їх антимікробної активності.

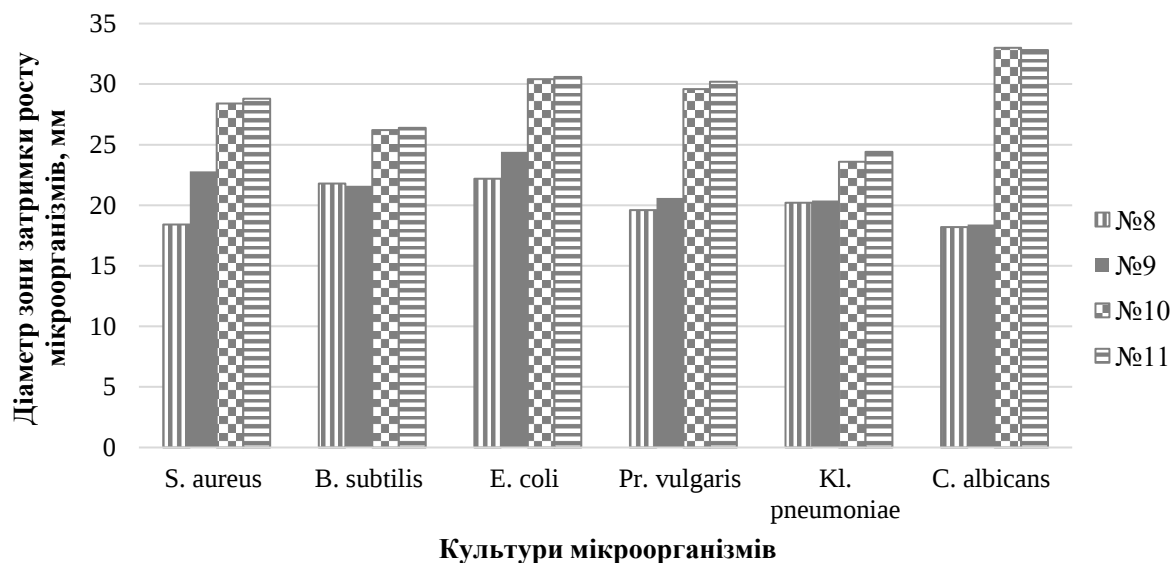


Рис. 3.3 Антимікробна активність зразків гелів № 8 – № 11

Зразки № 10 – № 11 проявили високу протимікробну активність по відношенню до всіх досліджуваних бактеріальних культур – грамнегативних тест-штамів *Escherichia coli* ($30,4 \pm 0,5$ мм і $30,6 \pm 0,5$ відповідно), *Proteus vulgaris* ($29,6 \pm 0,5$ мм і $30,2 \pm 0,4$ мм), грампозитивних культур *Staphylococcus aureus* ($28,4 \pm 0,5$ мм і $28,8 \pm 0,4$ мм) та *Bacillus subtilis* ($26,2 \pm 0,8$ мм і $26,4 \pm 0,5$ мм), діаметр зон затримки росту усіх тест-культур перевищує 25 мм. Грамнегативна культура *Klebsiella pneumoniae* ($23,6 \pm 0,9$ мм і $24,4 \pm 0,5$ мм) також є чутливою до дії зразків № 10 – № 11, оскільки діаметр зон затримки росту тест-культури не перевищує 25 мм. Чутливість дріжджеподібного грибу роду *Candida* – *Candida albicans* є високою до досліджуваних зразків і складає $33,0 \pm 0,7$ мм та $32,8 \pm 0,4$ мм, відповідно. Але враховуючи той факт, що збільшення вмісту холіну саліцилату у зразка № 11 істотно не впливає на підвищення антимікробної активності у порівнянні із зразком № 10, нами запропоновано наступні концентрації АФІ у гелі, що розробляється: настойка «Фітодент» – 15,0 %, холіну саліцилат – 8,0 %.

Лідокаїну гідрохлорид у концентрації 2,0 % входить до складу дентальних гелів «Камістад» (Stada Arzneimittel AG, Німеччина) та «Камідент-Здоров'я» (ТОВ "ФК «Здоров'я», Україна), у концентрації 0,32 % – до складу

дитячого гелю «Дентінокс-гель Н» (Dentinox Gesellschaft für pharmazeutische Präparate Lenk & Schuppan, Німеччина) [50].

Раціональну концентрацію лідокаїну гідрохлориду у складі гелю, що розробляється, визначали шляхом скринінгового вивчення місцевоанестезуючої / аналгетичної активності тест-зразків гелів на кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця під керівництвом д-ра мед. наук, проф. Г. В. Зайченко. Зразки гелю, що містили різну кількість анестетика – 1,0, 1,5 та 2,0 %, також готували на основі карбомеру Polacril® 40P, нейтралізованого 10 % розчином натрію гідроксиду до рН 5,5-7,5.

Антиноцицептивну (аналгетичну) активність вивчали на моделі каолінового набряку, як моделі з найбільш вираженим больовим компонентом [130], за методикою, наведеною у розд. 2. У тварин оцінювалася вихідна больова чутливість через 1 год після уведення ФА, після цього був нанесений гель на лапку, і через 1 год 15 хв, 1 годину 30 хв і 2 год після моделювання ексудативного набряку. Розраховували відсоток зміни до вихідного порогу тактильної чутливості, а також відсоток зміни до рівня альгезії (больової реакції) через 1 год після уведення ФА [81].

Тварини були розділені на три групи: тваринам 1-ої групи наносився гель з 2,0 % концентрацією лідокаїну гідрохлориду (зразок № 1), 2-ої групи – з 1,5 % концентрацією (зразок № 2), 3-ої групи – з 1,0 % вмістом лідокаїну (зразок № 3). Результати дослідження наведені у табл. 3.6.

Згідно з одержаними результатами (табл. 3.6), виражений больовий синдром виявлявся у тварин усіх трьох груп через 1 год після уведення ФА. Але застосування тест-зразку № 3 не виявило достовірного антиноцицептивного ефекту і може розглядатися як тенденція аналгезії. Виражений місцевоанестезуючий ефект відзначався при застосуванні тест-зразків гелю № 1 та № 2 через 15 і 30 хв. і за тривалістю був не менше 2-х годин. Застосування гелю в концентрації 2,0 % та 1,5 % знижувало чутливість запаленої лапи у порівнянні з вихідним значенням. Враховуючи той факт, що достовірних статистичних відмінностей вираженості аналгетичної активності між тест-зразками гелю № 1 і № 2 не виявлено, можна стверджувати про можливість

використання меншої – 1,5 % концентрації лідокаїну у складі препарату, що розробляється.

Таблиця 3.6

Динаміка аналгетичної активності тест-зразків гелю (n = 5)

Зразок	Стат. показник	Вихідний рівень	1 год	1 год 15 хв	1 год 30 хв	2 год
№ 1	М	271,5	187,0	292,6	300,8	225,8
	±m	67,9	25,0	46,5	33,5	32,4
	% ¹	-	-	+56,5%*	+60,8%*	+20,7%
	% ²	-	-30,9%*	+7,1%	+10,7%	-16,9%
№ 2	М	235,4	209,6	294,6	273,8	234,2
	±m	42,8	21,2	57,4	17,9	35,5
	% ¹	-	-	+40,5%*	+30,6%*	+11,7%
	% ²	-	-11,1%	+25,1%	+16,2%	-0,4%
№ 3	М	309,7	245,7	287,0	313,0	269,5
	±m	30,3	27,0	37,2	53,3	41,8
	% ¹	-	-	+16,8%	+27,4%	+9,7%
	% ²	-	-20,7%	-7,1%	+1,0%	-12,9%

Примітка: ¹ – відсоток зміни до максимуму больової реакції;

² – відсоток зміни до вихідного рівня відчуття дотику;

* – $p \leq 0,05$.

3.2.2 Визначення раціональної концентрації гелеутворювача у складі дентального гелю

Відомо, що гелі володіють гарними тиксотропними властивостями, що визначає їх оптимальну намазуваність, добру екструзію з туби і технологічність [117, 383]. Але у процесі виробництва (перемішування в реакторі, дозування в первинне пакування) і застосування пацієнтом (витиснення з туб і нанесення на слизові оболонки ротової порожнини) структура дентального гелю багатократно піддається впливу зсувних

напружень різної сили, що, відповідно, позначається на його структурно-механічних властивостях [388, 455]. Тому розроблення дентального гелю є комплексним науковим дослідженням, що передбачає вирішення цілої низки питань, пов'язаних із забезпеченням необхідних біофармацевтичних, текстурних та реологічних властивостей гелевої композиції.

Для визначення раціональної концентрації карбомеру Polacril® 40P нами було приготовано 5 зразків гелю з різною кількістю гелеутворювача – 1,0 %, 1,25 %, 1,5 %, 1,75 % та 2,0 %. Їх готували шляхом диспергування гелеутворювача у воді з подальшим його набуханням та нейтралізацією 10 % розчином натрію гідроксиду до необхідного рН (5,5-7,5) [204, 502]. Після чого у підготовлену гелеву основу вводили розчин АФІ: у настійці «Фітодент» розчиняли лідокаїну гідрохлорид та холіну саліцилат. Після гомогенізації, за необхідністю, корегували рН зразків гелю. Усі зразки мали вигляд однорідних прозорих гелеподібних мас світло-бурого кольору різної консистенції без механічних включень.

Як стандарти для порівняння були обрані дентальні гелі «Дентінокс-гель Н» (Німеччина), який виготовлений на кабополі 974P та має подібний склад АФІ – містить настійку ромашки і лідокаїну гідрохлорид, та «Метрогіл Дента®» (Індія), який виготовлений на карбомері 940 [50].

З метою встановлення пластичної в'язкості зразків, типу і межі плинності були вивчені їх структурно-механічні властивості [74, 461]. Вимірювання реологічних параметрів модельних зразків проводили на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «Rheolab QC» (“Anton Paar”) при температурі $(25 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$ за методикою, наведеною у розд. 2.

Реограми, що відображають залежність дотичної напружки зсуву (τ_r) від градієнту швидкості зсуву (D_r), представлені на рис. 3.4.

Отримані результати (рис. 3.4) свідчать, що усі зразки гелю мають неньютонівський тип течії, тобто є псевдопластичними системами з вираженими межами плинності. Крім того, із збільшенням концентрації карбомеру Polacril® 40P реопараметри зразків дентального гелю збільшуються,

що підтверджується збільшенням площі петлі гістерезису, а це, своєю чергою, свідчить про тиксотропність систем – після зняття зсувної напруги, зразки гелю знову підвищують свою в'язкість, що дозволяє забезпечувати їм пролонгований ефект та підвищує біoadгезивні властивості. Зразок із вмістом карбомеру 1,0 % має більш рідку консистенцію гелю, про що свідчить найменша площа петлі гістерезису. Це, відповідно, може призвести до поганої фіксації лікарського засобу на поверхні слизової, тому даний зразок був виключений нами з подальших досліджень.

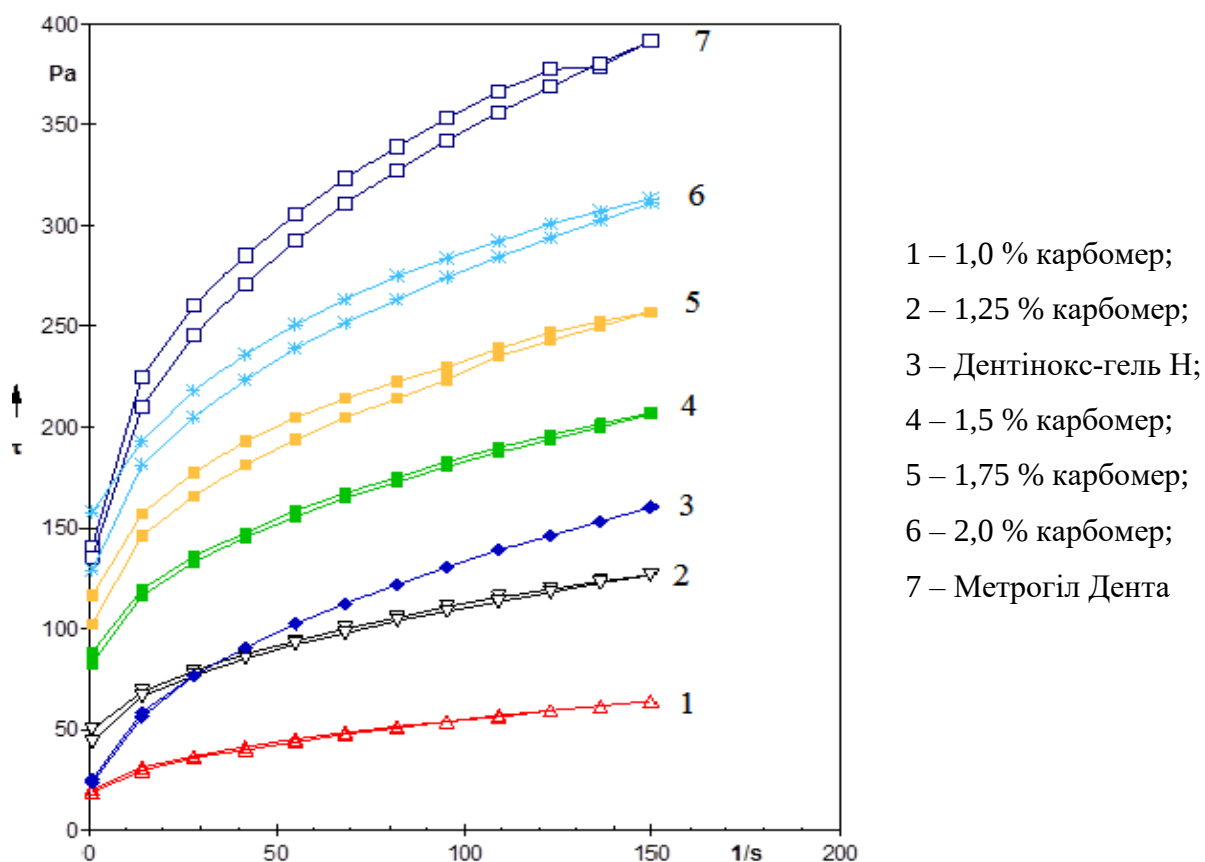


Рис. 3.4 Реограми дентального гелю в залежності від концентрації карбомеру у порівнянні з іншими препаратами

На рис. 3.5 представлено графіки залежності структурної в'язкості дентального гелю від концентрації карбомеру при 25 °С та швидкості зсуву 41,6 с⁻¹, яка імітує швидкість перемішування при отриманні гелю у промислових умовах [461].

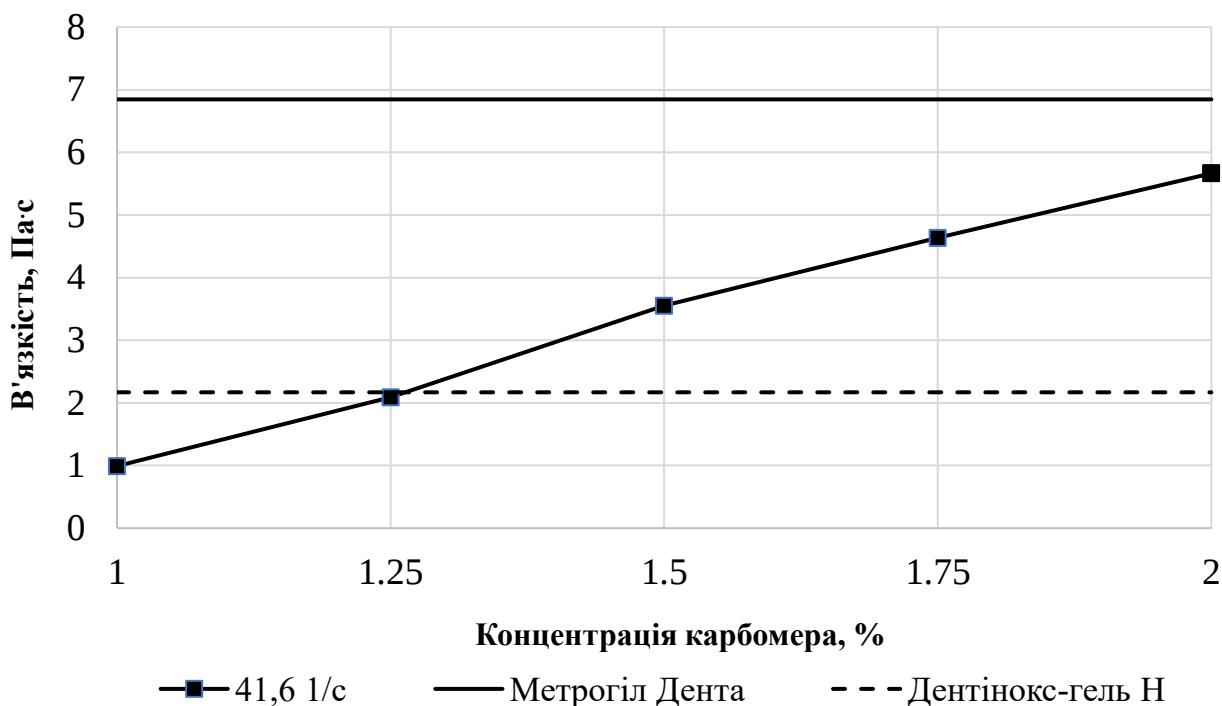


Рис. 3.5 Залежність структурної в'язкості дентального гелю при швидкості зсуву $41,6 \text{ c}^{-1}$ від концентрації карбомеру у порівнянні з іншими препаратами

Згідно з одержаними результатами (рис. 3.5), підвищення концентрації карбомеру веде до збільшення значень структурної в'язкості. За характером реограм та структурною в'язкістю найближчі показники до препарату «Дентінокс-гель Н» мають гелі з концентрацією карбомеру 1,25 % та 1,5 %, а до препарату «Метрогіл Дента®» – 1,75 % та 2,0 %. Але зразок гелю з концентрацією карбомеру 2,0 % характеризувався важкістю досягнення необхідного рН та незадовільним зовнішнім виглядом – був неоднорідним та грудкувався при перемішуванні. Його механічна міцність була більшою за інші зразки, що може негативно позначитись на споживчих характеристиках гелю та проведенні технологічного процесу його виробництва. Враховуючи це, даний зразок також був виключений з експерименту.

Для остаточного вибору концентрації обраного гелеутворювача нами були проведені реологічні дослідження зразків гелю до і після їх контакту з розчином штучної слини, склад якого наведено у табл. 3.7 [8].

Склад розчину штучної слини

Склад	Кількість в 1 л води
Динатрію гідрофосфат $12 \cdot \text{H}_2\text{O}$, г	28,65
Натрію додецилсульфат 99 %, г	20
Бідистильована вода, мл	900
Кислотність розчину (регулюється додаванням 5М HCl)	до pH 6,5
Бідистильована вода, мл	до 1000

Ця характеристика дозволить спрогнозувати поведінку гелю у ротовій порожнині, а саме швидкість його розмивання слиною, і, відповідно, час його знаходження на слизовій поверхні. Гель розводили у співвідношенні 1:1, що враховує одну дозу нанесення гелю ($\approx 0,6$ г) та середню швидкість секреції слини (0,6 мл/хв) [40, 124]. Після додавання цього розчину до гелю, масу перемішували та залишали у спокої для відновлення структури системи. Показання структурної в'язкості гелю знімали до розведення, а також після 1 год зберігання. За результатами дослідження також будували реограми, представлені на рис. 3.6.

Згідно з реограмами, наведеними на рис. 3.6, після контакту гелів з розчином штучної слини, їх реопараметри знижувались. При цьому найбільше розріджувався гель з концентрацією карбомеру 1,25 %, про що свідчить найменша площа петлі гістерезису.

Крім того, була вивчена структурна в'язкість гелів до і після розведення штучною слиною в залежності від швидкості зсуву (при 25 °C) [461]. Результати наведені у табл. 3.8.

За одержаними результатами в'язкісних характеристик гелю до та після розведення (табл. 3.8), при $D_t = 1,00 \text{ с}^{-1}$ структурна в'язкість зразків з концентрацією карбомеру 1,25 % знижується у 130 разів, а з 1,5 % та 1,75 % кількістю гелеутворювача – у 20 та 12 разів, відповідно. Це, своєю чергою,

прогнозує гелю з концентраціями карбомеру Polacril® 40P 1,5 % та 1,75 % кращі адгезивні характеристики.

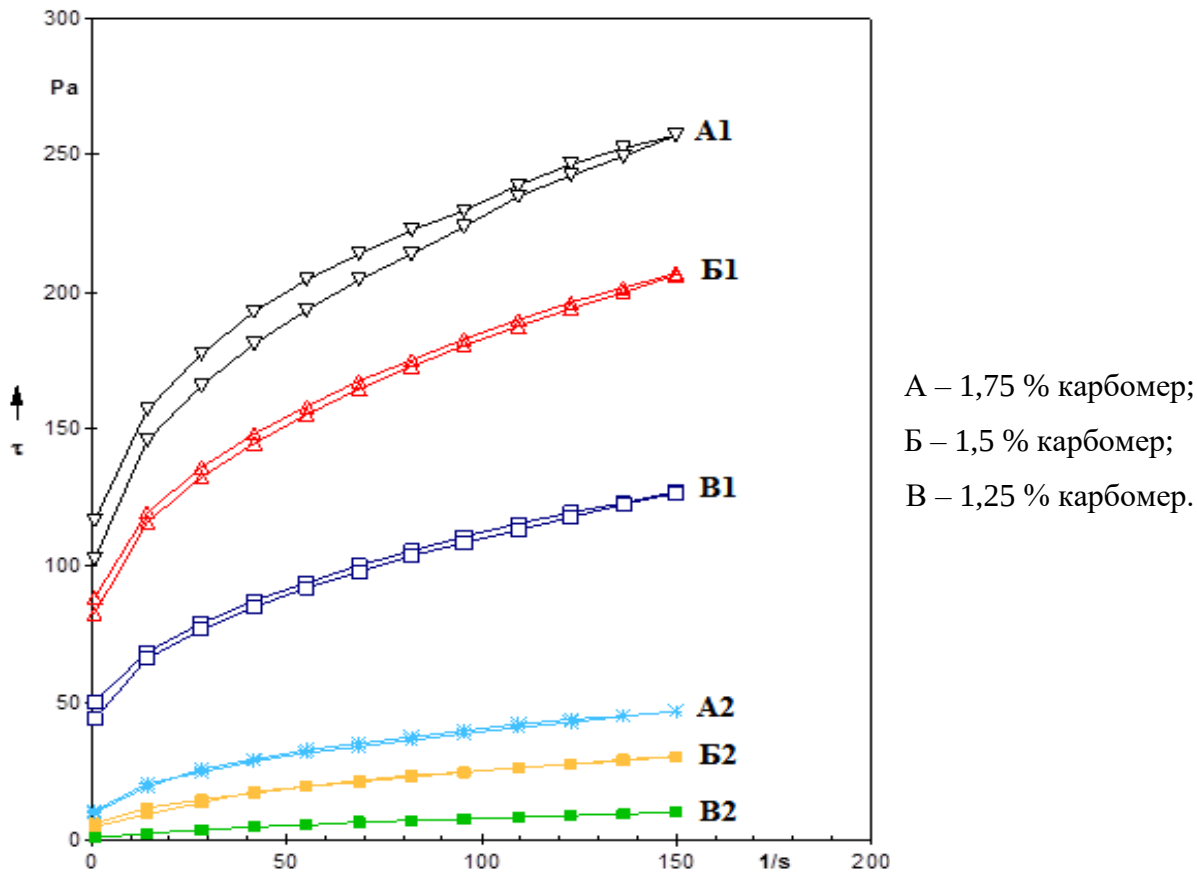


Рис. 3.6 Реограми дентального гелю до (1) і після (2) розведення слиною

Таблиця 3.8

Залежність динамічної в'язкості дентального гелю з різними концентраціями карбомеру до та після розведення (1:1) слиною

$D_r, \text{ c}^{-1}$	Структурна в'язкість, $\text{Pa} \cdot \text{s}$					
	1,25 % карбомер		1,5 % карбомер		1,75 % карбомер	
	до розведення	1 год після розведення	до розведення	1 год після розведення	до розведення	1 год після розведення
1	2	3	4	5	6	7
1,00	50,11	0,3852	88,24	4,432	116,3	9,885
14,55	4,722	0,1598	8,226	0,6454	10,78	1,31

Продовження табл. 3.8

1	2	3	4	5	6	7
28,09	2,811	0,1283	4,831	0,4876	6,316	0,9106
41,64	2,093	0,1091	3,553	0,4162	4,634	0,7047
55,18	1,702	0,0983	2,872	0,3527	3,71	0,59
68,73	1,457	0,0902	2,437	0,3124	3,115	0,5124
82,27	1,285	0,0848	2,131	0,2828	2,707	0,4577
95,82	1,155	0,0798	1,908	0,2591	2,395	0,4178
109,4	1,054	0,0759	1,735	0,2407	2,186	0,3836
122,9	0,972	0,0724	1,595	0,2254	2,007	0,3556
136,5	0,9035	0,0690	1,477	0,2129	1,85	0,3327
150,0	0,8461	0,0662	1,378	0,2017	1,715	0,3132

Отже, враховуючи отримані результати структурно-механічних досліджень гелів без та з використанням розчину штучної слини, а також з точки зору економічності, раціональною концентрацією карбомеру Polacril® 40P у складі гелю «Холідент» обрана 1,5 %. У разі використання саме цієї кількості карбомеру спостерігається стабільна поведінка та швидке повне відновлення об'ємної коагуляційної структури дентального гелю.

3.2.3 Вибір мукозального адгезиву та його концентрації у складі гелю

Одним з недоліків дентальних гелів є їх низька адгезія до поверхні слизових, що пов'язано з постійним утворенням слини (0,5-2 л/добу) та рухливістю тканин ротової порожнини.

При додаванні до складу дентальних гелів мукоадгезивних полімерів ефективність застосування підвищується за рахунок збільшення часу їх утримування на слизових оболонках та забезпечення пролонгованої дії. До таких речовин можна віднести аніонні поліелектроліти, наприклад, похідні целюлози та акрилати, які характеризуються сильною мукоадгезією з мінімумом токсичних ефектів [350, 393, 448].

Як мукозальні адгезиви, дозволені до використання у продуктах для ротової порожнини, нами були використані: карбомер марки Polacril® 40P, полівінілпіролідон ПВП К90, гідроксипропілметилцелюлоза ГПМЦ 2208 90SH-100000, співполімер метилвінілового ефіру / малеїнової кислоти OraRez® W у рідкій (OraRez® W-100L16) та порошковій (OraRez® W-100P) формах, гідроксиетилцелюлоза Tylose® H 100000 YP2 [94, 232].

Склад модельних зразків гелю з різними мукоадгезивними полімерами та їх комбінаціями наведено у табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Мукозальні адгезиви у складі зразків гелю

№ зразка	Мукозальні адгезиви
1	карбомер Polacril 40P® 1,5 %
2	карбомер Polacril 40P® 1,5 % + ПВП 1,0 %
3	карбомер Polacril 40P® 1,5 % + ГПМЦ 1,0 %
4	карбомер Polacril 40P® 1,5 % + OraRez® W-100L16 1,0 %
5	карбомер Polacril 40P® 1,5 % + OraRez® W-100P 1,0 %
6	карбомер Polacril 40P® 1,5 % + ГЕЦ 1,0 %

Вибір мукозальних адгезивів ґрунтувався на дослідженні розчинності зразків гелів та за ступенем вивільнення АФІ з них [94, 232, 382].

Розчинність гелів досліджували у розчині штучної слини (рН = 6,5) при температурі 37 °С в статичних та динамічних умовах згідно з методикою, наведеною в ISO 10873:2021 [332]. Спостерігали вимивання гелю з підложки шляхом зміни діаметра наважки гелю від початкового. За першу годину спостережень лише зразок № 6 почав розмиватися – діаметр зменшився від початкового на 50 %, інші зразки гелю (№ 1 – № 5) навпаки збільшились у діаметрі на 12,5 %, що можна пояснити кращою здатністю до набухання використовуваних полімерів.

Біодоступність розроблених зразків гелю встановлювали методом прямої дифузії у 2,0 % агаровий гель. Оцінку ступеня вивільнення АФІ з гелів

визначали за діаметром забарвленої зони. Як індикатор використовували 3,0 % розчин хлориду заліза (III), при контакті з яким діючі речовини утворювали інтенсивне забарвлення: з настойкою «Фітодент» (що містить фенольні сполуки) – темно-буре із зеленим відтінком, з холіну саліцилатом – темне-фіолетове. Динаміка вивільнення АФІ зі зразків гелю представлена на рис. 3.7.

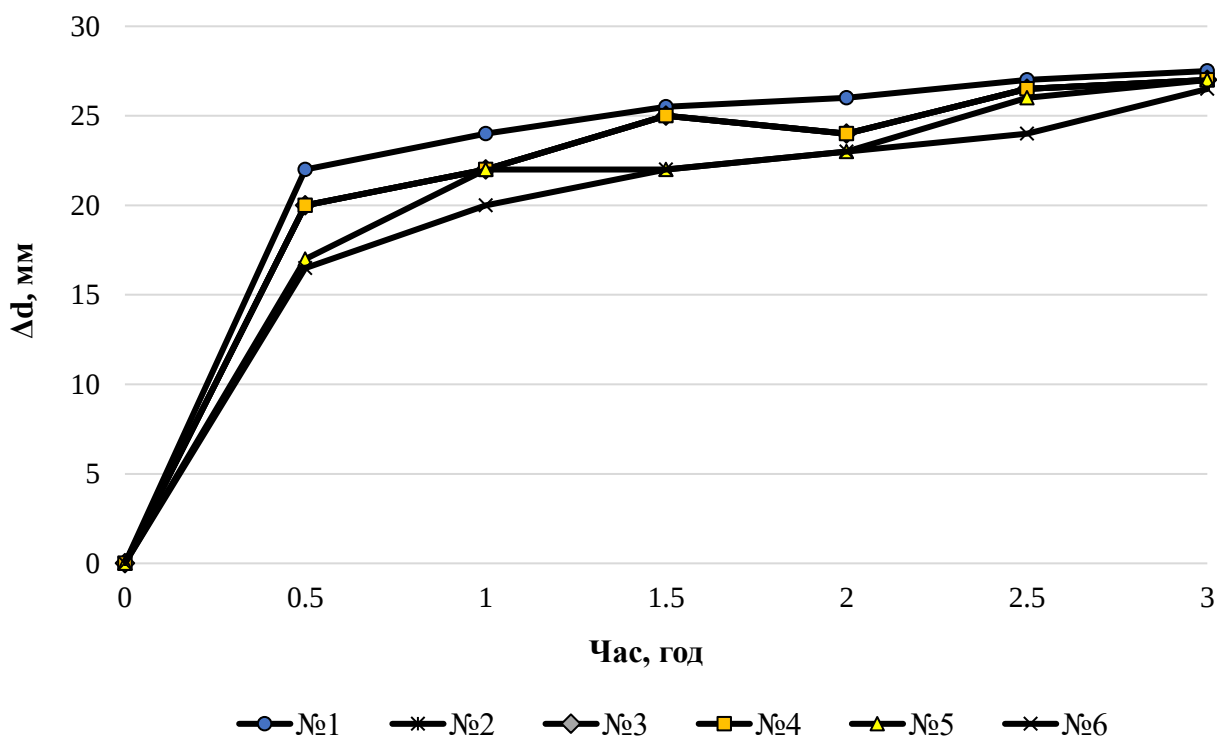


Рис. 3.7 Динаміка вивільнення АФІ з гелів

Згідно з даними, представленими на рис. 3.7, в цілому можна відзначити позитивну динаміку вивільнення АФІ з усіх зразків гелів. При цьому зміни в ступені вивільнення незначні. За першу годину максимальне вивільнення спостерігалось у зразка гелю № 1 – на основі карбомера марки Polacril® 40P без додавання адгезивів, мінімальне – у зразків № 5 та № 6 – на основі карбомера марки Polacril 40P® з додаванням адгезиву OraRez® W-100P та ГЕЦ, відповідно. Зразки № 2 – № 4 за першу годину мали однакові результати вивільнення – 20 мм. Це підтверджує той факт, що додавання до гелеутворювача мукозальних адгезивів забезпечує гелям пролонговану дію. За 3 год випробування усі зразки мали майже подібні результати за даною характеристикою.

Отже, результати біофармацевтичних досліджень методом дифузії в агар не показали чіткої залежності ступеня вивільнення АФІ від виду мукоадгезивного полімеру – діаметр забарвлених зон усіх зразків за 3 год експерименту знаходився у межах $27,5 \pm 0,5$ мм.

З метою вибору раціональної гелевої основи нами також було досліджено адгезійні характеристики розроблених гелів. Адгезію 6-ти зразків порівнювали з дентальним гелем «Метрогіл Дента®» [232, 382]. Адгезійні характеристики зразків наведені у табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Адгезія зразків гелю

№ зразка	Показання динамометра,			Адгезія,	
	г	кг	Н	кгс/см ²	Н/м ² (Па)
1	673,3	0,6733	6,605	0,08374	8215,17
2	416,7	0,4167	4,088	0,05183	5084,58
3	1136,7	1,1367	11,151	0,14138	13869,40
4	663,3	0,6633	6,507	0,08250	8093,28
5	311,7	0,3117	3,058	0,03877	3803,48
6	235,0	0,2350	2,305	0,02923	2866,92
Метрогіл Дента®	638,3	0,6383	6,262	0,07939	7788,56

Примітка: площа пластини, що використовується, – 8,04 см² або 0,000804 м²; n = 3

Відомо, що у фармації використовують полімери з мукоадгезією до слизової оболонки у діапазоні 2000-9000 Па [119]. Згідно з одержаними результатами (табл. 3.10), найкращою адгезією володіють зразки № 1 – № 4. Крім того, зразок № 1 – на основі карбомера Polacril® 40P, № 3 – карбомера Polacril® 40P з додаванням 1,0 % ГПМЦ та № 4 – карбомера Polacril® 40P з додаванням 1,0 % OraRez® W-100L16 за адгезійною міцністю перевищують препарат порівняння на 5,0 %, 43,8 % і 3,8 %, відповідно. Зразки гелю на основі карбомера Polacril® 40P з додаванням 1,0 % OraRez® W-100P (зразок № 5) і ГЕЦ

(зразок № 6) мають найгірші адгезійні характеристики, що призведе до швидкого вимивання гелю з поверхні слизових оболонок ротової порожнини і зниження його фармакологічної дії, тому вони були нами виключені з подальших досліджень.

З метою остаточного вибору раціонального мукоадгезивного полімеру у складі гелю, що розробляється, були досліджені мікробіологічні та реологічні характеристики 4-х обраних зразків гелю (№ 1 – № 4). Протимікробну активність дослідних зразків вивчали *in vitro* методом «колодязів», який дозволяє характеризувати як антимікробну активність препарату, так і вивільнення антимікробних речовин з основи, оскільки зони затримки росту мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії цих речовин в щільне живильне середовище. Як препарат-порівняння використовували гель «Метрогіл Дента®». Результати наведені у табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Результати антимікробної активності зразків

Зразок	Культури мікроорганізмів					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25293	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Pr. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Kl. pneumoniae</i> ATCC 10031	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
№1	28,4 ± 0,5	26,2 ± 0,8	30,4 ± 0,5	29,6 ± 0,5	23,6 ± 0,9	33,0 ± 0,7
№2	28,2 ± 0,4	25,8 ± 0,5	29,6 ± 0,5	29,2 ± 0,4	24,8 ± 0,4	32,8 ± 0,4
№3	28,4 ± 0,5	25,8 ± 0,4	29,8 ± 0,4	29,8 ± 0,4	24,4 ± 0,5	33,0 ± 0,5
№4	28,4 ± 0,5	26,1 ± 0,5	30,0 ± 0,8	29,4 ± 0,4	24,4 ± 0,5	32,7 ± 0,2
Метрогіл Дента®	22,8 ± 0,4	23,6 ± 0,5	27,8 ± 0,4	28,2 ± 0,4	25,6 ± 0,5	18,6 ± 0,5

Примітка: n = 3; середні значення ± СІ при p < 0,05

Експериментальні результати, представлені у табл. 3.11, свідчать про те, що досліджувальні зразки № 1 – № 4 та препарат-порівняння володіють

широким спектром протимікробної дії по відношенню до усіх використаних культур бактерій і культури грибу роду *Candida*.

Слід зазначити, що усі досліджувані зразки проявляють практично однакову протимікробну дію і використані культури мікроорганізмів є чутливими (діаметр зони затримки росту 16-25 мм) – *Kl. pneumoniae* ATCC 10031, і високочутливими (діаметр затримки росту культури більше 25 мм) – *S. aureus* ATCC 25293, *B. subtilis* ATCC 6633, *Pr. vulgaris* ATCC 4636, *E. coli* ATCC 25922, *C. albicans* ATCC 885-653 до дії цих зразків. За антимікробною та антифунгальною активністю гелі № 1 – № 4 перевищують препарат «Метрогіл Дента®», але їх результати практично не відрізняються один від одного, що не дозволяє говорити про статистично достовірну перевагу одного із зразків.

Структурно-механічні характеристики помітно впливають на процеси вивільнення і всмоктування лікарських речовин з м'яких ЛФ, а також на їх споживчі властивості: намазуваність, адгезію, здатність видавлюватися з туб [199, 388, 455, 456]. Тому нами були досліджені реологічні показники вищенаведених зразків гелю, які проводили у порівнянні з препаратом «Дентінокс-гель Н» [232].

Під терміном намазуваність слід розуміти характеристику, що визначає консистенцію в процесі застосування як здатність до плинності. Для визначення даного показника проводили вимірювання початкового діаметра випробуваного зразка (масою 1,0 г), який поміщали між двома скляними пластинами, розміром 10x10 см. Зверху поміщали вантаж (100,0 г) на 10 хв, після чого вимірювали отриманий діаметр плями зразка. Результати представлені у табл. 3.12.

За результатами визначення здатності до намазуваності (табл. 3.12) усі досліджені модельні зразки мали великий діаметр плями після вантажу та знаходились в одних межах (≈ 50 мм). Але зразки № 1 (на основі карбомера Polacril® 40P) та № 4 (на основі карбомера Polacril® 40P з додаванням 1,0 % OraRez® W-100L16) за значенням коефіцієнту розподілу наближувались до

референтного препарату «Дентінокс-гель Н», що свідчить про однакову силу зчеплення з поверхнею, на яку наносився препарат. Зразки № 2 та № 3 мали більш високий коефіцієнт розподілу за рахунок різниці між початковим діаметром плями та діаметром після вантажу, що може негативно позначитись на їх адгезійних властивостях.

Таблиця 3.12

Здатність зразків гелю до намазуваності

Показники дослідження	Зразки				
	№1	№2	№3	№4	Дентінокс-гель Н
Діаметр плями початковий (d_1), мм	$46,5 \pm 1,0$	$41,3 \pm 1,2$	$38,8 \pm 0,9$	$45,2 \pm 1,3$	$41,2 \pm 0,3$
Діаметр плями після впливу вантажу (d_2), мм	$51,0 \pm 1,1$	$50,2 \pm 1,2$	$49,8 \pm 0,9$	$50,0 \pm 1,0$	$46,0 \pm 1,0$
Коефіцієнт ($K = d_2/d_1$)	1,10	1,22	1,28	1,11	1,12

Примітка. $n = 3$; середні значення $\pm$ СІ при $p < 0,05$

Крім того, нами були побудовані реограми гелю (при 25 °С) на основі карбомера Polacril® 40P з різними адгезивними полімерами. Результати наведені на рис. 3.8.

Згідно з даними (рис. 3.8), усі досліджувані зразки є неньютонівськими тиксотропними системами з різною площею гістерезису і за в'язкісними характеристиками перевищують препарат порівняння. Подібну реологічну поведінку відносно препарату «Дентінокс-гель Н» має зразок № 2, що містить як адгезивні полімери комбінацію карбомеру з OraRez® W-100L16.

Таким чином, враховуючи усі вищенаведені результати з вибору оптимального мукозального адгезиву, свій остаточний вибір ми зупинили на комбінації карбомеру марки Polacril® 40P з додаванням OraRez® W-100L16.

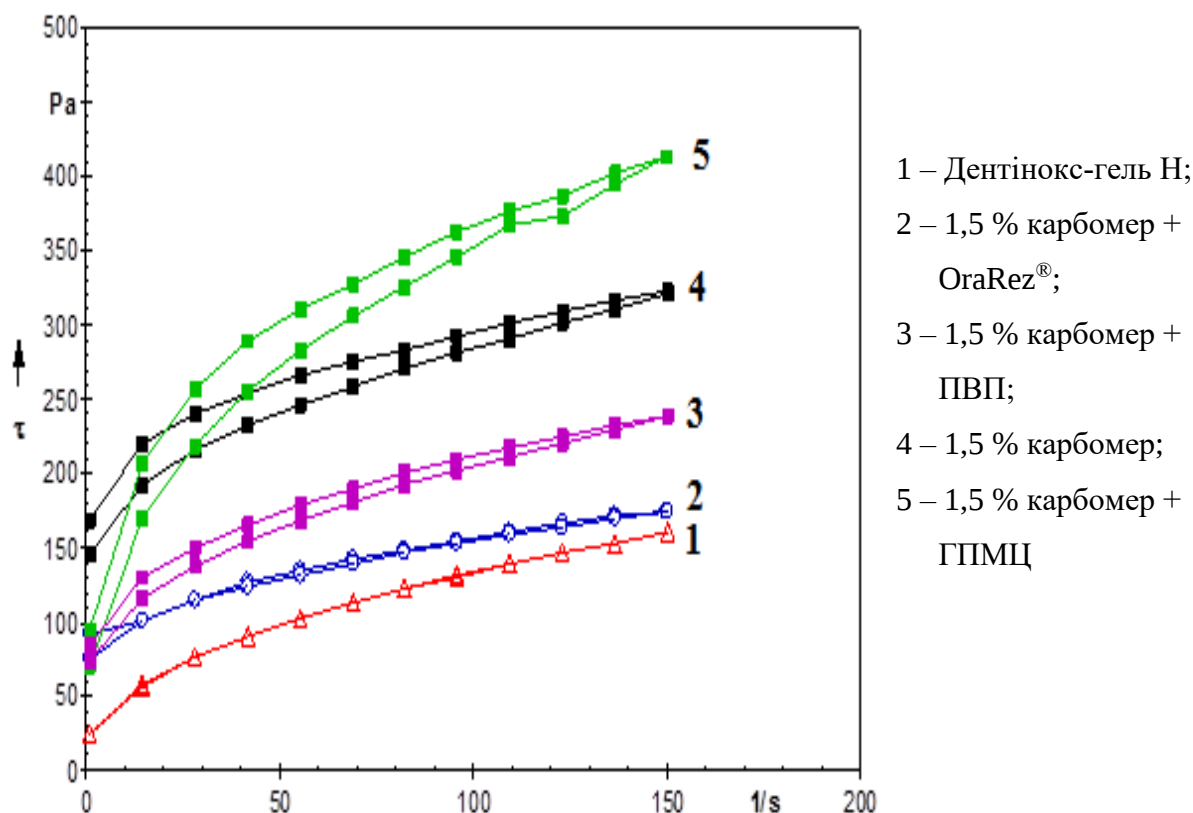


Рис. 3.8 Реограми дентального гелю різного складу у порівнянні з препаратом «Дентінокс-гель Н»

Наступним етапом нашої роботи стало обґрунтування раціональної концентрації обраного адгезиву у складі дентального гелю за допомогою дослідження структурно-механічних та адгезійних характеристик. OraRez® W-100L16 вводили до складу гелю у кількостях 1,0, 1,5 та 2,0 % (за рекомендаціями виробника) [232]. На рис. 3.9 наведені реограми гелю (при 25 °C) з різною концентрацією OraRez® W-100L16 у порівнянні з препаратом «Дентінокс-гель Н».

Одержані результати (рис. 3.9) свідчать, що додавання до складу гелю різних концентрацій адгезиву OraRez® W-100L16 підвищує його в'язкість та покращує структурно-механічні властивості м'якої ЛФ на відміну від препарату-порівняння, що має невелику площу петлі гістерезису.

На рис. 3.10 наведені результати адгезійної здатності гелю з різними концентраціями OraRez® W-100L16.

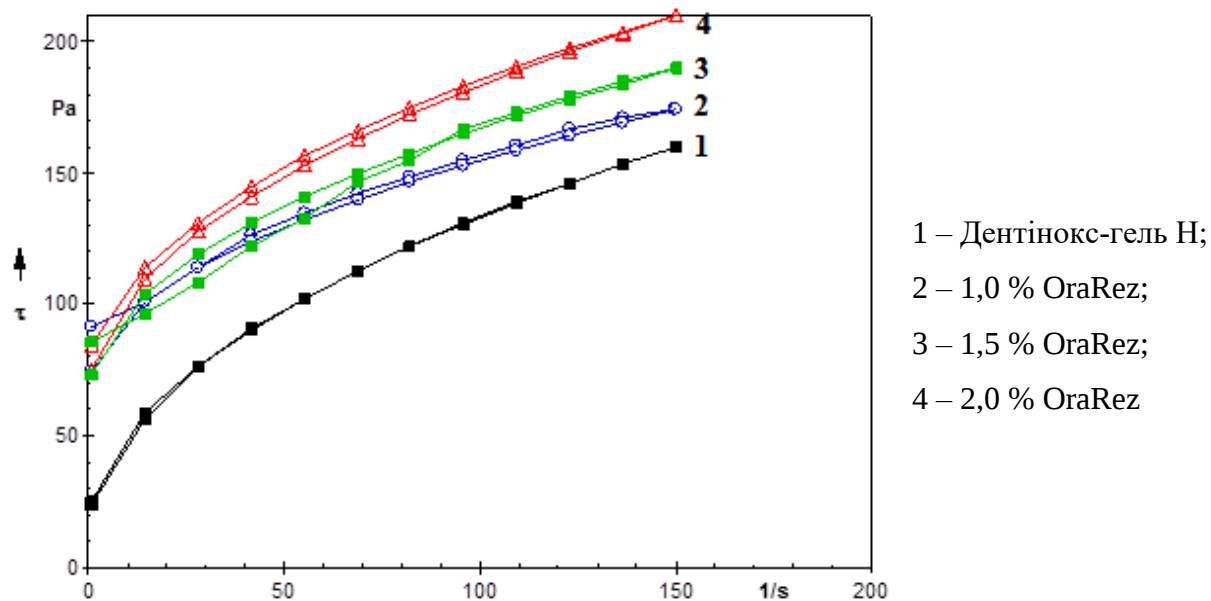


Рис. 3.9 Реограми гелю з різною концентрацією OraRez® W-100L16 у порівнянні з препаратом «Дентінокс-гель Н»

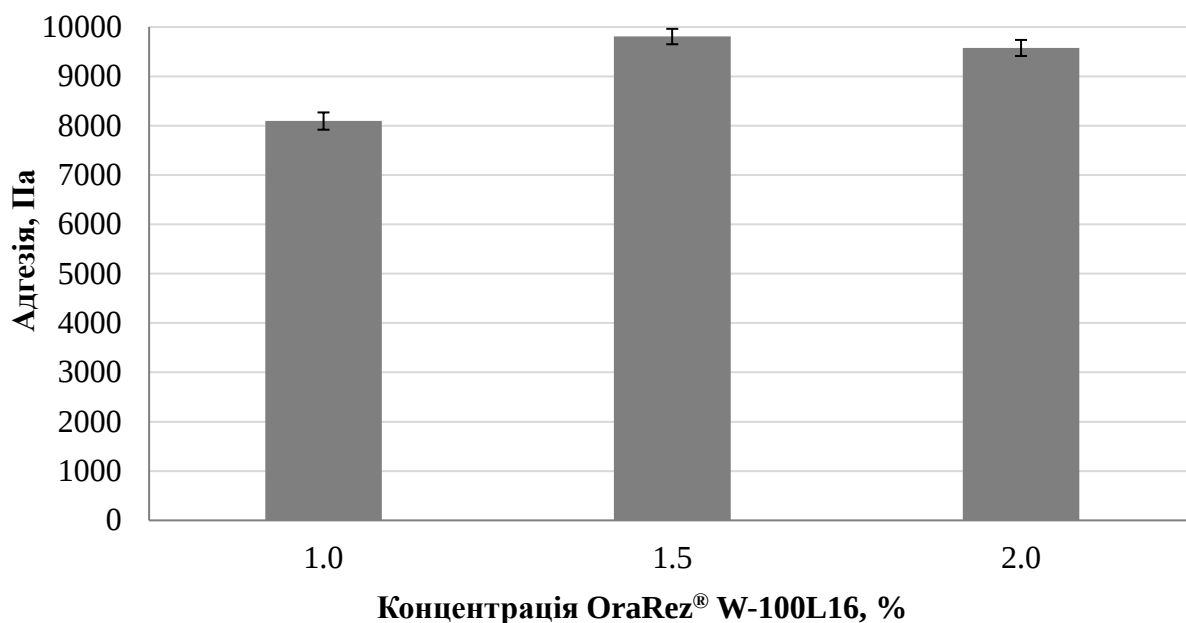


Рис. 3.10 Адгезія зразків гелю з різними концентраціями OraRez® W-100L16 (середні значення $\pm$ CI при $p < 0,05$)

Проведений аналіз, результати якого наведені на рис. 3.10, довів, що збільшення концентрації OraRez® W-100L16 до 1,5 % підвищує адгезійну здатність гелю приблизно у 1,2 рази. При збільшенні концентрації полімеру до 2,0 % не спостерігається покращення адезійних властивостей.

Відомо, що застосування ЛЗ з високою осмотичною активністю може призвести до дегідратації тканин ротової порожнини, що проявляється у відчутті сухості та, відповідно, підвищеній чутливості слизових оболонок і дискомфорту. Крім того, це є підґрунтям для розвитку інших стоматологічних захворювань [347]. Тому, з метою остаточного встановлення раціональної концентрації адгезиву у складі гелю, що розробляється, нами була досліджена осмотична активність зразків м'якого ЛЗ з різною кількістю OraRez® W-100L16. Кінетика абсорбції розчину штучної слини зразками гелю з різною кількістю адгезиву наведена на рис. 3.11.

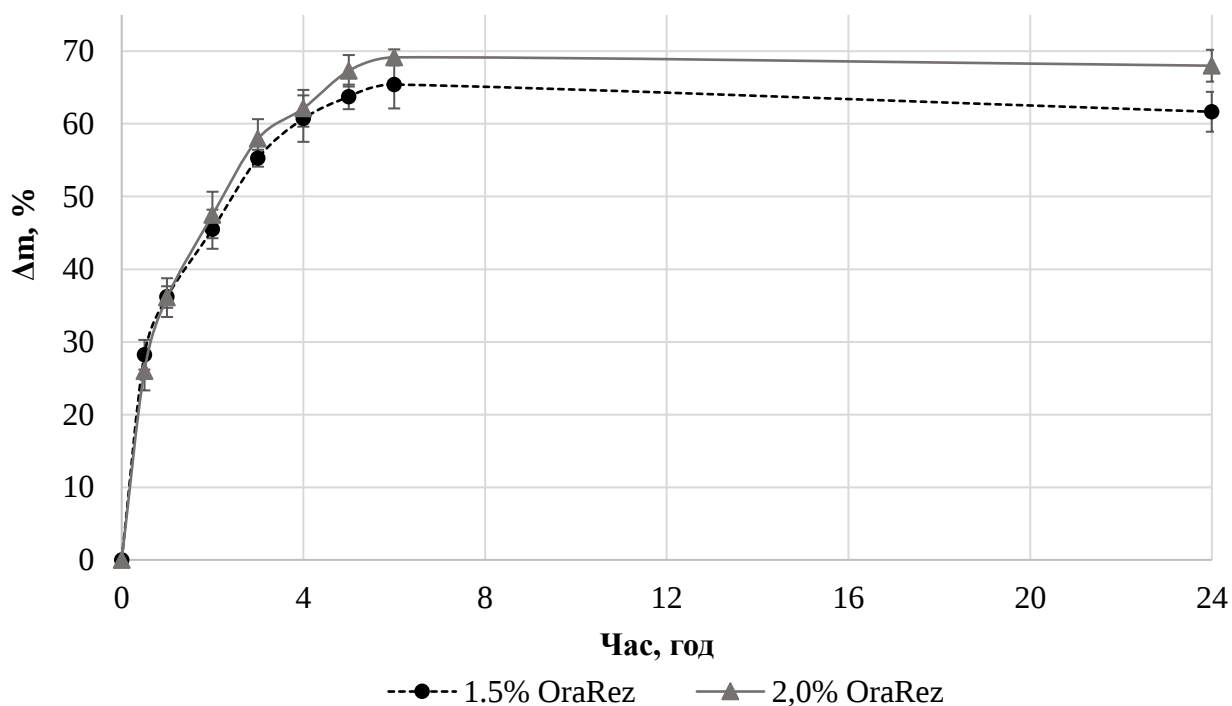


Рис. 3.11 Кінетика абсорбції розчину штучної слини зразками гелю з різною кількістю OraRez® W-100L16 (середні значення $\pm$ CI при $p < 0,05$)

За результатами проведеного аналізу (рис. 3.11) встановлено помірну осмотичну активність дентального гелю, що розробляється, – впродовж 6 год експерименту кількість абсорбованої штучної слини зразками не перевищила 70 %, через добу також не спостерігалось приросту в масі. При цьому збільшення концентрації OraRez® W-100L16 до 2,0 % практично не впливало на даний показник.

Отже, основний вплив на вибір виду мукозального адгезиву та його концентрації мають структурно-механічні (реологічні властивості, намазуваність) та адгезійні характеристики дентального гелю. Враховуючи результати вищенаведеного комплексу досліджень, раціональною концентрацією досліджуваного мукозального адгезиву OraRez® W-100L16 у складі дентального гелю «Холідент» є 1,5 %.

3.2.4 Визначення раціонального рН та вивчення його впливу на реологічні, текстурні та біофармацевтичні властивості дентального гелю

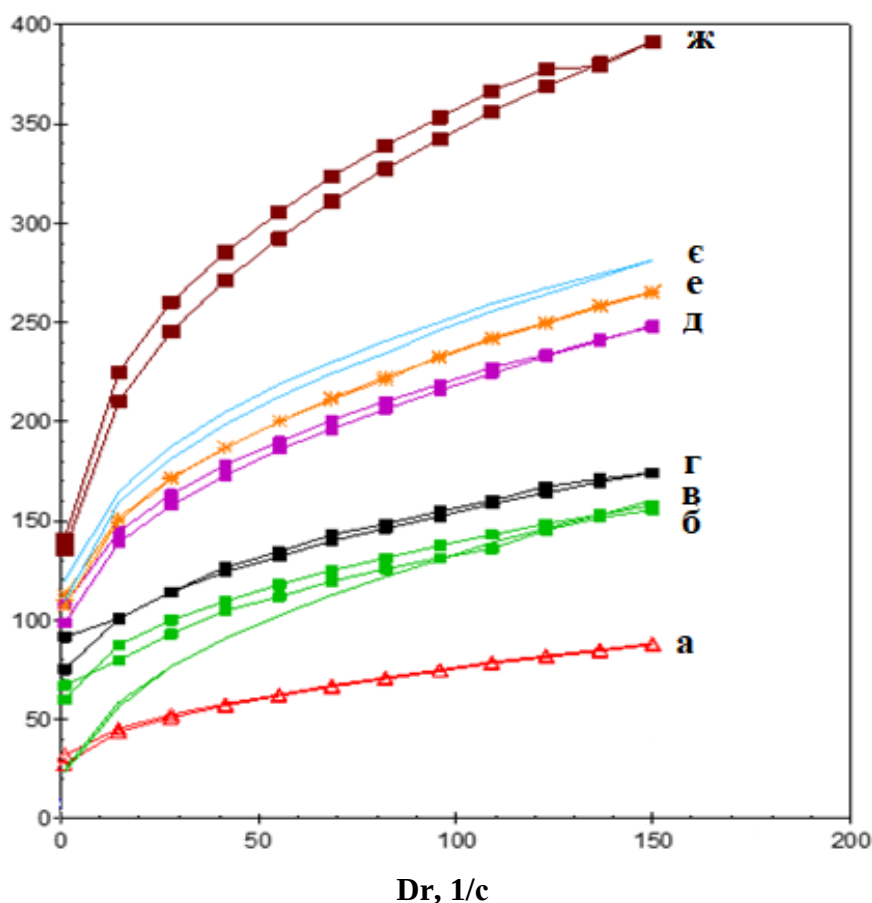
Рівень рН стоматологічних препаратів має вирішальне значення для уникнення порушення кислотно-лужної рівноваги в ротовій порожнині, що може негативно впливати на її тканини та стан організму в цілому. Тому для стоматологічних препаратів необхідно утримувати цей показник у раціональних межах, що відповідає значенню рН слини, яке може коливатися у межах від 5,5 до 8,0, що залежить від багатьох факторів [204, 502]. Аналіз існуючих на ринку дентальних гелів встановив широкий діапазон значень рН: «Метродент®» (Індія) – рН – 4,0-6,5; «Холісал» (Польща) – рН = 4,5-6,5; «Метрогіл Дента®» (Індія) – рН = 5,0-7,0; «Дентінокс-гель Н» (Німеччина) – рН = 6,0-6,5, «Камістад®» (Німеччина) – рН = 7,0-8,5.

Для гелів на основі карбомерів, які є похідними акрилової кислоти, необхідний рН отримують шляхом нейтралізації: при підвищенні рН глобули молекул карбомеру розгортаються в об'ємну мережу, що призводить до структуроутворення, яке супроводжується підвищенням в'язкості системи. Саме ці зміни впливають на зручність застосування, час перебування на місці нанесення (аплікації), дифузію, швидкість вивільнення АФІ та фізико-хімічну стабільність композиції [454]. Тому з метою встановлення раціонального рН було вирішено вивчити реологічні, текстурні властивості та здібності до вивільнення АФІ із дентального гелю на основі карбомеру Polacril® 40P. Для цього нами були приготовані модельні зразки, нейтралізовані до різних значень рН у межах від 5,0 до 7,5 [76].

Визначення кривих течії та структурної в'язкості досліджуваних гелевих зразків проводили в діапазоні швидкостей зсуву від 0 до 150 с^{-1} .

При оцінюванні реопараметрів зразків гелю (при температурі 25 $^{\circ}\text{C}$) у порівнянні з препаратами-аналогами «Метрогіл Дента» і «Дентінокс-гель Н» будували реограми, представлені на рис. 3.12.

$\tau_r, \text{Па}$



- а – рН = 5,0;
- б – рН = 5,5;
- в – Дентінокс-гель Н;
- г – рН = 6,0;
- д – рН = 6,6;
- е – рН = 7,1;
- є – рН = 7,6;
- ж – Метрогіл-Дента

Рис. 3.12 Порівняльні реограми дентальних гелів з різним значенням рН

Згідно з результатами (рис. 3.12), отримані зразки гелів з різною рН мають пластичний тип течії, вони характеризуються незначною петлею гістерезису, тобто мінімальною тиксотропією, що є особливістю гелів на основі карбомерів та невеликим вмістом гідрофільних неводних розчинників [504].

Оскільки при різному ступені нейтралізації карбомерів змінюється в'язкість гелів, наступним етапом наших досліджень стало вивчення залежності структурної в'язкості гелю від значення рН (рис. 3.13). Реологічний аналіз проводили згідно з вимогами ДФУ методом ротаційної віскозиметрії [33] із

використанням коаксіальних циліндрів при температурі 25 °С та швидкості зсуву $D_r = 41,6 \text{ c}^{-1}$, наближеної до швидкості у промислових умовах.

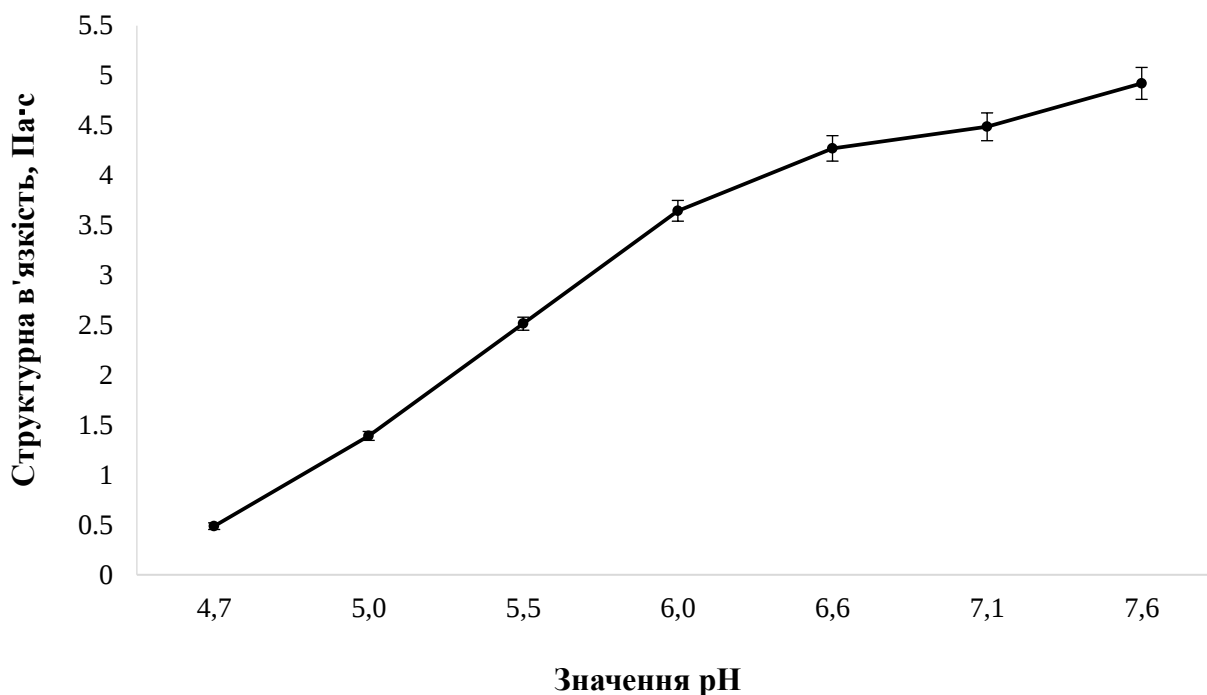


Рис. 3.13 Залежність структурної в'язкості від pH гелю при швидкості зсуву $41,6 \text{ c}^{-1}$ ($n = 3$)

Як видно на рис. 3.13, із збільшенням pH, зростає структурна в'язкість гелю. При зміні pH від 4,7 до 6,0 значення цього показника помітно зростає, подальше збільшення pH не призводить до значного підвищення в'язкості. Однак, враховуючи наявність у складі препарату настойки «Фітодент», що містить флавоноїди, досить чутливі до високого рівню pH, з точки зору забезпечення стабільності АФІ важливо створити таку pH, яка, з одного боку, не буде руйнівною для АФІ [91], а, з іншого боку, буде достатньо високою для пролонгованого утримання гелю на поверхні місця аплікації. З урахуванням цього, в подальших дослідженнях були використані зразки із pH від 5,5 до 6,6.

Для оцінки реологічних параметрів вибраних зразків гелю порівняно з комерційно доступними продуктами були побудовані реограми, які відображають залежність напруги зсуву (τ_r) від швидкості зсуву (D_r). Аналіз був проведений у порівнянні зі стоматологічним препаратом «Дентінокс-гель Н», який також виготовлений на карбомері, має подібний склад АФІ та

діапазон рН 6,0–6,5. Результати аналізу, зробленого за допомогою віскозиметра з коаксіальними циліндрами при 25 °С, показані на рис. 3.14.

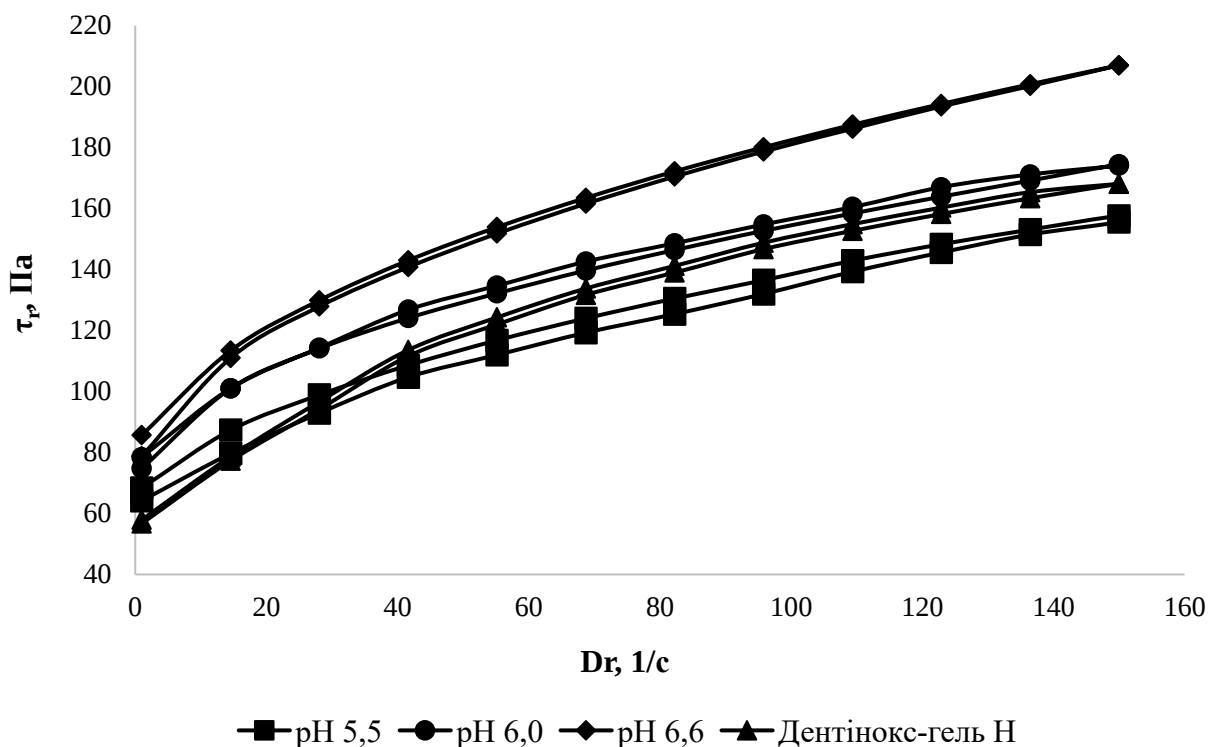


Рис. 3.14 Порівняння реологічних параметрів зразків гелю з «Дентінокс-гель Н»

Реограми, представлені на рис. 3.14, показали подібну реологічну поведінку зразків гелю з діапазоном рН 5,5–6,6 до препарату «Дентінокс-гель Н». Зразок з рН 6,6 дещо відрізнявся від інших гелів більш в'язкою структурою.

Характеристики течії для різних температур – 25 °С (кімнатна, температура зберігання) та 37 °С (у ротовій порожнині, температура застосування) – були встановлені з урахуванням реологічної моделі Оствальда–Вейля: $\tau = K\gamma^n$, де τ – напруга зсуву (Па), K – коефіцієнт консистенції (Па·сⁿ), γ – швидкість зсуву (с⁻¹), n – індекс поведінки течії (безрозмірний). Коефіцієнт консистенції має важливе значення для рідкої консистенції – якщо $n = 1$, рідина є ньютонівською і параметр K збігається зі значенням ньютонівської в'язкості η . Індекс поведінки течії являє собою відхилення від ньютонівської поведінки – у випадку $n < 1$ в'язкість знижується

із зростанням швидкості зсуву, що характерно для пластичних систем [199, 287, 515]. Результати наведені у табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Термореологічні характеристики зразків гелю (n = 3)

Зразок гелю	Коефіцієнт консистенції (K)		Індекс поведінки течії (n)	
	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C
pH 5,5	65,31 ± 2,36	58,26 ± 2,01	0,134 ± 0,005	0,132 ± 0,005
pH 6,0	80,83 ± 1,58	78,83 ± 1,05	0,127 ± 0,002	0,124 ± 0,002
pH 6,6	97,57 ± 2,04	95,27 ± 1,74	0,126 ± 0,004	0,123 ± 0,002
Дентінокс-гель Н	74,04 ± 1,75	70,04 ± 1,75	0,129 ± 0,004	0,125 ± 0,003

Згідно з даними, представленими у табл. 3.13, значення індексу поведінки течії n в усіх зразках були у межах від 0,12 до 0,14, що говорить про пластичний характер їх течії. Індекс поведінки течії із ростом рН гелю зменшується, а коефіцієнт консистенції – збільшується, що пов'язано із змінами у в'язкості системи.

Крім того, не спостерігалось статистично значущих відмінностей між реопараметрами і при збільшенні температури, що свідчить про термостабільність гелевих систем на основі карбомеру.

Додатково було вивчено залежність в'язкості розробленого гелю від температури при рН 6,0, тобто, в середині обраного діапазону (рис. 3.15).

Як свідчать дані, представлені на рис. 3.15, в'язкість розробленого гелю при температурі зберігання 25 °C та температурі використання 37 °C майже не відрізняється. Це свідчить про певну термостабільність препарату в необхідному інтервалі температур.

Оскільки текстурні властивості складу також впливають на споживчі характеристики гелю та, у підсумку, на ефективність терапії [290, 497], нашою метою стало дослідження текстурних властивостей досліджуваних зразків гелю, а саме когезії, адгезії та міцності. З метою встановлення остаточного рН гелю важливим було оцінити його вплив на властивості текстури м'якого ЛЗ,

що розробляється. Дослідження проводили на приладі Texture Analyzer (Stable Micro Systems Ltd., Великобританія) за методиками, описаними у розд. 2.

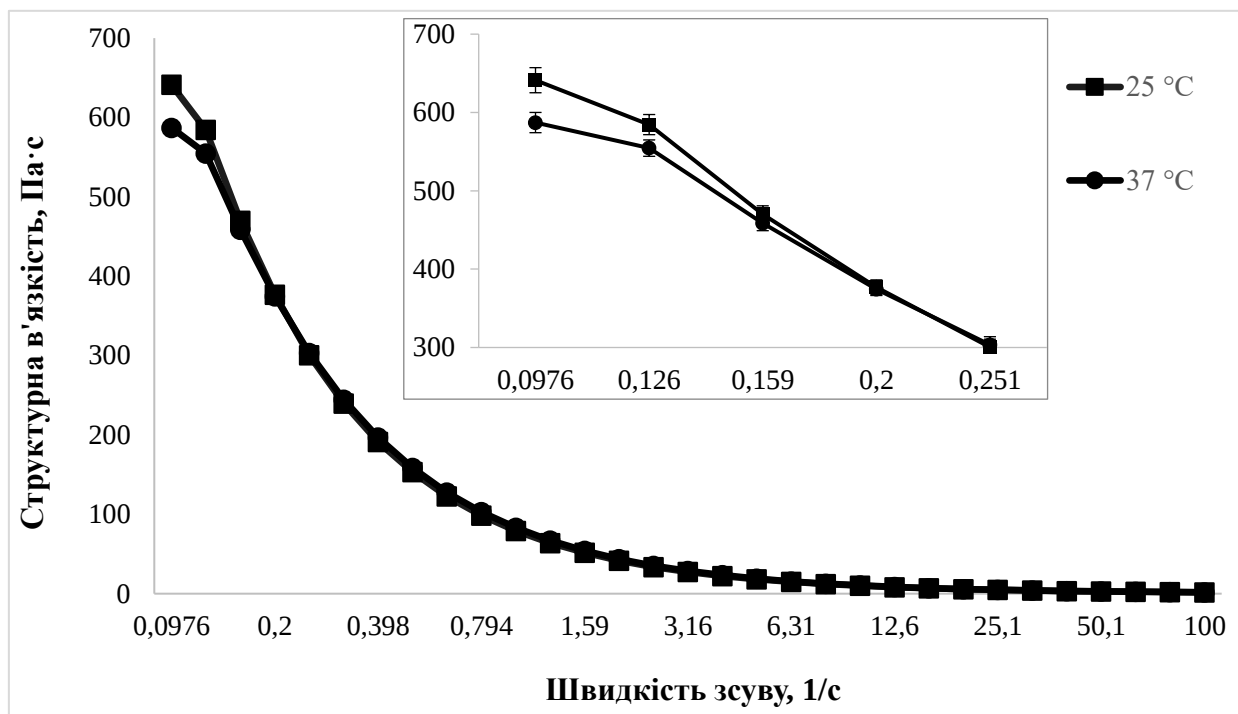


Рис. 3.15 Залежність структурної в'язкості від швидкості зсуву при різних температурах (n = 3)

Стоматологічні гелі повинні забезпечувати структуру, здатну протистояти фізіологічному навантаженню, викликаному рухом щелеп та плином слини, і в той же час забезпечувати більш тісний і тривалий контакт гелю з тканинами ротової порожнини, тобто необхідно підтримувати баланс між адгезивністю та когезивністю гелю [319]. Аналіз зворотної екструзії може допомогти у визначенні цих властивостей [374]. Результати вимірювання сили зворотної екструзії при дослідженні гелів з різними значеннями рН представлені на рис. 3.16.

Згідно з даними рис. 3.16а, збільшення рН гелю в обраному діапазоні від 5,5 до 6,6 призвело до росту компресійної сили, що спричиняє деформацію гелю і, надалі, утворює процес зворотної екструзії. Це, відповідно, можна пояснити збільшенням міцності гелю за рахунок підвищення його в'язкості в результаті утворення більш поширеної просторової сітки (3D-net) молекул загущувача та підсилення зв'язку між ними при нейтралізації (когезію).

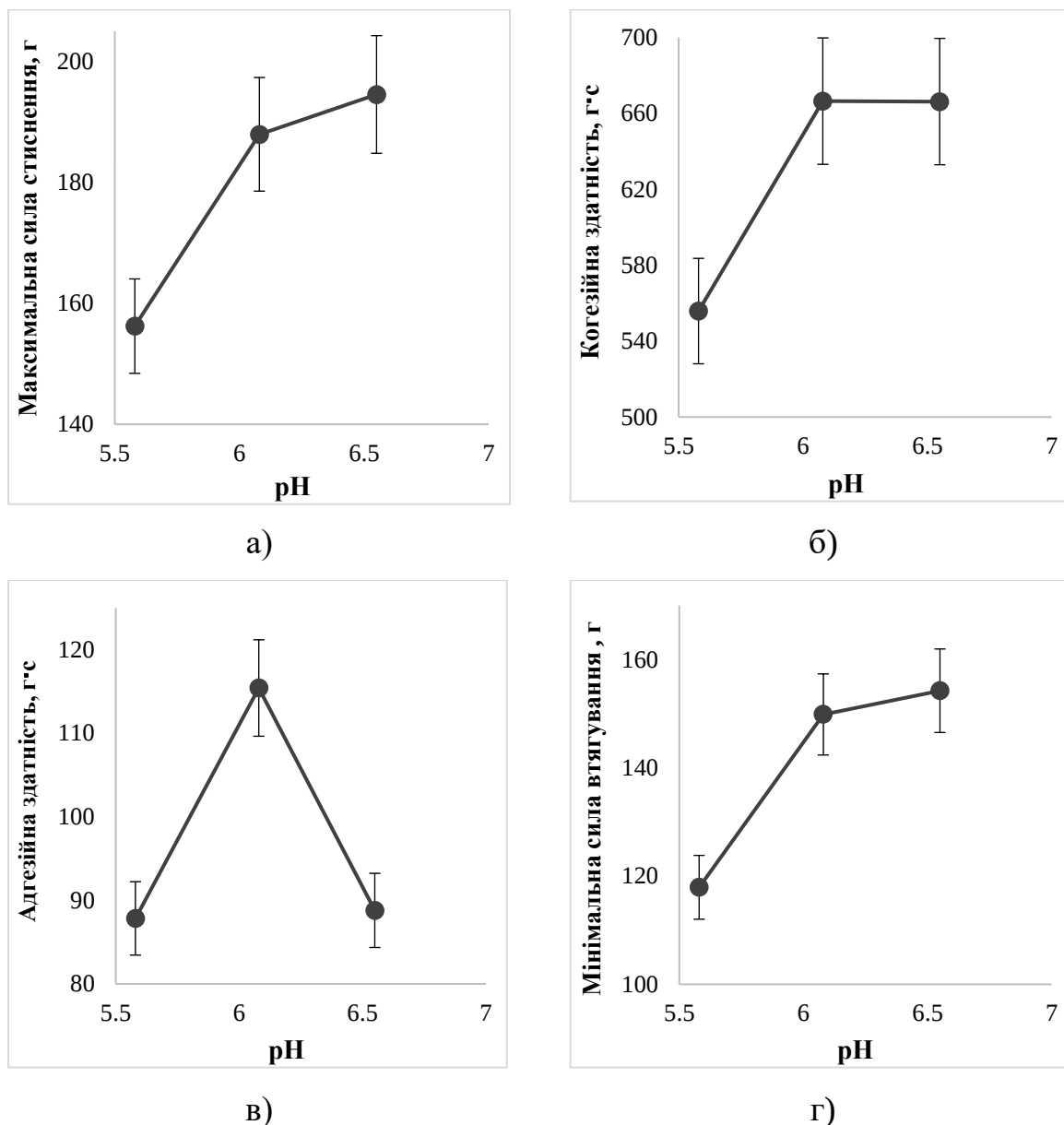


Рис. 3.16 Вплив рН на характеристики гелю при визначенні зворотної екструзії: а) на максимальну силу стиснення; б) на когезійну здатність; в) на адгезійну здатність; г) на мінімальну силу втягування

Когезійна здатність забезпечує однорідність розподілу гелю на слизовій оболонці ротової порожнини та, одночасно, запобігає його швидкому розмиванню слиною, зберігаючи структуру гелю протягом більш тривалого часу. Кращі результати за когезійною здатністю мали зразки гелю з рН 6,0 і 6,6 (рис. 3.16б). За результатами рис. 3.16в найкращу адгезійну здатність мав гель з рН 6,0. Зразок з рН 5,5 мав більш рідку, плинну консистенцію, а з рН 6,6, навпаки, більш в'язку, що також доведено реологічними дослідженнями, і

це, своєю чергою, негативно позначилось на площі контакту гелю з поверхнею та призвело до зменшення його адгезійної здатності. При підйомі зонда над поверхнею гелю, зразок розтягується з утворенням нитки, яка відривається від диска на зазначеній відстані, у результаті вимірюється мінімальна сила втягування гелю. Згідно з даними рис. 3.16а і 3.16г, ріст рН призвів до збільшення міцності (в'язкості) гелю та, відповідно, до збільшення мінімальної сили, необхідної для відриву гелю від контактуючої поверхні, що також характеризує адгезійну здатність гелю.

Результати аналізу сили зворотної екструзії зразків гелю у порівнянні з препаратом «Дентінокс-гель Н» представлено на рис. 3.17.

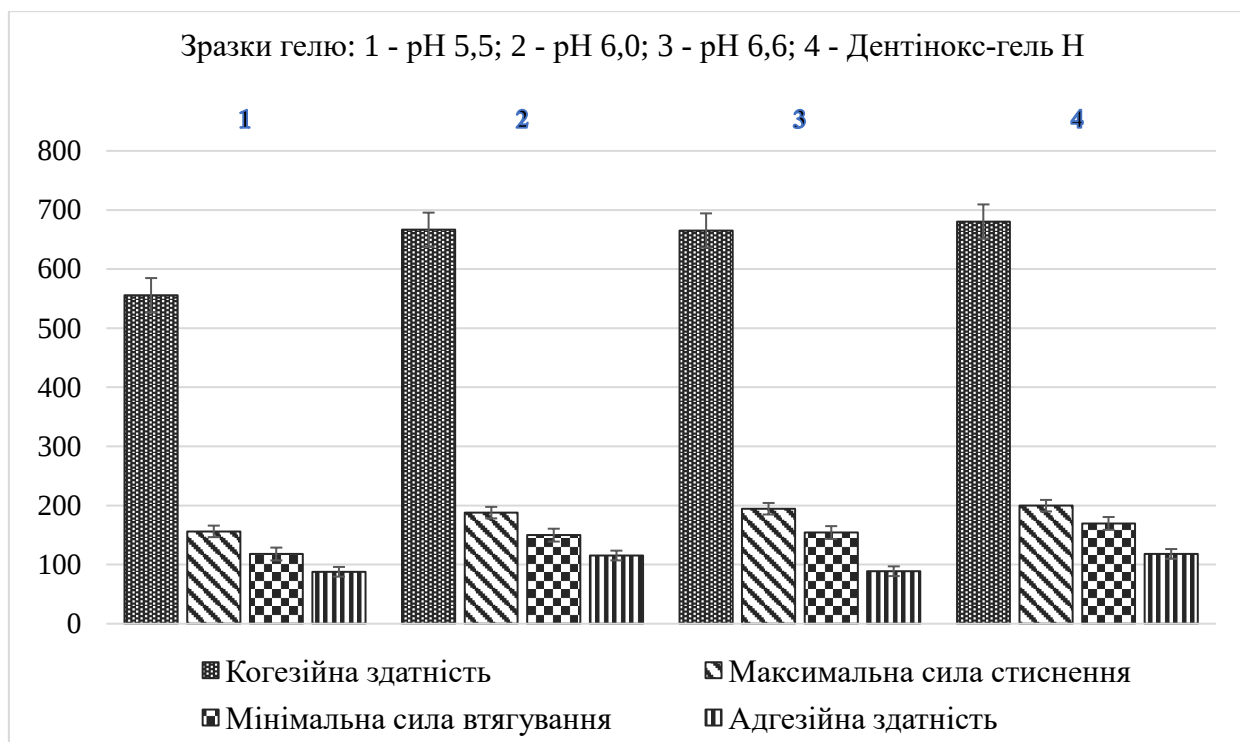


Рис. 3.17 Порівняння параметрів тесту зворотної екструзії зразків гелю з препаратом «Дентінокс-гель Н» (n = 3)

Узагальнюючи результати вимірювання зворотної екструзії (рис. 3.17), усі зразки досліджуваного гелю характеризуються подібністю до препарату-порівняння. За всіма вивченими показниками, особливо за адгезійною здатністю, зразок з рН 6,0 мав найближчі значення до «Дентінокс-гель Н».

Ще одна важлива властивість дентальних гелів місцевої дії відносно їх нанесення на слизову оболонку ротової порожнини – це гарна намазуваність.

Вимірювання цього параметру також проводилося за допомогою Texture Analyzer, оснащеного спеціальними зондами конічної форми. При проникненні конусоподібного зонда у досліджуваний зразок, прилад імітує дію пальця людини, що торкається поверхні [374]. Результати тесту на намазуваність із врахуванням залежності цих параметрів від рН гелю, наведені на рис. 3.18.

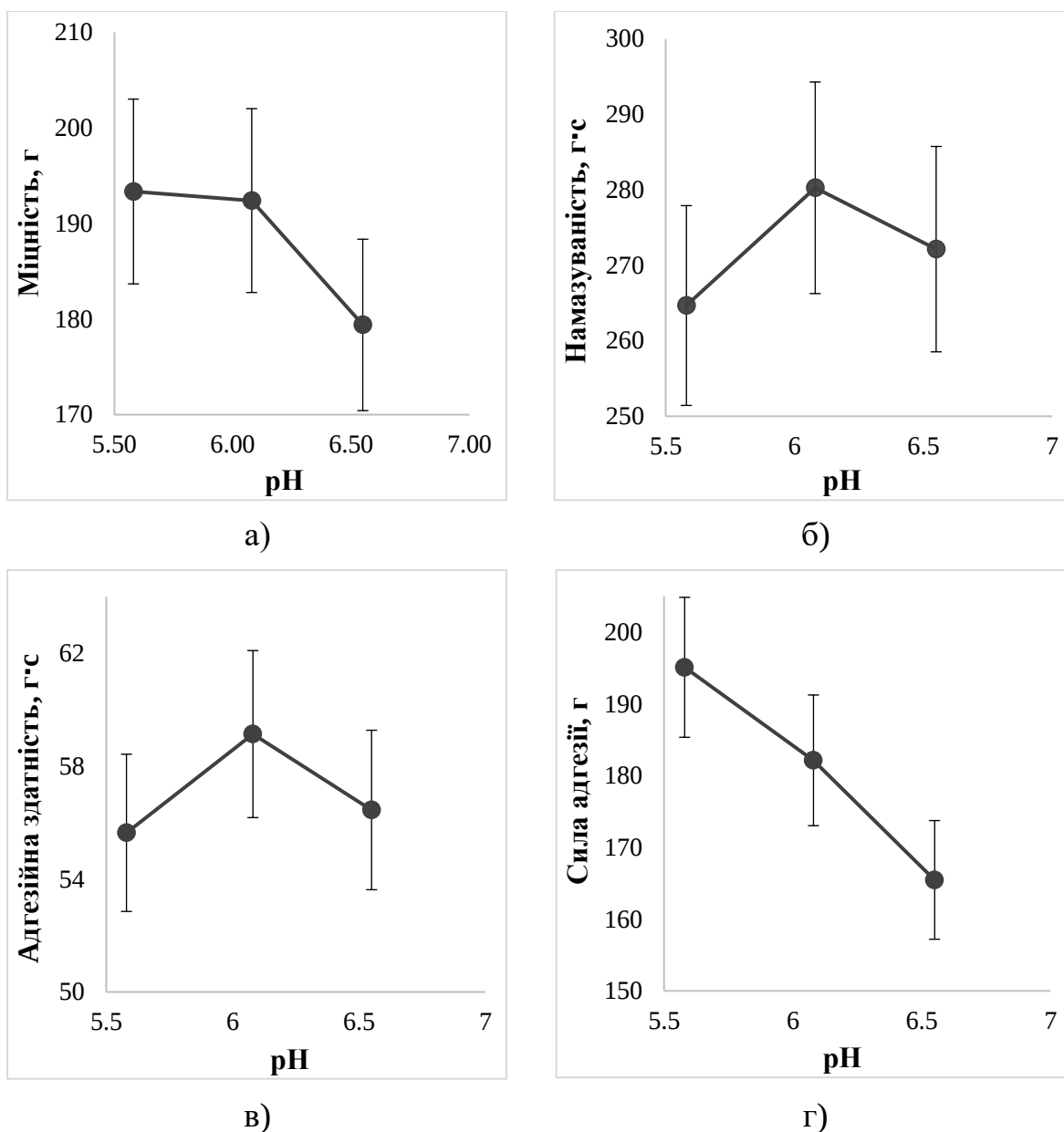


Рис. 3.18 Вплив рН на характеристики гелю при визначенні намазуваності: а) на міцність; б) на намазуваність; в) на адгезійну здатність; г) на силу адгезії

Відповідно до даних, представлених на рис. 3.18, чим більш рідка консистенція зразка, тим легше його деформувати, тому вимірювана міцність,

намазуваність та адгезійна здатність змінювалися в рамках обмеженого діапазону рН. Згідно з результатами, менш в'язкий гель буде більш плинним (рідким) і не буде зберігати свою структуру через руйнування когезійних зв'язків у системі, і, навпаки, при намазуванні більш в'язкого зразка треба прикласти більше сили, щоб одержати на поверхні однорідний шар препарату. Результати рис. 3.18г свідчать, що із ростом рН значення сили адгезії зменшується – тобто взаємодія між молекулами всередині гелю знижується (низька адгезійна здатність), а сила відштовхування від поверхні зонда підвищується. Найнижча сила адгезії характерна для зразка з рН 6,6 ($p < 0,05$).

Результати аналізу намазуваності зразків гелю у порівнянні з препаратом «Дентінокс-гель Н» наведено на рис. 3.19.

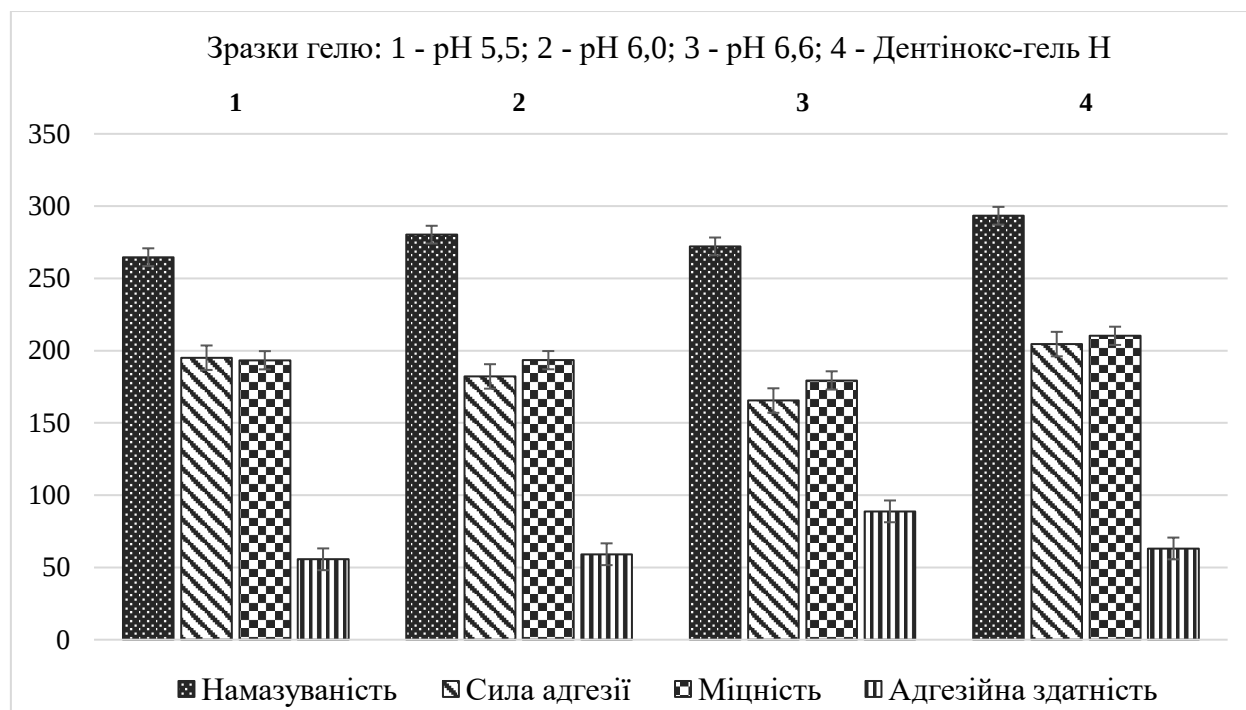


Рис. 3.19 Аналіз намазуваності зразків гелю у порівнянні з препаратом «Дентінокс-гель Н» ($n = 3$)

Як показано на рис. 3.19, «Дентінокс-гель Н» мав найвищу міцність, намазуваність, адгезійну здатність та силу адгезії ($p < 0,05$) порівняно з випробовуваними карбомерними гелями. За показниками «намазуваність» та «адгезійна здатність», зразок гелю з рН 6,0 характеризувався найбільшою подібністю до препарату порівняння.

Крім того, нами було проведено дослідження впливу рН на вивільнення АФІ з гелю. Біодоступність розробленого м'якого ЛЗ встановлено *in vitro* за результатами динаміки вивільнення холіну саліцилату та лідокаїну гідрохлориду із зразків гелю з різним рН методом діалізу крізь напівпроникну мембрану [292, 512]. Для кількісного визначення холіну саліцилату та лідокаїну гідрохлориду була використана методика ВЕРХ, наведена у розд. 2. В якості контрольних зразків (Контроль) використовували водні розчини досліджуваних АФІ у концентраціях, що відповідають їх вмісту в препараті. Зразки діалізату відбирали через 0,5, 1, 2, 3, 4 та 6 год після початку експерименту. Отримані дані наведені у табл. 3.14 та на рис. 3.20 і 3.21.

Відповідно до даних, представлених у табл. 3.14 та на рис. 3.20 і 3.21, впродовж 6-годинного дослідження спостерігалось рівне збільшення кількості АФІ у діалізаті, що свідчить про пролонговане вивільнення холіну саліцилату та лідокаїну гідрохлориду зі зразків гелю. АФІ з контрольного розчину повністю вивільняються за 3 год, тобто пролонгація не обумовлена мембранно-сорбційним ефектом. Однак, згідно з результатами, немає статистично значущої різниці між зразками, тобто зміна рН практично не впливає на вивільнення АФІ з розробленого гелю на основі карбомеру.

3.2.5 Вибір консерванту у складі дентального гелю

Відомо, що гідрофільні основи забезпечують рівномірний розподіл гелю на слизовій оболонці ротової порожнини та сприяють ефективному прояву терапевтичної дії АФІ, однак, водночас, вони схильні до мікробного забруднення [423]. Крім того, ЛЗ, що містять у своєму складі АФІ природного походження, також є сприятливим середовищем для розмноження мікроорганізмів [3].

Установлено, що свіжоприготовлений дентальний гель, що розробляється, задовольняє вимогам ДФУ за мікробіологічною чистотою [33].

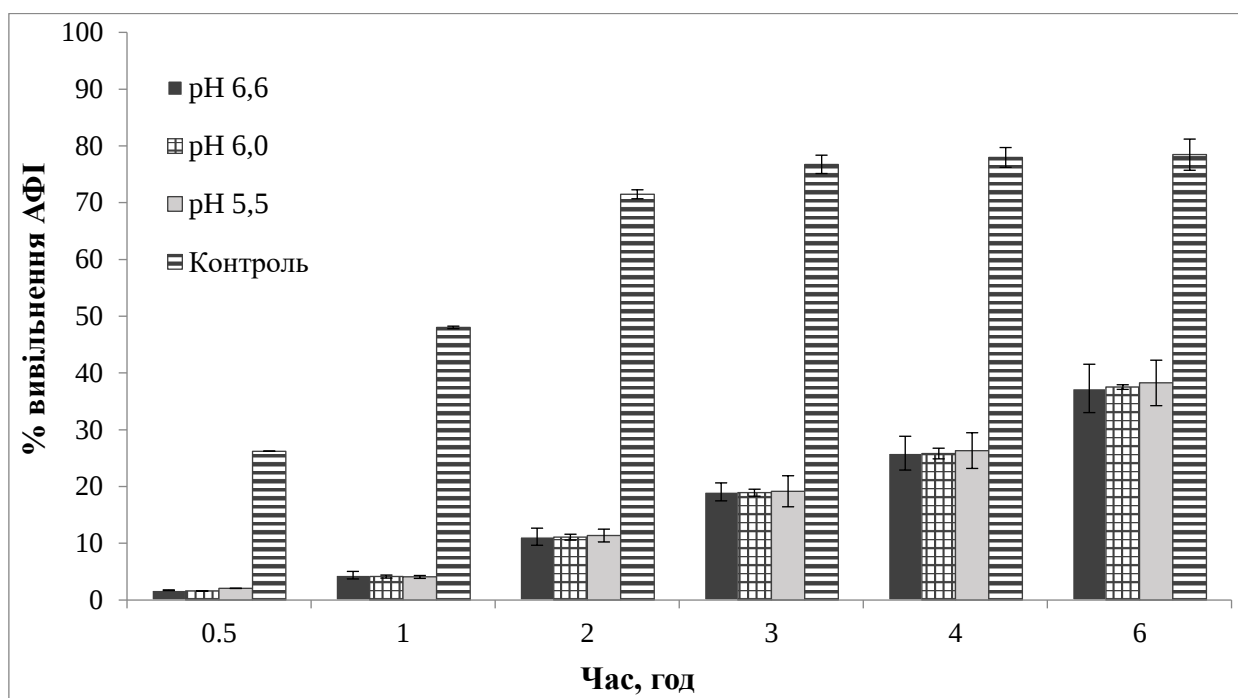


Рис. 3.20 Кінетика вивільнення холіну саліцилату зі зразків гелю у порівнянні з контрольним розчином ($n = 3$)

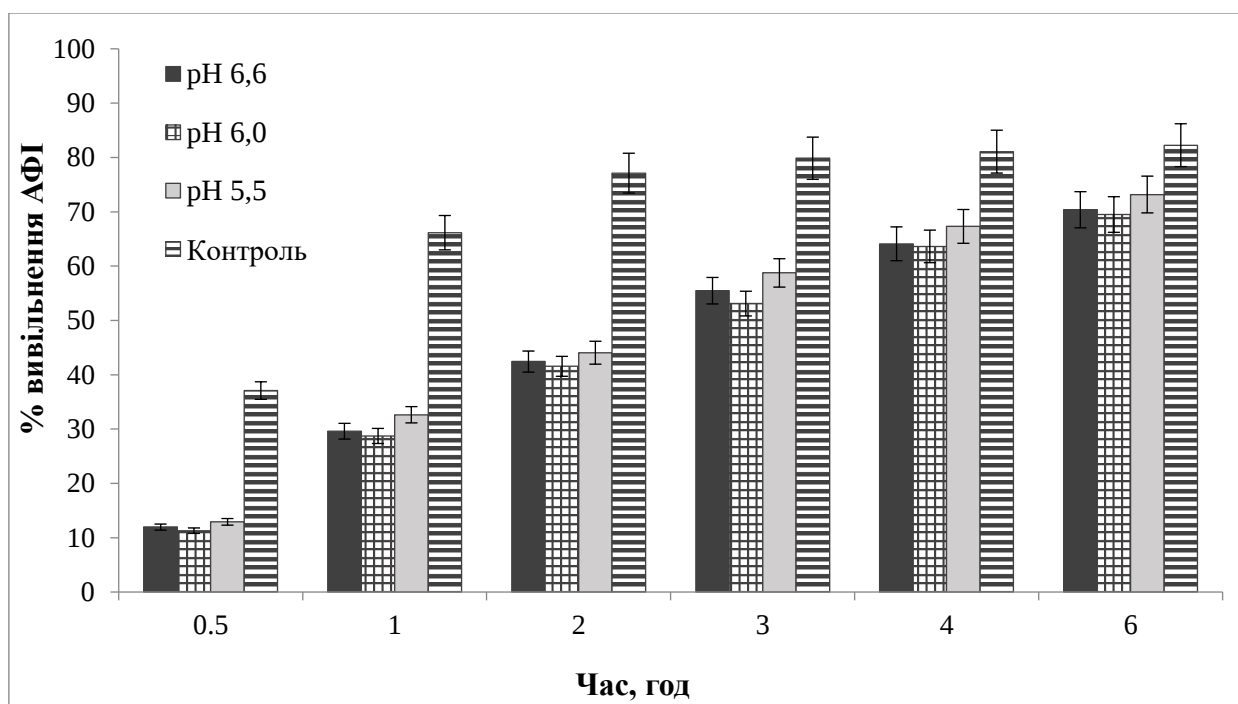


Рис. 3.21 Кінетика вивільнення лідокаїну гідрохлориду зі зразків гелю у порівнянні з контрольним розчином ($n = 3$)

Таблиця 3.14

Кінетика вивільнення АФІ залежно від часу у порівнянні з контрольним розчином (n = 3)

Зразки гелю	АФІ	Кількість АФІ, що вивільняється, мг/см ²					
		Час відбору зразків, год					
		0,5	1	2	3	4	6
рН 5,5	Холіну саліцилат	1,350 ± 0,165	2,680 ± 0,730	7,491 ± 1,762	12,637 ± 2,025	17,350 ± 2,581	25,201 ± 2,780
	Лідокаїну гідрохлорид	0,233 ± 0,011	0,587 ± 0,027	0,793 ± 0,038	1,058 ± 0,047	1,212 ± 0,056	1,317 ± 0,061
рН 6,0	Холіну саліцилат	1,055 ± 0,172	2,680 ± 0,331	7,215 ± 0,398	12,338 ± 0,606	16,884 ± 0,263	24,440 ± 0,360
	Лідокаїну гідрохлорид	0,203 ± 0,009	0,517 ± 0,025	0,748 ± 0,033	0,956 ± 0,041	1,145 ± 0,054	1,251 ± 0,059
рН 6,6	Холіну саліцилат	1,105 ± 0,035	2,822 ± 0,429	7,194 ± 0,972	12,261 ± 1,019	16,663 ± 1,915	24,015 ± 2,744
	Лідокаїну гідрохлорид	0,215 ± 0,010	0,533 ± 0,026	0,764 ± 0,035	0,998 ± 0,044	1,154 ± 0,056	1,267 ± 0,060
Контроль	Холіну саліцилат	17,262 ± 0,141	31,630 ± 0,510	47,076 ± 1,044	50,545 ± 1,123	51,342 ± 1,811	51,671 ± 2,012
	Лідокаїну гідрохлорид	0,668 ± 0,029	1,191 ± 0,057	1,388 ± 0,066	1,437 ± 0,070	1,459 ± 0,071	1,481 ± 0,071

Примітка. Кількість випробувань n = 3 для кожної композиції, p < 0,05.

Але при контамінації зразка тест-мікроорганізмами спостерігався їх інтенсивний ріст, що потребує уведення до складу гелю «Холідент» антимікробних консервантів. Ці ексципієнти подовжують термін зберігання фармацевтичної продукції, підвищують її стійкість до псування після відкриття пакування, особливо у випадку використання багатодозових контейнерів, та, відповідно, попереджають інфікування пацієнта [122, 141].

Як консерванти, що практично не токсичні, є нешкідливими для людини навіть у великій кількості та дозволені для консервування харчових продуктів і фармацевтичної продукції, були обрані: кислота бензойна, натрію бензоат, кислота сорбінова, калію сорбат, метиловий ефір параоксибензойної кислоти (ніпагін), пропіловий ефір параоксибензойної кислоти (ніпазол) [86, 122, 141].

Уведення обраних консервантів у концентраціях 0,1 % та 0,2 % до складу гелю «Холідент» проводили з урахуванням їх розчинності: кислоту бензойну, сорбінову і ніпагін : ніпазол розчиняли у спиртовій настійці «Фітодент», калію сорбат і натрію бензоат – у воді очищеній. При цьому ніпагін і ніпазол використовували у співвідношенні 3:1 для розширення антимікробної дії як на бактерії, так і на гриби [86, 378].

Випробування ефективності консервантів, що ґрунтувалось на дослідженні їх антимікробної активності, проводили за методикою ДФУ 2.3, п. 5.1.3 [29], опис якої наведено у розд. 2.

У табл. 3.15 наведені результати вивчення ефективності обраних антимікробних консервантів у складі гелю «Холідент».

Аналізуючи отримані дані табл. 3.15 зразків гелю «Холідент» із комбінацією консервантів ніпагін : ніпазол (3:1) у концентраціях 0,1 % та 0,2 %, через 14 діб культивування lg зменшення кількості клітин бактерій був більше 3. Клітини *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli* не виявлялися при обох концентраціях, а для *Pseudomonas aeruginosa* lg зменшення кількості клітин дорівнював 4,05 та 4,18, відповідно при 0,1 % та 0,2 % концентрації. Для грибів даний показник становив більше 1 та дорівнював 3,22 при концентрації 0,1 % для клітин *Candida albicans*, а при концентрації 0,2 % мікроорганізми не виявлялись, як і для обох концентрацій у дослідях із

Aspergillus brasiliensis. На 28 добу інкубації клітини тест-мікроорганізмів не реєструвались.

Результати досліджень зразків гелю «Холідент» із консервантами натрію бензоатом та калію бензоатом показали, що на 14 добу зберігання інокульованих зразків lg зменшення кількості клітин бактерій був більше 3 та суттєво не збільшувався при підвищенні концентрації консервантів. Так, для *Staphylococcus aureus* цей показник дорівнював 3,52 і 3,65 (для натрію бензоату 0,1 % та 0,2 %, відповідно) та 3,28 і 3,37 (для калію сорбату 0,1 % та 0,2 %, відповідно); для *Pseudomonas aeruginosa* – 3,86 та 3,94 (для натрію бензоату 0,1 % та 0,2 %, відповідно) та 3,42 і 3,48 (для калію сорбату 0,1 % та 0,2 %, відповідно); для *Escherichia coli* не було виявлено життєздатних клітин у зразках із натрію бензоатом, а для калію сорбату lg зменшення кількості клітин дорівнював 3,59 (калію сорбату 0,1 %) та 3,62 (калію сорбату 0,2 %). Для грибів *Candida albicans* lg зменшення кількості клітин дорівнював 3,08 та 3,14 у зразках із натрію бензоатом в концентраціях 0,1 % та 0,2 %, відповідно, і 2,95 та 3,00 у зразках із калію сорбатом 0,1 % та 0,2 %, відповідно. На 28 добу зберігання інокульованих зразків гелів тест-мікроорганізми не реєструвалися.

Подібна тенденція спостерігалась і для зразків гелю «Холідент» із консервантами кислотою бензойною та сорбіною – lg зменшення кількості клітин бактерій був більше 3, грибів – більше 1. На 14 добу інокуляції даний показник для *Staphylococcus aureus* становив 3,56 та 3,49 для зразків з кислотами у концентрації 0,1 %, а при концентрації 0,2 % – клітини даного виду не виявлялися. Відносно *Pseudomonas aeruginosa* – 3,86 і 4,06 (кислота бензойна 0,1 % та 0,2 %, відповідно) та 3,45 і 3,88 (кислота сорбінова 0,1 % та 0,2 %, відповідно). *Escherichia coli* не виявлялася у зразках із кислотою бензойною, для кислоти сорбінової у концентрації 0,1 % цей показник дорівнював 3,61, а при 0,2 % – мікроорганізми не реєструвалися. Для грибів *Candida albicans* – 3,11 (кислота бензойна 0,1 %) і клітини не виявлялися (кислота бензойна 0,2 %) та 3,00 і 3,56 (кислота сорбінова 0,1 % та 0,2 %, відповідно), а для *Aspergillus brasiliensis* – 2,09 (кислота бензойна 0,1 %) і

клітини не виявлялися (кислота бензойна 0,2 %) та 1,89 і 1,95 (кислота сорбінова 0,1 % та 0,2 %, відповідно). На 28 добу експерименту клітини тест-мікроорганізмів не реєструвалися.

Таблиця 3.15

Результати ефективності антимікробних консервантів у гелі «Холідент»

Тест-мікроорганізми	Концентрація консерванту, %	lg кількості життєздатних мікроорганізмів безпосередньо після інокуляції, lg КУО/мл	lg зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів, lg КУО/мл (вимоги ДФУ 2.3 / отримані результати)	
			14 діб	28 діб
1	2	3	4	5
Ніпагін : ніпазол (3:1)				
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,38	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,36	3/НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,54	3/4,05	НЗ/НВ
	0,2	5,58	3/4,18	НЗ/НВ
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	0,1	5,58	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,60	3/НВ	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,56	1/3,22	НЗ/НВ
	0,2	5,62	1/НВ	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,56	1/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,60	1/НВ	НЗ/НВ
Натрію бензоат				
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,18	3/3,52	НЗ/НВ
	0,2	5,30	3/3,65	НЗ/НВ

Продовження табл. 3.15

1	2	3	4	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,54	3/3,86	H3/HB
	0,2	5,59	3/3,94	H3/HB
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	0,1	5,58	3/HB	H3/HB
	0,2	5,54	3/HB	H3/HB
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,61	1/3,08	H3/HB
	0,2	5,60	1/3,14	H3/HB
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,65	1/2,00	H3/HB
	0,2	5,65	1/2,05	H3/HB
Калію сорбат				
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,30	3/3,28	H3/HB
	0,2	5,32	3/3,37	H3/HB
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,57	3/3,42	H3/HB
	0,2	5,59	3/3,48	H3/HB
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	0,1	5,54	3/3,59	H3/HB
	0,2	5,52	3/3,62	H3/HB
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,62	1/2,95	H3/HB
	0,2	5,60	1/3,0	H3/HB
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,60	1/1,83	H3/HB
	0,2	5,65	1/1,91	H3/HB
Кислота бензойна				
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,26	3/3,56	H3/HB
	0,2	5,38	3/HB	H3/HB

Продовження табл. 3.15

1	2	3	4	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,56	3/3,86	НЗ/НВ
	0,2	5,54	3/4,06	НЗ/НВ
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	0,1	5,60	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,57	3/НВ	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,60	1/3,11	НЗ/НВ
	0,2	5,59	1/НВ	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,57	1/2,09	НЗ/НВ
	0,2	5,67	1/НВ	НЗ/НВ
Кислота сорбінова				
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,34	3/3,49	НЗ/НВ
	0,2	5,32	3/НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,58	3/3,45	НЗ/НВ
	0,2	5,58	3/3,88	НЗ/НВ
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	0,1	5,56	3/3,61	НЗ/НВ
	0,2	5,54	3/НВ	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,59	1/3,0	НЗ/НВ
	0,2	5,56	1/3,56	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,59	1/1,89	НЗ/НВ
	0,2	5,64	1/1,95	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

Отже, результати з визначення ефективності антимікробних консервантів у складі стоматологічного гелю «Холідент» показали відповідність критеріям ДФУ для всіх зразків; найвищою антимікробною активністю по відношенню до всіх тест-мікроорганізмів володіла комбінація ніпагін : ніпазол у концентрації 0,2 %.

На підставі комплексу проведених досліджень був обґрунтований склад дентального гелю під умовною назвою «Холідент» (мас. %) [84, 85]:

Настойка «Фітодент»	– 15,00
Холіну саліцилат 80 %	– 8,00
Лідокаїну гідрохлорид	– 1,50
Карбомер гомополімер (Polacril® 40P)	– 1,50
Натрію гідроксид (розчин 10 %)	– до рН 5,5-6,5
Співполімер метилвінілового ефіру / малеїнової кислоти (OraRez® W-100L16)	– 1,50
Ніпагін	– 0,15
Ніпазол	– 0,05
Вода очищена	– решта

3.2.6 Вивчення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів у настойці «Фітодент» та дентальному гелі «Холідент»

Згідно з даними наукової літератури, сучасна медицина з успіхом використовує мікро- та макроелементи для попередження, лікування та профілактики стоматологічних захворювань. В одних випадках це здійснюється шляхом додавання елементів у воду і раціон харчування, в інших – уведенням в організм препаратів як загальної, так і місцевої дії, що містять мікро- та макроелементи [24, 420].

Як відомо, у всіх тканинах рослин в клітинному соці містяться мінеральні речовини. Якщо після спалювання рослинної сировини у золі залишаються соті частини відсотка мінеральних речовин, їх називають

макроелементами. До них належать фосфор, калій, натрій, кальцій, магній, кремній, хлор, сірка. Мінеральні речовини, що залишаються після спалювання у тисячних частинах відсотка, називають мікроелементами. До них належать залізо, марганець, кобальт, мідь, цинк, бор, хром, йод, молібден, миш'як та ін.

Враховуючи це, було вирішено провести дослідження з вивчення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів препарату «Фітодент», а також гелю, що розробляється з даною настойкою [71].

У табл. 3.16 наведено результати вивчення якісного складу та кількісного вмісту досліджуваних зразків.

Таблиця 3.16

Якісний склад та кількісний вміст макро- та мікроелементів у настойці «Фітодент» і дентальному гелі, що розробляється

Назва елемента	Вміст, мг/100 г	
	настойка «Фітодент»	дентальний гель
1	2	3
Залізо (Fe)	0,42	0,07
Кремній (Si)	14,7	2,6
Фосфор (P)	4,0	1,5
Алюміній (Al)	2,5	0,8
Марганець (Mn)	0,2	0,12
Магній (Mg)	11,8	10
Свинець (Pb)	<0,03	<0,03
Нікель (Ni)	<0,03	<0,03
Молібден (Mo)	<0,03	<0,03
Кальцій (Ca)	23	14,7
Мідь (Cu)	0,084	0,07
Цинк (Zn)	0,50	0,26
Натрій (Na)	12,6	10

Продовження табл. 3.16

1	2	3
Калій (K)	115	100
Стронцій (Sr)	0,063	0,016

Примітка. Co<0,03; Cd<0,01; As<0,01; Hg<0,01

Як видно з даних табл. 3.16, у результаті проведеного дослідження зразків виявлено наявність 19 елементів, необхідних та важливих для нормального перебігу процесів у ротовій порожнині, що, у свою чергу, сприятиме захисту тканин пародонта, слизових оболонок та зубів при різних патологічних процесах [167, 475, 533]. Доведено, що якісний склад та кількісний вміст макро- та мікроелементів у препараті «Фітодент» та дентальному гелі з настойкою, що розробляється, збігається. Зниження кількості елементів у гелі можна пояснити меншим вмістом настойки у ЛЗ (15%). Згідно з отриманими результатами, у найбільшій кількості у настойці та гелі містяться: калій – 115 мг/100 г і 100 мг/100 г, кальцій – 23 мг/100 г і 14,7 мг/100 г, натрій – 12,6 мг/100 г і 10 мг/100 г, магній – 11,8 мг/100 г і 10 мг/100 г, відповідно. Результати елементного аналізу показали, що вміст важких металів знаходиться в межах гранично допустимих концентрацій, що відповідають вимогам до сировини та харчових продуктів [4, 5].

3.3 Обґрунтування технології виробництва дентального гелю «Холідент»

Істотний вплив на якість, терапевтичну ефективність та споживчі характеристики ЛЗ має технологія його виробництва. Технологічний процес повинен складатись із взаємопов'язаних стадій, на кожній з яких контролюють послідовність введення інгредієнтів, умови приготування та обладнання, що використовується [112].

З метою одержання якісної ГП враховувались наступні особливості приготування дентального гелю «Холідент» [78]:

- Зважаючи на добру розчинність лідокаїну гідрохлориду, холіну саліцилату, ніпагіну та ніпазолу в спирті етиловому, їх було попередньо розчинено у настійці «Фітодент».

- Відомо, що при виробництві гелю розчин АФІ можна додавати до дисперсії полімеру перед або після його нейтралізації. Однак, у випадку нейтралізації карбомеру в присутності розчину АФІ через взаємодію флавоноїдів настійки «Фітодент» з лужним агентом спостерігалася незначна зміна кольору гелю. З огляду на цей факт, для запобігання ймовірного переводу БАР у інші форми розчин АФІ було вирішено додавати до вже нейтралізованого гелю карбомеру.

З урахуванням вищенаведених технологічних аспектів було розроблено технологічну схему виробництва дентального гелю «Холідент» (рис. 3.22), що включає наступні стадії:

Стадія 1.	У мірнику відміряють необхідну кількість води
Підготовка	очищеної. На електронних вагах відважують діючі
сировини	та допоміжні речовини: настійку «Фітодент», холіну саліцилат 80 %, лідокаїну гідрохлорид, карбомер Polacril® 40P, 10 % розчин натрію гідроксиду, OraRez® W-100L16, ніпагін, ніпазол.
Стадія 2.	У реакторі 1 при кімнатній температурі та
Приготування	постійному перемішуванні впродовж однієї години
гелевої основи	диспергують карбомер Polacril® 40P. Після визначеного часу отриману дисперсію карбомера нейтралізують 10 % розчином натрію гідроксиду. До одержаної основи при перемішуванні додають OraRez® W-100L16 та, за необхідністю, доводять до необхідного значення рН. Перемішування проводять під вакуумом для запобігання утворення бульбашок повітря.

- Стадія 3.**
Приготування розчину АФІ з консервантами
- У реакторі 2 при постійному перемішуванні та кімнатній температурі розчиняють лідокаїну гідрохлорид, холіну саліцилат, ніпагін та ніпазол у настійці «Фітодент», контролюючи повноту розчинення. Одержаний розчин фільтрують, перевіряють на відсутність механічних включень.
- Стадія 4.**
Одержання гелю
- У реакторі 1 при кімнатній температурі змішують гелеву основу і розчин АФІ з консервантами. Перемішування проводять під вакуумом. Контролюють однорідність та рН отриманого гелю.
- Стадія 5.**
Підготовка туб та укупорювальних матеріалів
- Туби алюмінієві та бушони перевіряють на наявність браку: пошкоджень, деформацій, відхилень у розмірах, неякісного маркування та ін. Туби продувають чистим повітрям від пилу та разом з бушонами передають на стадію фасування.
- Стадія 6.**
Фасування гелю у туби та укупорювання
- Кожну тубу, що розташована у гнізді поршневого тубонаповнювального апарату відкритим догори розтрубом, заповнюють наважкою гелю у кількості 20,0 г. Краї туби зафальцовують та наносять штамп (серію). Перевіряють однорідність маси, відповідність маркування та герметичність туб.
- Стадія 7.**
Пакування туб у пачки та коробки
- На автоматичній лінії здійснюють пакування заповнених туб разом з інструкціями для медичного застосування у картонні пачки, а далі у картонні коробки. Контролюють відповідність маркування, комплектність та кількість пачок у коробці.

Одержану ГП відправляють на карантинний склад, де вона знаходиться до моменту отримання позитивного висновку відділу контролю якості фармацевтичного підприємства на відповідність усіх показників якості гелю вимогам НД. Після чого її передають на склад ГП.

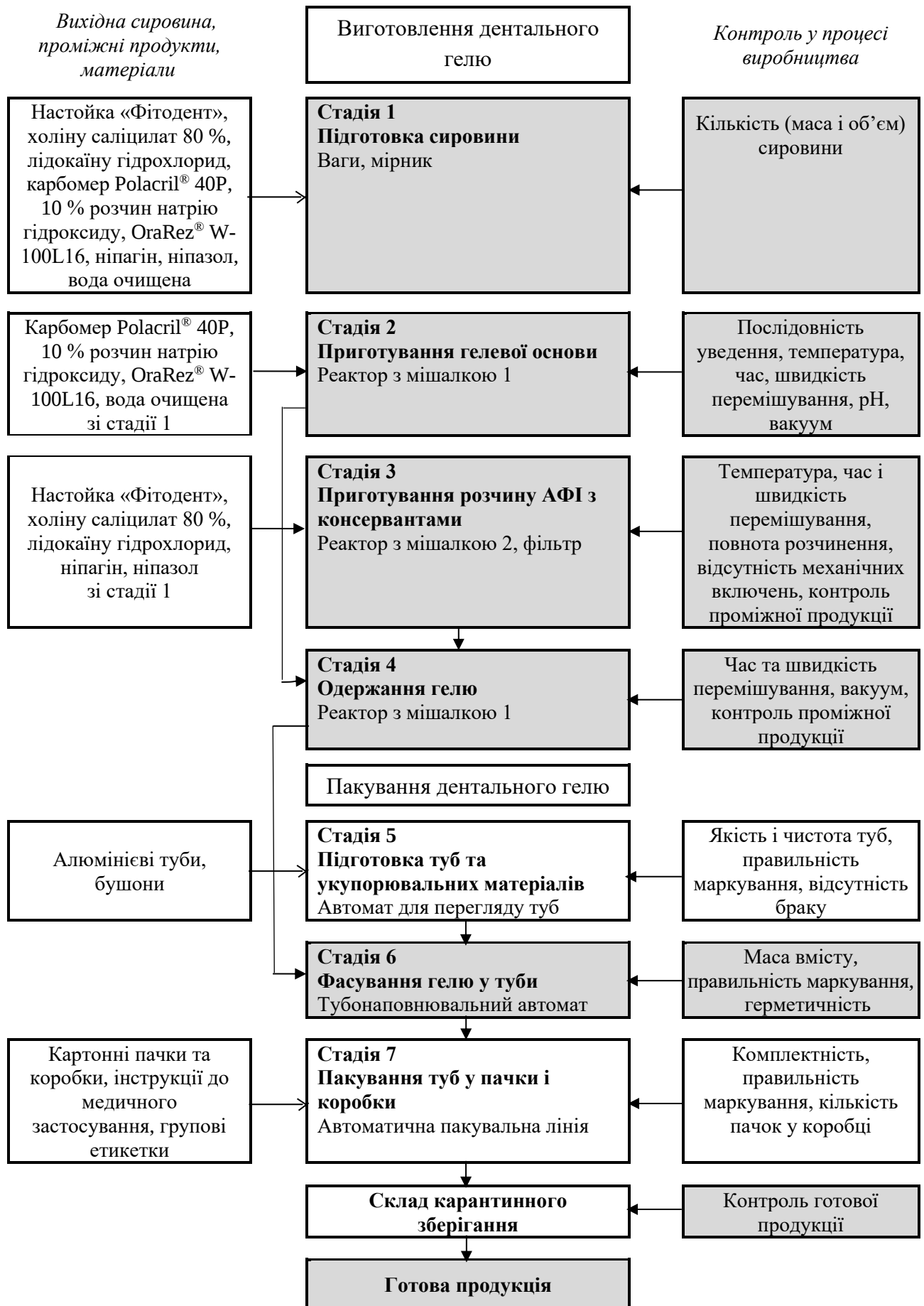


Рис. 3.22 Технологічна схема виробництва дентального гелю «Холідент»

Визначено критичні стадії та параметри технологічного процесу виробництва дентального гелю «Холідент», які представлені у табл. 3.17.

Таблиця 3.17

Критичні параметри технологічного процесу виробництва дентального гелю «Холідент»

Параметр	Критерій
1	2
<i>Стадія 1. Підготовка сировини</i>	
Маса сировини (точність зважування)	Відповідно до розробленої рецептури
<i>Стадія 2. Приготування гелевої основи</i>	
Послідовність уведення інгредієнтів	Вода очищена, карбомер Polacril® 40P, 10 % розчин натрію гідроксиду, OraRez® W-100L16 та додатково, за необхідності, 10 % розчин натрію гідроксиду
Температура	$(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$
Час	(60 ± 1) хв. на одержання дисперсії карбомера, (10 ± 1) хв. на нейтралізацію, (10 ± 1) хв. на уведення мукоадгезивного агенту та додаткову нейтралізацію
Швидкість перемішування	20-30 об/хв
pH	5,5-6,5
Наявність вакууму	0,8 бар
<i>Стадія 3. Приготування розчину АФІ з консервантами</i>	
Температура	$(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$
Час перемішування	(15 ± 5) хв.
Швидкість перемішування	40-50 об/хв
Повнота розчинення	розчин має бути прозорим

Продовження табл. 3.17

1	2
Відсутність механічних включень	розчин має бути без наявних видимих механічних частинок
Контроль проміжної продукції	згідно з вимогами специфікації
<i>Стадія 4. Одержання гелю</i>	
Час перемішування	(20 ± 5) хв.
Швидкість перемішування	20-30 об/хв
Наявність вакууму	0,8 бар
Контроль проміжної продукції	згідно з вимогами специфікації
<i>Стадія 6. Фасування гелю у туби</i>	
Маса вмісту туби	20,0 г (± 5 %)
Правильність маркування	відповідність та чітке нанесення тексту (у т.ч. номеру серії та терміну придатності)
Герметичність	100 %
Контроль якості гелю в тубах	згідно з вимогами специфікації
Контроль умов зберігання	зберігати за температури не вище 25 °С

Встановлені значення критичних параметрів технологічного процесу виробництва дентального гелю "Холідент" та умови їх проведення (табл. 3.17) дозволять гарантовано та якісно отримувати напівпродукти та готову продукцію.

Висновки до розділу 3

1. Проаналізовано асортимент препаратів для місцевого застосування у стоматології за ЛФ та складом. Установлено, що лідерські позиції займають дентальні гелі (22,7%), розчини та спреї (по 19,7%), які переважно містять у своєму складі АФІ синтетичного походження. Порівняльний аналіз стоматологічних ЛФ для місцевого застосування встановив істотну перевагу гелів за їх споживчими характеристиками,

високою біодоступністю через локалізацію дії, високу адгезійну здатність та пролонговане знаходження на поверхні тканин ротової порожнини.

2. Проаналізовано склад фірм-виробників, узагальнено структуру АФІ та показання до застосування для стоматологічних ЛЗ у формі гелю. Відзначено високу ступінь імпортозалежності ринку (73,3 %). Так дентальні гелі вітчизняного виробництва нараховують лише 4 препарати, що мають ідентичний склад до гелів іноземного виробництва. Крім того, лише один гель українського виробництва рекомендований для лікування патологій або травм слизової оболонки, спричинених користуванням зубного протезу. На підставі вищевикладеного встановлено, що актуальним напрямом фармацевтичної технології на сьогодні є розроблення нових якісних, конкурентоспроможних і доступних вітчизняних ЛЗ у формі дентальних гелів.
3. Отримані експериментальні результати протимікробної дії зразків досліджуваної м'якої ЛФ свідчать про наявність специфічної антибактеріальної і фунгіцидної активності гелю. Поєднання настойки «Фітодент» та холіну саліцилату, у концентрації 15,0 % і 8,0 % відповідно, призвело до потенціювання антимікробної дії дентального гелю. На підставі результатів дослідження анагетичної активності гелю обрана раціональна концентрація лідокаїну гідрохлориду – 1,5 %.
4. Як раціональний гелеутворювач у складі дентального ЛЗ був обраний карбомер Polacril® 40P, який дозволений для застосування у стоматології та має здатність утворювати прозорі в'язкі водно-спиртові гелі. Враховуючи результати структурно-механічних досліджень гелів без та з використанням розчину штучної слини, оптимальною концентрацією Polacril® 40P є 1,5 %. У разі використання саме цієї кількості карбомеру спостерігається стабільна реологічна поведінка та швидке повне відновлення об'ємної коагуляційної структури дентального гелю.
5. З метою подовження часу утримування дентального гелю на слизових оболонках ротової порожнини та підвищення його адгезивних

властивостей до складу розробленого ЛЗ було введено мукоадгезивний полімер. На підставі результатів мікробіологічних, реологічних, біофармацевтичних, адгезійних та осмотичних досліджень зразків гелю як мукозальний адгезив обрано OraRez® W-100L16 у концентрації 1,5 %.

6. За реологічними дослідженнями зразки гелю на основі карбомеру Polacril® 40P, нейтралізовані до різних значень рН, виявляли в'язкопружність, пластичну поведінку, незначну тиксотропію і високу термостійкість; їх структурна в'язкість збільшується із ростом рН. Текстурні властивості дентального гелю показали хорошу кореляцію з реопараметрами.
7. Дослідження реологічних, текстурних та біофармацевтичних властивостей зразків показало, що поведінка гелю у діапазоні рН 5,5–6,6 суттєво не вплинула на в'язкість та вивільнення АФІ з розробленого стоматологічного ЛЗ на основі карбомеру Polacril® 40P. Найближчі показники до референтного препарату мав гель з рН 6,0, що гарантуватиме тривалий час контакту препарату в місці введення і, відповідно, його високу біодоступність.
8. Проведені випробування ефективності антимікробних консервантів, уведених у експериментальні зразки дентального гелю «Холідент», показали високу антимікробну ефективність та відповідали вимогам ДФУ щодо препаратів для орального застосування. Як найбільш перспективний консервант було обрано комбінацію ніпагін : ніпазол (у співвідношенні 3:1), який у концентрації 0,2 % забезпечував вищі, ніж для інших консервантів показники антимікробної дії. Дані заходи дозволять гарантувати безпечність препаратів у процесі їх зберігання та застосування.
9. Розроблено раціональний склад дентального гелю «Холідент», що містить як АФІ комбінацію настойки «Фітодент», холіну саліцилату і лідокаїну гідрохлориду, як гелеву основу – поєднання гелеутворювача

Polacril® 40P з мукозальним адгезивом OraRez® W-100L16, як консерванти – ніпагін та ніпазол, розчинник – воду очищену.

10. Методом атомно-адсорбційної спектроскопії вивчено якісний склад та кількісний вміст макро- і мікроелементів у настійці «Фітодент» та розроблюваному дентальному гелі. Проведений аналіз свідчить про наявність у складі досліджуваних зразків комплексу з 19 макро- та мікроелементів, що надають позитивний вплив на тканини пародонта та тверді тканини зубів.
11. Обґрунтовано технологічні параметри виготовлення дентального гелю, на підставі яких розроблено технологію отримання і складено технологічну схему виробництва стоматологічного ЛЗ.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Стрілець О. П. Мікробіологічне обґрунтування вибору АФІ та їх концентрації у складі стоматологічного гелю. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 1 (48). С. 54–59. DOI: 10.24959/ubphj.17.99 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

2. Masliy Ju. S., Ruban O. A. Study of biopharmaceutical and adhesive characteristics of a dental gel. *Вісник фармації*. 2018. №1 (93). С. 28–32. DOI: 10.24959/nphj.18.2188 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

3. Maslii Yu. S., Hrudnytska O. O., Ruban O. A., Zaychenko G. V. Justification of local anesthetic and choice of its concentration in composition of dental gel. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 49–55. DOI: 10.32352/0367-

3057.3.19.06 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

4. Ruban O. A., Maslii Yu. S. Research on the choice of rational concentration of the gel forming agent in the composition of dental gel. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 2. С. 29–33. DOI: 10.5281/zenodo.3265076 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

5. Maslii Yu. S., Ruban O. A., Ievtushenko O. M. The marketing substantiation of the relevance of new domestic products development for topical application in dentistry. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т. 5, № 3. С. 13–22. DOI: 10.24959/sphhcj.19.164 (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

6. Maslii Yu. S., Ruban O. A., Kaliuzhnaia O. S., Khokhlenkova N. V. Testing of antimicrobial activity of preservatives for dental gels development. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 2. С. 17–23. DOI: 10.5281/zenodo.3885062 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

7. Maslii Y., Ruban O., Levachkova Y., Gureyeva S., Kolisnyk T. Choice of mucosal adhesive in the composition of a new dental gel. *Pharmakeftiki*. 2020. Vol. 32, Issue 1. P. 40–49. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

8. Maslii Y., Ruban O., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Materiienko A., Ivanauskas L., Mazurkeviciute A., Kopustinskiene D. M., Bernatoniene J. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and

Synthetic Active Components. *Molecules*. 2020. Vol. 25, Issue 21. P. 5018. DOI: 10.3390/molecules25215018 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

9. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Розробка технології стоматологічного гелю комбінованого складу : інформ. лист № 131-2019. Київ, 2019. 4 с.

10. Гель стоматологічний / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я у 2019 році. Вип. № 6. Реєстр. № 289/6/19. Київ, 2020. С. 249–250.

11. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Зайченко Г. В., Грудницька О. О. Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю: патент № 122021 України на винахід. № заявки а201812408 ; заявл. 13.12.2018 ; опубл. 25.08.2020, Бюл. № 16. (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів діловодного процесу).

12. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку стоматологічних препаратів. *Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку* : матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 1 листоп. 2016 р. Харків : Монограф. 2016. С. 191–193.

13. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Дослідження з вибору мукоадгезивних полімерів у складі стоматологічного гелю. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 14-15 лист. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 129.

14. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Визначення оптимальної концентрації гелеутворювача у складі стоматологічного гелю. *Науково-технічний прогрес і*

оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вер. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 111–113.

15. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Грудницька О. О. Вибір раціональної концентрації лідокаїну гідрохлориду у складі стоматологічного гелю. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали I наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2018. С. 152.

16. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Євтушенко О. М. Маркетингове обґрунтування доцільності розробки нових вітчизняних препаратів для місцевого застосування у стоматології. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 7-8 лист. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 311.

17. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Дослідження впливу рН на реологічні показники стоматологічного гелю. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11 бер. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 144–146.

18. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Калюжная О. С., Хохленкова Н. В. Вибір консервантів у складі стоматологічного гелю під умовною назвою «Холідент». *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині* : матеріали дистанц. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 52.

19. Maslii Y., Ruban O., Bernatoniene J., Kasparavičienė G. Determination of rational pH for carbomer-based dental gel by texture analysis. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation* : Abstracts of International distance conference, Kaunas, May 8th, 2020. Kaunas, 2020. P. 34.

20. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Матерієнко А. С. Дослідження впливу рН на кількісний вміст флавоноїдів у дентальному гелі на основі карбомеру. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 22-23 жовт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 121.

21. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Актуальність розробки дентального гелю комбінованого складу. *Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2024. С. 100–101.

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕСОВАНИХ ГУМОК ЖУВАЛЬНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ЛІЗОДЕНТ С» ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У СТОМАТОЛОГІЇ

4.1 Маркетинговий аналіз асортименту гумок жувальних лікувальних на сучасному фармацевтичному ринку

Стратегічним вектором розвитку виробничої програми вітчизняних фармацевтичних підприємств є запровадження сучасних інноваційних ЛФ препаратів з урахуванням потреб сучасного споживача, який став більш вимогливим до свого здоров'я та стилю життя.

Одним з актуальних напрямків розвитку сучасної фармацевтичної технології є розроблення ЛЗ у формі ГЖЛ, які добре сприймаються пацієнтами, зручні у застосуванні та характеризуються високою біодоступністю [75, 294, 334, 474].

ГЖЛ, які вже знайшли своє широке застосування в європейських країнах та США, на сьогодні, на жаль, не виробляються фармацевтичною промисловістю України. Разом з тим, їх використання може значно полегшити проведення профілактичної роботи серед населення для попередження виникнення багатьох захворювань та бути ефективним лікувальним засобом для підтримки здоров'я і гарного самопочуття [194, 227, 471].

Згідно з літературними даними, 70 % ГЖЛ на світовому фармацевтичному ринку вироблено з продуктами фірми «Safosa» (Іспанія), що належить до групи «Mars & Wrigley» і є провідним світовим постачальником жувальної основи Health in Gum® для виробництва цієї ЛФ [209, 217, 462].

Для обґрунтування доцільності виробництва жувальних гумок в Україні нами проведено маркетинговий аналіз асортименту ГЖЛ, що вироблені за

допомогою композицій HiG[®], на світовому і вітчизняному фармацевтичному ринку. Це допоможе систематизувати існуючі дані та визначити пріоритетні напрямки терапії різних захворювань шляхом використання препаратів у цій ЛФ.

Теоретико-методичною основою дослідження були джерела наукової літератури зарубіжних і вітчизняних авторів про ГЖЛ як ЛФ, звітні матеріали фармацевтичного підприємства “Cafosa”, результати соціологічного опитування споживачів ЛЗ. У процесі дослідження використано методи системного аналізу, моніторингу, логічного узагальнення, утримування маркетингових досліджень та ін. [95].

Згідно з опитуванням, проведеним фірмою “Cafosa”, були визначені основні потреби споживачів у ГЖЛ. На рис. 4.1 представлені результати даного інтерв'ю.



Рис. 4.1 Очікуваний фармакологічний ефект від ГЖЛ на думку опитаних споживачів

У табл. 4.1 наведені результати маркетингового аналізу асортименту ГЖЛ на основі композицій HiG[®], наявних на світовому фармацевтичному ринку.

Таблиця 4.1

ГЖЛ на основі композицій NiG[®], наявні на світовому фармацевтичному ринку

Назва ГЖЛ	АФІ	Виробник (країна)
1	2	3
<i>нікотинові жувальні гумки</i>		
Nicorette [®] Nicotine Gum	нікотин полакрілекс	Johnson & Johnson (США)
Nicostop [®] Nicotine Gum	нікотин полакрілекс	HanDok (Корея)
<i>жувальні гумки від морської хвороби</i>		
Superpep [®]	діменгідринат	Hermes Pharma (Німеччина)
Dramine chicle [®]	діменгідринат	Uriach (Іспанія)
Solaray Ginger Trips [®]	екстракт імбиру	Nutraceutical Corporation (США)
<i>жувальні гумки від застуди та кашлю</i>		
Solaray [®] // Probiotic Throat Defense	S. Salivarius K-12 /M-18, Bacillus Coagulans	Nutraceutical Corporation (США)
Apropolis [®] , Lemmon	екстракт прополісу	Pharma (Німеччина)
Thompson Nutritional Vapor Blast [®]	евкаліпт, корінь ехінацеї, вітамін С	Nutraceutical Corporation (США)
<i>жувальні гумки для покращення травлення</i>		
Kritel [®] Chicles	пікосульфат натрію	Lab Monserrat y Eclair (Аргентина)
Solaray [®] DGL Licorice	гліцірізінат кореню солодки, корінь алтею, корінь імбиру	Nutraceutical Corporation (США)
VUM [®] Proba Gum	пробіотики	Pharma Medicine (США)
Kal Kal-N-Zyme [®]	травні ферменти	Nutraceutical Corporation (США)
Lactogum [®]	Lactobacillus, вітамін В7, прополіс	IPAFARMA SRL (Італія)

Продовження табл. 4.1

1	2	3
<i>жувальні гумки для контролю ваги</i>		
Diet Grazie®	гарцинія камбоджійська, L-карнітин	Vitale XD (Естонія)
Slim Anti-Hunger®	Худія Гордоні	Vitale XD (Естонія)
GumFoss®	пребіотик, казеїн глікомакропептид	Eladiet (Іспанія)
Lisopresol® Chicles	гарцинія камбоджійська, екстракт бобів зеленої кави, L-карнітин	Laboratorios Elea (Аргентина)
Alinèa minceur	екстракти: гуарани, зеленого чаю, джимнеми, коніаку; фукус	Laboratoires Vitarmonyl (Франція)
Nutrigum minceur	екстракт горіха коли (Cola nitida), екстракт зеленого чаю, хлорид хрому, вітамін С	Nutriforti (Франція)
Pesoforma® Snellygum	екстракт зеленого чаю, хром піколінат	Nutrition & Santé (Італія)
Fembody Appetite control 100™	екстракт шафрану Satiereal®, вівсяні висівки	GNC (США)
SlimGum®	екстракт зелених бобів кави, хром, L-карнітин, екстракт зеленого чаю, біотин, тіамін	LA Muscle (США)
<i>вітамінні жувальні гумки</i>		
Vum Gum Store®	вітаміни: фолієва кислота, вітамін С, вітамін D, вітамін B12	Pharma Medicine Inc (США)
Solaray® Vit B12	вітамін B12	Nutraceutical Corporation (США)

Продовження табл. 4.1

1	2	3
<i>енергетичні жувальні гумки</i>		
Effective Gum / Energy Max	L-карнітин, кофеїн, женьшень	Effective Gum (Іспанія)
Effective Gum / Vigor Plus	женьшень, Maca Andina, Muira Puama, Damiana	Effective Gum (Іспанія)
Drive Energy®	кофеїн	Vitale XD (Естонія)
StayAlert®	кофеїн	Wrigley (США)
L.A. Fuel Energy Gum®	кофеїн	Los Angeles Industries Srl (Чеська республіка)
<i>функціональні жувальні гумки по догляду за ротовою порожниною</i>		
Probicar® Probiotic	пробіотик BLIS K-12, журавлина	Phidinut (Іспанія)
Xeros® chicle dental	яблучна кислота	Dentaid (Іспанія)
Periobalance® Probiotic	Lactobacillus Reuteri	Sunstar (Швейцарія)
Vum® CoQ10	коензим Q10	Pharma Medicine Inc (США)
Hali-Z Gum®	Aminochelated Zinc	EJP Pharma (Данія)
Thera Breath® Probiotic	пробіотик BLIS K-12	Dr. Harold Katz LLC (США)
<i>офтальмологічні жувальні гумки</i>		
Eyegum	вітамінний комплекс, лютеїн, цинк	Oftalcare Nutravision (Іспанія)
<i>інші БАД-жувальні гумки</i>		
Solaray® L-Theanine	L-теанін	Nutraceutical Corporation (США)
Solaray® Cran Actin® Urinary tract	екстракт журавлини	Nutraceutical Corporation (США)
Vum® Stress Free Gum	фенібут & ГАМК	PharmaMed (США)
Vum® Sleep Aid Gum	мелатонін	PharmaMed (США)

Згідно з отриманими даними (табл. 4.1), загальний асортимент ГЖЛ, що виробляються з використанням продуктів «Cafosa», складає біля 40 найменувань. Найбільш широкий асортимент спостерігається у гумок, що призначені для контролю ваги; що рекомендовані для застосування у стоматологічній практиці; енергетичних гумок та ГЖЛ, що покращують травлення (рис. 4.2). У складі стоматологічних ГЖЛ наявні АФІ, що проявляють антиоксидантну, імуностимулюючу і захисну дію від патогенних бактерій (коензим Q10, амінохелат цинку, пробіотики) та сприяють руйнуванню зубного нальоту, відбілюванню і стимулюванню слиновиділення (яблучна кислота).



Рис. 4.2 Розподіл ГЖЛ за призначенням

На наступному етапі нами проведено аналіз розподілу ГЖЛ за країнами-виробниками (рис. 4.3).

Установлено (рис. 4.3), що серед зарубіжних країн за кількістю пропозицій в рейтингу лідирують США (45,0 %), Іспанія (17,5 %) та Естонія (7,5 %). Італія, Аргентина, Франція і Німеччина займають по 5,0 % ринку виробництва ГЖЛ, а Чеська республіка, Швейцарія, Данія та Корея – по 2,5 % відповідно.

Як свідчать отримані результати, на фармацевтичному ринку України відсутні ЛЗ у вигляді ГЖЛ вітчизняного виробництва. Це підтверджує

необхідність розгляду питання щодо доцільності їх запровадження у виробництво вітчизняними підприємствами. Адже українські ліки стануть більш доступними для кінцевого споживача у контексті цінового фактору.

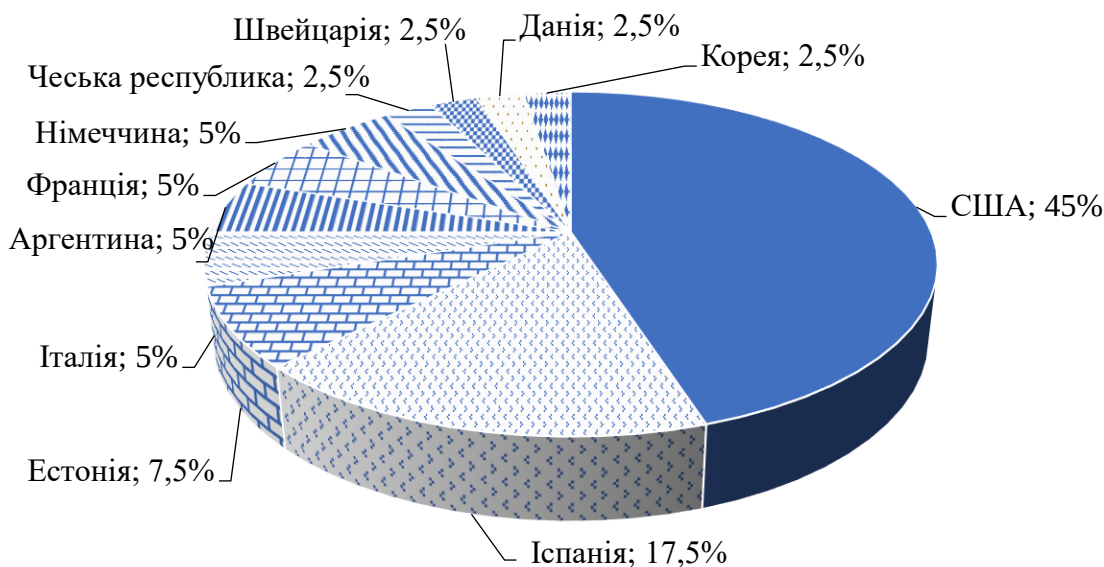


Рис. 4.3 Розподіл ГЖЛ за країнами-виробниками

На вітчизняному фармацевтичному ринку значно обмежений асортимент ГЖЛ, серед яких нікотинові жувальні гумки, дитячі вітаміни та мінерали зарубіжного виробництва (табл. 4.2).

У зв'язку з цим, у подальшій роботі нами були проаналізовані коефіцієнти ліквідності ціни та адекватності платоспроможності ГЖЛ на основі композицій Health in Gum[®], що представлені на фармацевтичному ринку України [95].

Коефіцієнт ліквідності ціни може знаходитися в межах від 0,1 до 1,0 і вище. Чим нижче значення коефіцієнта ліквідності ціни, тим вище доступність ЛЗ для споживачів. За допомогою Інтернет-ресурсів medpoisk (<http://medpoisk.com.ua>), tabletki.ua (<https://tabletki.ua>) та MedBrowse.com.ua (<http://medbrowse.com.ua>) нами була проаналізована цінова кон'юнктура ГЖЛ досліджуваного асортименту в Україні станом на 30.12.2016 р., а у подальшому аналогічні дослідження проводилися станом на 01.01.2024 р. За результатами проведеного аналізу були розраховані коефіцієнти ліквідності ціни, значення яких представлено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Показники ліквідності ціни ГЖЛ на прикладі нікотинових жувальних
гумок, дитячих вітамінів та мінералів**

ГЖЛ	$C_{min}, \text{грн}$		$C_{max}, \text{грн}$		C_{liq}	
	2016	2023	2016	2023	2016	2023
<i>Нікотинові жувальні гумки</i>						
Nicorette® Nicotine Gum зимова м'ята 4 мг (№ 30)	144,88	274,53	223,00	470,25	0,54	0,71
Nicorette® Nicotine Gum зимова м'ята 2 мг (№ 30)	165,30	247,95	253,30	448,47	0,53	0,81
Nicorette® Nicotine Gum свіжа м'ята 4 мг (№ 30)	148,95	295,28	230,90	471,24	0,55	0,60
Nicorette® Nicotine Gum свіжі фрукти 4 мг (№ 30)	165,61	274,81	204,95	485,46	0,24	0,77
<i>Дитячі вітаміни та мінерали</i>						
Solaray® Children's Chewable Vitamins and Minerals (№ 120)	197,00	595,19	275,00	954,26	0,40	0,59
Solaray® Children's Chewable Vitamins and Minerals (№ 60)	-	275,40	-	389,70	-	0,42

Установлено (табл. 4.2), що асортимент препаратів у формі ГЖЛ, наявних в аптеках України, дуже обмежений та характеризується значною варіабельністю ціни. Високі значення коефіцієнта свідчать про обмежену доступність ГЖЛ для широких верств населення України. Звертає на себе той факт, що у 2023 р. порівняно з 2016 р. доступність ГЖЛ досліджуваної групи значно знизилася.

На наступному етапі нами помісячно проаналізовано коефіцієнти адекватності платоспроможності за 2016 р. та 2023 р. на прикладі нікотинових жувальних гумок (табл. 4.3). Це дозволило визначити рівень доступності ГЖЛ відповідно до доходів населення. Моніторинг середньої заробітної платні в Україні за 2016 р. нами проведено за даними фінансового порталу Мінфіну

(<http://minfin.com.ua/>), за 2023 р. – за даними інформаційної сторінки вебпорталу «Пенсійний фонд України» (<https://www.pfu.gov.ua/>).

Таблиця 4.3

**Коефіцієнт адекватності платоспроможності
Nicorette® Nicotine Gum свіжа м'ята 4 мг (№ 30)**

Місяць	$\bar{P}$, грн.		$W_{a.w.}$, грн.		$C_{a.s.}$, %	
	2016	2023	2016	2023	2016	2023
Січень	228,90	286,43	3797	12 644,98	6,03	2,27
Лютий	176,15	294,79	4008	12 794,11	4,39	2,30
Березень	106,20	317,46	4239	13 423,28	2,51	2,36
Квітень	185,10	324,63	4210	13 626,02	4,40	2,38
Травень	182,55	354,77	4299	14 109,64	4,25	2,51
Червень	175,25	356,31	4603	16 012,38	3,81	2,23
Липень	185,95	356,52	4645	13 996,68	4,00	2,55
Серпень	262,65	357,85	4534	13 778,13	5,79	2,60
Вересень	205,75	355,88	4742	14 518,38	4,34	2,45
Жовтень	218,00	355,74	4635	14 882,88	4,70	2,39
Листопад	224,60	356,93	4721	14 983,00	4,76	2,38
Грудень	231,10	360,44	5499	16 836,84	4,20	2,14

Динаміку коефіцієнта адекватності платоспроможності Nicorette® Nicotine Gum свіжа м'ята 4 мг (№ 30) в Україні у 2016 р. та 2023 р. представлено на рис. 4.4.

Згідно з отриманими результатами (рис. 4.4), найнижче значення коефіцієнта платоспроможності на даний товар спостерігалось у березні 2016 р., а найвище – у січні та серпні 2016 р. Хоча у 2023 р. значення коефіцієнтів адекватності платоспроможності для ГЖЛ Nicorette® Nicotine Gum свіжа м'ята 4 мг № 30 зменшилися у порівнянні з 2016 р., та це не забезпечило максимальну доступність фармацевтичного товару для широких верств населення країни.

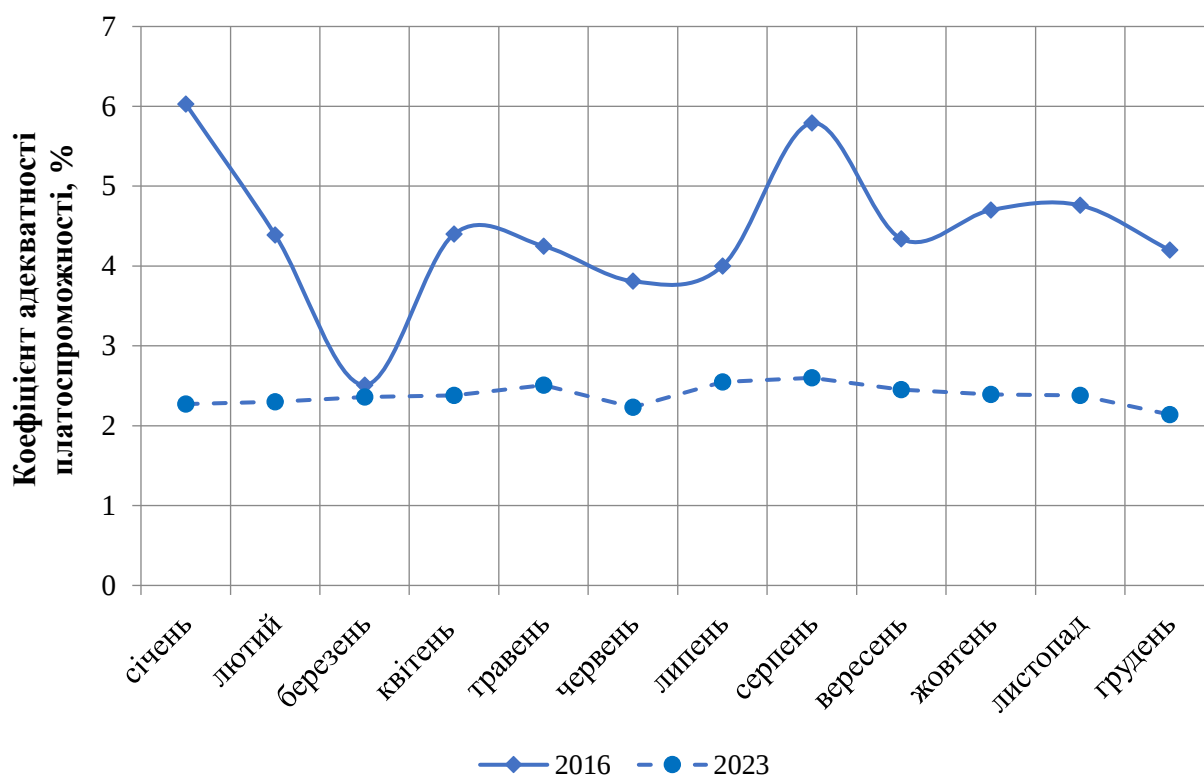


Рис. 4.4 Динаміка коефіцієнта адекватності платоспроможності ГЖЛ для споживачів у 2016 р. та 2023 р.

Доступність ЛЗ забезпечується низьким значенням коефіцієнта, що гарантує в умовах низького платоспроможного попиту населення продаж даного товару. Даний аналіз встановив досить високі значення, що свідчить про обмеження ГЖЛ в доступності для широких верств населення України.

Отже, отримані результати маркетингового аналізу досліджуваної групи ЛЗ свідчать про доцільність розроблення та впровадження цієї ЛФ у виробничу програму фармацевтичних підприємств України та розширення асортименту препаратів вітчизняного виробництва у формі ГЖЛ, що сприятиме ефективному забезпеченню доступності фармацевтичного товару вітчизняним споживачам.

4.2 Обґрунтування складу пресованих гумок жувальних лікувальних під умовною назвою «Лізодент С»

4.2.1 Вибір активних фармацевтичних інгредієнтів у складі лікувальних жувальних гумок

Внаслідок порівняно тривалого часу утримування у ротовій порожнині ГЖЛ є раціональною ЛФ для застосування у стоматології. В залежності від АФІ, які включені до складу ГЖЛ, вони можуть проявляти терапевтичну або профілактичну дію на м'які тканини ротової порожнини, слизову оболонку і дентин [77, 165, 326, 438]. Гарним варіантом для стоматологічної лікарської композиції у формі ГЖЛ є лізоцим – природний антимікробний засіб, що належить до ферментів класу гідролаз та міститься в організмі людей, насамперед, у слині й слизу носоглотки тощо. Він є спорідненим до біологічних об'єктів, проявляє антимікробну, протизапальну, репаративну та противірусну активність, підсилює локальні клітинні та гуморальні механізми імунного захисту [119, 120, 211, 358, 445]. Крім того, захисна роль лізоциму полягає у запобіганні та порушенні здатності мікроорганізмів фіксуватися на поверхні зуба, що є профілактикою карієсу [184, 186]. Відомо, що лізоциму гідрохлорид (похідне лізоциму) є активним інгредієнтом декількох лікарських препаратів: Лізак (Фармак, Україна), Lysobact® (Bosnalijek, Боснія і Герцеговина), Lysopain® N (Sanofi-Aventis, Швейцарія), Glossithiase® (Jolly-Jatel, Франція) та ін., у яких його доза на 1 прийом варіює від 5 до 20 мг [50]. Обрана нами концентрація лізоциму гідрохлориду не перевищує ці норми та складає 0,01 г на одну ГЖЛ.

Іншими проблемами ротової порожнини, що можна вилікувати за допомогою ГЖЛ, є гіпосалівація і ксеростомія, які викликають сухість рота. Недостатнє виробництво слини знижує захисні механізми ротової порожнини, значно підвищуючи ризик розвитку захворювань слизової оболонки, появи виразок та симптомів її запалення. Безпосереднє використання ГЖЛ активує слиновиділення у відповідь на механічну (жувальну) стимуляцію [221, 260]. На додаток до жування швидкість секреції слини можна посилити за допомогою смакових стимуляторів – органічних кислот, напр., аскорбінової

кислоти, яка також має позитивний вплив на різні показники здоров'я порожнини рота, особливо по відношенню до пародонта [159, 210, 496, 507]. Однак слід мати на увазі, що високі концентрації аскорбінової кислоти можуть демінералізувати зуби та призвести до появи ерозій. Зважаючи на це, слід розглядати невисокі дози аскорбінової кислоти для включення до жувальних продуктів. Наприклад, було показано, що кількості аскорбінової кислоти 30 і 60 мг, включені до ГЖЛ, є занадто низькими, щоб негативно впливати на тверді тканини. Крім того, доведено значне зменшення утворення каменів і зубного нальоту після використання жувальної гумки з вітаміном С, а також її позитивний ефект при кровоточивості ясен [506]. Згідно з рекомендаціями Ради Європейської комісії з маркування харчових продуктів (European Commission's Council on nutrition labeling) щоденна доза вітаміну С становить 80 мг/добу [276]. Оскільки лікарі рекомендують використовувати жувальну гумку не більш 2-3 разів на день після прийому їжі, запропонована нами концентрація аскорбінової кислоти 0,02 г на одну ГЖЛ не перевищує вище наведені дози.

Отже, мета даної роботи полягає у розробці ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С» для застосування у стоматологічній практиці, зокрема для профілактики та лікування запальних захворювань пародонта (гінгівіт, пародонтит), слизової оболонки (стоматит), карієсу та симптомів ксеростомії, що як АФІ містять 0,01 г лізоциму гідрохлориду (Bouwhuis Enthoven, Нідерланди) та 0,02 г аскорбінової кислоти (Foodchem, Китай). Запропоновані гумки одержують шляхом пресування на таблеткових машинах, використовуючи як жувальну основу композицію Health in Gum® (HiG®) марки PWD-01 (Cafosa, Іспанія) [3, 4].

4.2.2 Обґрунтування коригентів смаку

Створення сучасних препаратів у раціональній ЛФ з оптимальними смаковими характеристиками є одним із шляхів підвищення їх

конкурентоспроможності. При розробці препаратів для орального застосування велика увага приділяється саме їх смаковим характеристикам. До таких ЛФ відноситься і ГЖЛ, вивільнення АФІ з якої відбувається у ротовій порожнині під час жування. Тому при обґрунтуванні складу ЛЗ у цій ЛФ головним питанням залишається надання приємного смаку.

Відомо, що одним із способів виправлення та маскування смаку ЛЗ є додавання коригентів, які, маючи більш сильні смакові імпульси, пригнічують небажаний смак окремих компонентів або покращують смакові якості фармацевтичних композицій [68, 282, 307].

Сучасна стоматологічна ГЖЛ – це жувальна гумка, що не містить цукру, із заявленим стоматологічним ефектом. Низка цукрозамінників, що входять до складу ГЖЛ, мають бактерицидну дію, посилюючи протикаріозний і протизапальний ефект в порожнині рота. У стоматологічній жувальній гумці використовуються підсолоджувачі некарієсогенного характеру, що означає їх незначну ферментацію в кислоту бактеріями зубного нальоту або повну її відсутність [306, 490].

Для забезпечення гарного смакового профілю ГЖЛ у фармацевті застосовують інтенсивні підсолоджувачі, що дозволяють не тільки поліпшити і замаскувати неприємний смак, але і компенсувати недолік солодкості в жувальній гумці без цукру. До них належать, перш за все, аспартам, ацесульфам-К і сукралоза. Іншими інтенсивними підсолоджувачами є тауматин або неогеспердин [223, 250, 279]. Стевія також може бути використана, однак її рецептури слід модифікувати через наявність специфічного присмаку [265, 330, 479]. Інтенсивні підсолоджувачі набагато солодші за цукор (від 200 до 60000 раз). Одиницею вимірювання солодкості є SES (sweetness equivalency of saccharose – солодкість, еквівалентна сахарозі), значення якої для різних коригентів знаходяться у широких інтервалах [523].

Як коригенти смаку нами були досліджені природні й синтетичні інтенсивні підсолоджувачі: стевія (Stevia RN, Beneo-Palatinit GmbH, Німеччина) – SES = 300; ацесульфам калію (Acesulfam K, Beneo-Palatinit

GmbH, Німеччина) – SES = 180-200; аспартам (Ajinomoto Aspartame Fine Granular 150, Ajinomoto Sweeteners Europe S.A.S., Франція)) – SES = 160-200; цикламат натрію (Sodium Cyclamate anhydrous powder E-952, Beneo-Palatinit GmbH, Німеччина) – SES = 30-50; сахарин натрію (Sodium Saccharin HQ 15% hydrated E-954, Beneo-Palatinit GmbH, Німеччина) – SES = 300-500; сукралоза (Solo Sucralose-Non Micronised NF, V.B. Medicare PVT. LTD., Індія)) – SES = 400-600.

Нами були приготовлені зразки, що складались з діючих речовин, композиції HiG[®] PWD-01 та інтенсивного підсолоджувача: № 1 – без підсолоджувача (контроль), № 2 – з ацесульфамом калію, № 3 – з аспартамом, № 4 – із цикламатом натрію, № 5 – із сахарином натрію, № 6 – із стевією, № 7 – із сукралозою [87, 371].

Смакове сприйняття у людини значною мірою залежить від концентрації речовини. Наприклад, низка цукрозамінників (сахарин, аспартам) при помірній концентрації володіють інтенсивним солодким смаком, а при підвищеній – гірким [195]. Концентрація підсолоджувачів була обрана з урахуванням вимог НД до застосування цих допоміжних речовин, а також відповідно до рекомендацій фірми Cafosa, що є лідером у розробці сучасних ГЖЛ. При цьому враховували солодкуватий смак лізоциму гідрохлориду і композиції HiG[®] PWD-01, що містить у своєму складі поліоли, та різко виражений кислий смак аскорбінової кислоти. Отже, дослідження проводилося при співвідношенні інтенсивного підсолоджувача до АФІ – 1:15.

Смак оцінювали за методикою «смакової панелі» О. І. Тенцової і «смакової карти» І. А. Єгорова [51], опис яких наведено у розд. 2. З отриманих даних виводили індекс основного смаку і формулу смаку, як середньоарифметичне значення від усіх показників. Більш високий числовий індекс говорить про кращий маскуючий потенціал коригенту. При цьому враховувався не лише основний смак і його інтенсивність, а й сумісність смаку коригенту зі смаком субстанції, ступінь маскуванню смаку АФІ смаком коригенту, наявність і тривалість післясмаку, наявність охолоджуючого

ефекту і смак в цілому під час жування ГЖЛ. Отримані результати наведені у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Результати визначення смаку зразків ГЖЛ з різними інтенсивними підсолоджувачами

№ складу	Оцінка основного смаку	Формула смаку	Загальний смак / тривалість післясмаку
1 (контроль)	$2,10 \pm 0,10$	K3O2	кисло-слабосолодкий / $1 \pm 0,5$ хв
2	$3,40 \pm 0,12$	K3O2	кисло-слабосолодкий / $2 \pm 0,5$ хв
3	$4,10 \pm 0,10$	K3O3	кисло-солодкий / 4 ± 1 хв
4	$4,70 \pm 0,10$	K3O3	освіжаючий кисло-солодкий / 4 ± 1 хв
5	$1,55 \pm 0,15$	G2K3	слабогірко-кислий смак з металевим присмаком / $1 \pm 0,5$ хв
6	$4,80 \pm 0,10$	K3O4	інтенсивний кисло-солодкий з приторним солодким присмаком / 6 ± 1 хв
7	$4,95 \pm 0,05$	K3O3	інтенсивний кисло-солодкий з приємним солодким присмаком / 7 ± 1 хв

Примітка. $n = 3$, $p < 0,05$.

Згідно з отриманими результатами (табл. 4.4), усі зразки, за винятком № 5, володіли коригуючою здатністю і мали подібний кисло-солодкий смак. Однак, не усі з них мали тривалий час солодкого післясмаку, що дуже важливо для даної ЛФ, оскільки рекомендований стоматологами час жування ГЖЛ становить не більше 10 хв [267]. Найвищі числові показники мали зразки № 4, № 6 и № 7. Втім, зразок із сукралозою (№ 7) показав найкращі коригуючі

характеристики з усіх досліджуваних інтенсивних підсолоджувачів. Крім цього, ця речовина є безпечною і малокалорійною, не має присмаку, не викликає глікемічної реакції та знижує ризик появи карієсу, що є важливим аспектом для стоматологічного ЛЗ [364, 472]. Вона найбільш стабільна при значеннях рН 5–6, її підсолоджувальні властивості не зменшуються при нагріванні, що і стало підґрунтям для вибору сукралози як інтенсивного підсолоджувача у складі ГЖЛ «Лізодент С» з концентрацією 0,15 %.

Відомо, що органолептичні властивості лікарських препаратів сприймаються людиною комплексно і представляють собою комбінацію смакових відчуттів та запаху. Тобто, не лише підсолоджувачі, але і смакові добавки та ароматизатори відносять до речовин коригуючого характеру – вони маскують неприємний запах АФІ або доповнюють смак підсолоджувача [16].

Як групи допоміжних речовин, підсолоджувачі та ароматизатори наведені в іноземних фармакопеях – європейській, британській та у національному формулярі фармакопеї США [239]. У вітчизняній документації ці групи речовин описані у ДСТУ-Н CODEX STAN 192:2014 Харчові добавки. Номенклатура та загальні вимоги [39].

За рекомендацією фірми Cafosa для покращення смакових характеристик, окрім інтенсивного підсолоджувача, ГЖЛ повинні додатково містити смакові добавки – як порошкову, так і рідку. При цьому, порошкова добавка має містити якомога менше цукру або поліолів (переважно, щоб вона була на гуміарабіку), а рідка, для забезпечення гумкам пролонгованого смаку, повинна бути водонерозчинною (на тріацетині або на олійній основі). Крім того, олійний ароматизатор додатково виступає пластифікатором, покращуючи сенситивні властивості ГЖЛ [209, 217].

Оскільки смакові добавки і ароматизатори надають препарату особливий запах та смак, вони повинні підбиратися з урахуванням основного смаку маскуючого агента, як доповнення. Враховуючи наявність аскорбінової кислоти у складі досліджуваних ГЖЛ, раціональним виявилось додавання м'ятних та фруктових коригентів, які доцільно використовувати у препаратах з кислим смаком [183].

Як смакові добавки були досліджені порошки м'ятного (Natural Mint Flavor SD, Kerry Inc., Малайзія), яблучного (Nat Apple Flavor Wonf, Kerry Inc., Малайзія) і бананового смаку (Banana FLV, Kerry Inc., Малайзія).

Як ароматизатори були запропоновані олійні розчини наступних смаків: «М'ята» (Peppermint Natural Wonf Flavor, Kerry Inc., Малайзія), «Яблуко» (Nat Apple Flavor Wonf, Kerry Inc., Малайзія), «Полуниця» (Strawberry Flavor Wonf, Kerry Inc., Малайзія), «Диня» (Nat Melon Flavor Wonf, Kerry Inc., Малайзія) і «Лимон» (Nat Lemon Flavor Wonf, Kerry Inc., Малайзія) [375].

Кількості смакових добавок обирались згідно з рекомендаціями фірми Cafosa: порошкові – 0,6 %, рідкі – 2,0 % [375]. У табл. 4.5 наведено результати оцінки смаку зразків ГЖЛ.

Таблиця 4.5

**Результати визначення смаку зразків ГЖЛ з різними комбінаціями
коригентів смаку**

Композиція (порошкова смакова добавка / ароматизатор)	Оцінка основного смаку	Формула смаку	Загальний смак
М'ята / м'ята	$2,30 \pm 0,10$	Г2К2О2	охолоджуючий слабгіркий, слабокислий, слабосолодкий
М'ята / лимон	$2,10 \pm 0,12$	Г3К3	гірко-кислий
Яблуко / яблуко	$4,85 \pm 0,05$	К2О3	слабокисло-солодкий
Яблуко / диня	$4,30 \pm 0,10$	К3О3	кисло-солодкий
Яблуко / полуниця	$4,10 \pm 0,15$	К3О3	кисло-солодкий
Яблуко / лимон	$3,80 \pm 0,15$	К3О2	кислий, слабосолодкий
Банан / полуниця	$4,60 \pm 0,10$	К2О2	слабокисло-слабосолодкий

Примітка. $n = 3$, $p < 0,05$.

Порівняльним аналізом композицій (табл. 4.5) встановлено, що найвищу оцінку отримав зразок із комбінацією порошкової добавки і рідкого

ароматизатора смаку «Яблуко», які були обрані нами як остаточні у складі ГЖЛ, що розробляються.

Отже, експериментальним шляхом у склад ГЖЛ «Лізодент С» були обрані наступні коригенти: сукралоза (0,15 %) як інтенсивний підсолоджувач та комбінація порошкової добавки (2,0 %) і рідкого ароматизатора (0,6 %) смаку «Зелене яблуко».

4.2.3 Обґрунтування способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти до складу пресованих лікувальних жувальних гумок

За літературними даними, існують три основних методи отримання ГЖЛ: традиційний спосіб (плавлення) (I), охолодження, подрібнення і таблетування (II) та метод прямого пресування (III). Основним недоліком перших двох методів є складність досягнення високої точності однорідності вмісту АФІ в гумках. Наприклад, у випадку найбільш часто використовуваного традиційного способу процес нагрівання і подальше змішування високов'язкої маси призводить до ризику зміни форми, розміру і / або ваги кінцевого продукту, що ускладнює контроль однорідності дозування ГЖЛ. Крім того, технологія плавлення пов'язана з підвищеною температурою, яка може викликати нестабільність термочутливих інгредієнтів, а також з використанням складного обладнання для обробки і охолодження гарячого розплаву. На відміну від цього, метод прямого пресування дозволяє не тільки спростити і прискорити процес виготовлення ГЖЛ, але й виключити вищезгадані ризики і недоліки [47, 75, 176, 462].

Незважаючи на очевидні переваги, метод прямого пресування часто пов'язаний з проблемами. Наприклад, може відбуватися сегрегація компонентів, що призводить до неоднорідного розподілу інгредієнтів у масі для пресування, а потім і в дозованих одиницях. Одним з основних факторів ризику сегрегації є широкий діапазон розмірів частинок в сумішах для пресування. Крім того, інші властивості порошку, важливі для успішного

процесу пресування, такі як текучість, також багато в чому залежать від однорідності розміру частинок [387, 492].

Отже, велике значення при фармацевтичній розробці будь-якого ЛЗ є дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей його складових, що безпосередньо впливають на вибір метода одержання ЛФ, способу введення у її склад АФІ та їх однорідність розподілу, а також на режим ведення технологічного процесу та споживацькі якості препарату [89, 112].

Гігроскопічність порошків негативно впливає на якість пресованого продукту як у процесі приготування, так і під час зберігання, а також знижує його біодоступність [112]. Тому першим етапом наших досліджень стало вивчення вологосорбційної здатності субстанцій АФІ, яке здійснювали за кімнатної температури при значеннях відносної вологості 40, 60 та 75 % впродовж 24 год. Значення відносної вологості обирались згідно з НД і специфікаціями, існуючими на фармацевтичних підприємствах: фізіологічно оптимальна відносна вологість становить 40-60 %, допустиме значення – не більше 75 % [125]. Цей діапазон є прийнятним для матеріалів, напівпродуктів і ГП, а також для персоналу та обладнання. Створення зони зі зниженою вологістю (до 40 %) може викликати у робітників алергічні реакції, спрагу, швидку стомлюваність та ін., призвести до появи статичної електрики на різних поверхнях, включаючи обладнання та використовувані електронні пристрої, пересушування і розтріскування матеріалу. Підвищена вологість (понад 75 %) також викликає у людей відчуття дискомфорту (задушливість, підвищене потовиділення і т. п.), призводить до корозії обладнання, відсирівання матеріалів, тим самим створюючи сприятливе середовище для розмноження мікроорганізмів і появи цвілі [90].

Згідно з отриманими результатами, маса зразків аскорбінової кислоти залишалася незмінною за всіх значень відносної вологості, що свідчить про негігроскопічність цього АФІ.

Водночас, маса зразків лізоциму гідрохлориду збільшилась на 1,30, 6,19 і 6,79 % при значеннях відносної вологості 40, 60 та 75 % відповідно (рис. 4.5).

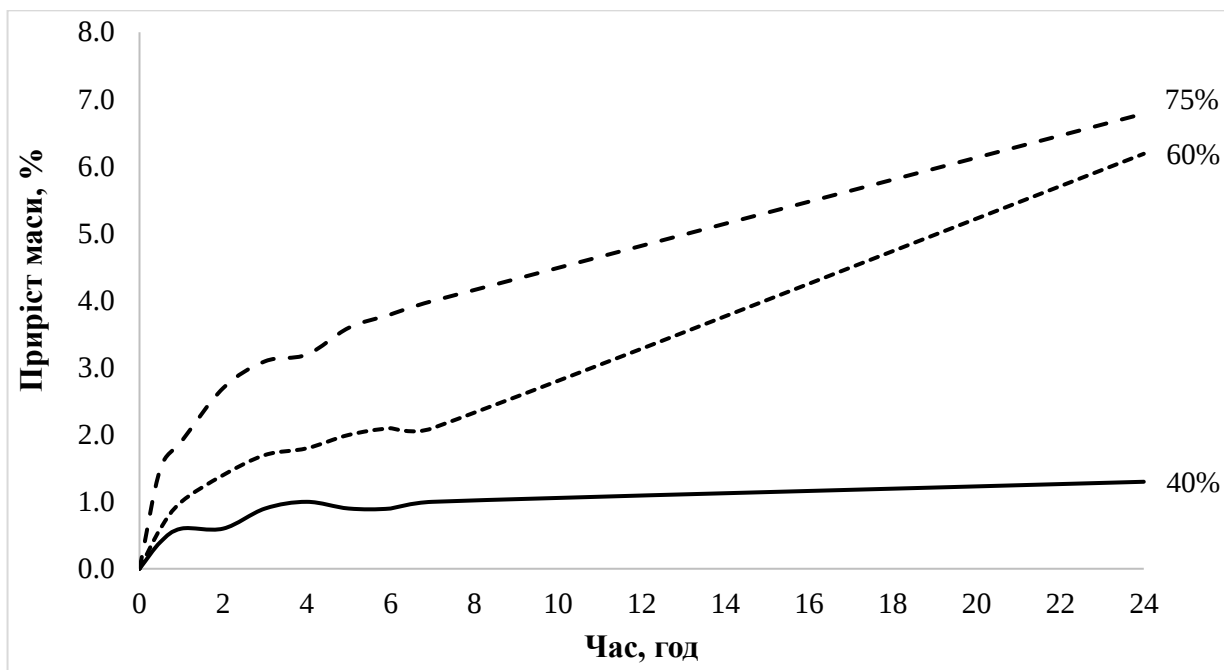
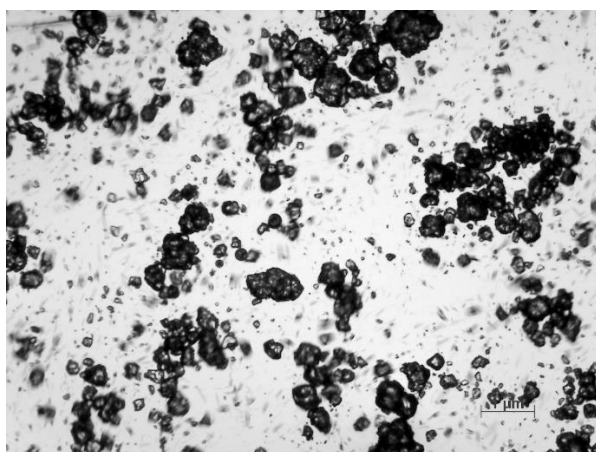


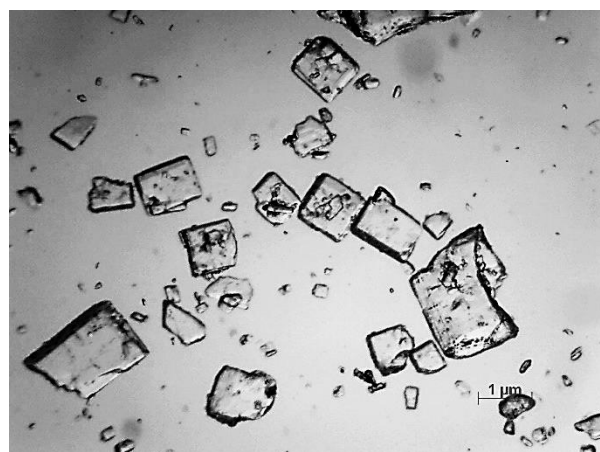
Рис. 4.5 Вологопоглинання субстанції лізоциму гідрохлориду

Своєю чергою, це вказує на необхідність введення до складу ГЖЛ вологопоглинаючих агентів або створення відповідних умов при отриманні жувальних гумок, а саме дотримання значення відносної вологості навколишнього середовища близько 40 %.

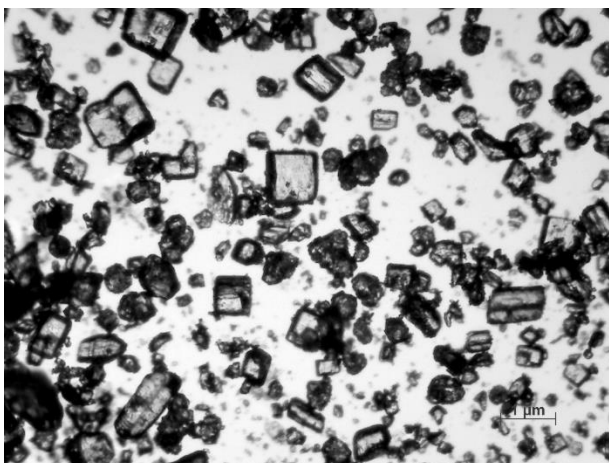
Як відомо, форма та розмір частинок порошку впливає на його текучість і, відповідно, на однорідність дозування та розподіл у масі для пресування [112]. З цього приводу нами було проведено кристалографічний аналіз АФІ та їх суміші. Результати представлено на рис. 4.6.



а)



б)



в)

Рис. 4.6 Кристалографічний аналіз: а) лізоциму гідрохлориду; б) кислоти аскорбінової; в) суміші АФІ

Як видно з рис. 4.6, субстанція лізоциму гідрохлориду складається з частинок ізодіаметричної (близької до сферичної) форми та їх уламків, здатних до агломерації; розмір частинок складає 0,1-0,5 мкм, фактор форми – 0,95. Аскорбінова кислота має вигляд прозорих прямокутних частинок з багаточисленними уламками на гладкій поверхні, які рівномірно розподіляються у полі зору; розмір основної фракції складає 0,7-1,3 мкм. Утворення суміші АФІ не змінює загальну картину – у полі зору спостерігаються окремі частинки обох субстанцій зі збереженням лінійних розмірів та форм і без взаємодії за поверхневим типом. Результати порівняльного аналізу кристалографічних показників субстанцій АФІ та їх суміші свідчать про можливе розшарування досліджуваних зразків у процесі отримання твердої ЛФ.

Полідисперсність суміші АФІ підтвердив і ситовий аналіз: основну фракцію лізоциму гідрохлориду складають частинки, розмір (n , мм) яких знаходиться у межах $0,25 > n \geq 0,09$, а кислоти аскорбінової – $0,7 > n \geq 0,5$ (рис. 4.7). Ґрунтуючись на отриманих результатах, попередньо можна стверджувати про недостатню текучість субстанції лізоциму гідрохлориду.

Результати дослідження фармакотехнологічних властивостей АФІ представлені у табл. 4.6.

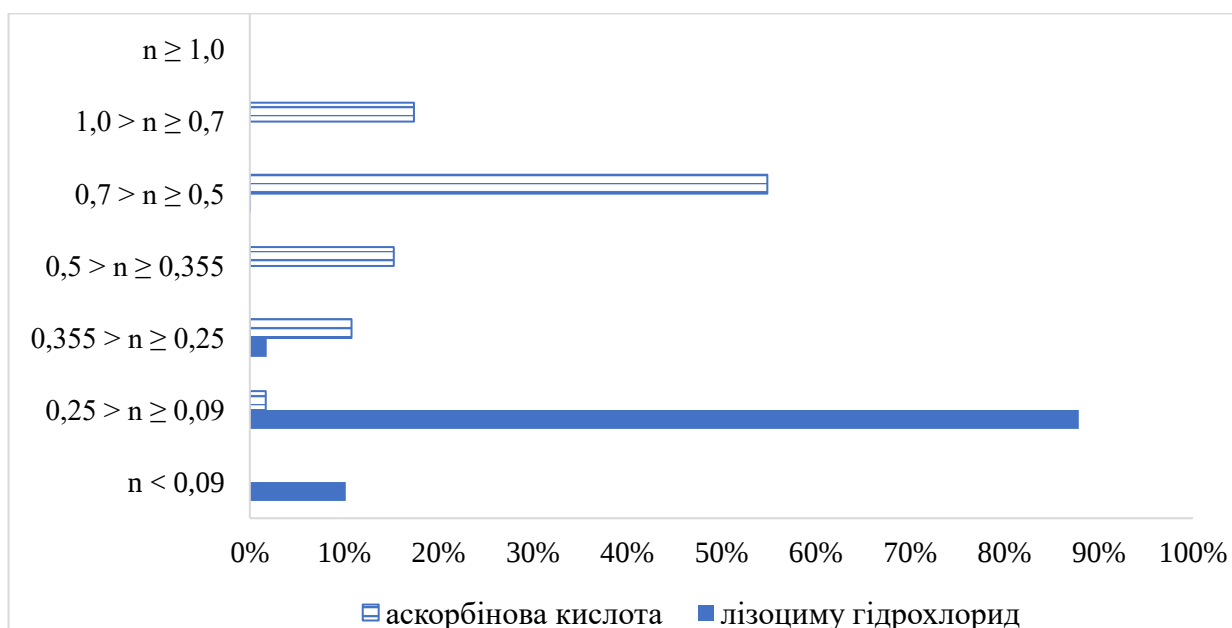


Рис. 4.7 Фракційний склад АФІ: n – розмір частинок субстанцій, мм

Таблиця 4.6

Фармакотехнологічні властивості АФІ

Фармакотехнологічні показники	Результати	
	Аскорбінова кислота	Лізоциму гідрохлорид
Текучість, с/100 г зразка: нерухома лійка з вібролійкою	$7,90 \pm 1,09$	∞ $22,46 \pm 5,22$
Кут природного укусу $\tan(\alpha)$, град.	$35,75 \pm 0,74$	–
транспортер, град.	$37,60 \pm 0,68$	$42,80 \pm 1,62$
Насипний об'єм, V_o , мл	$167,1 \pm 0,9$	$170,6 \pm 0,5$
Об'єм після усадки, V_{1250} , мл	$134,5 \pm 1,4$	$129,4 \pm 0,5$
Насипна густина, $\frac{m}{V_o}$, г/мл	$0,902 \pm 0,013$	$0,586 \pm 0,002$
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$ або $\frac{m}{V_{2500}}$, г/мл	$1,120 \pm 0,013$	$0,773 \pm 0,003$
Показник стисливості, %	19	24
Коефіцієнт Гауснера	1,24	1,32

Примітка. n = 3, p < 0.05, значення виражені у вигляді середнього $\pm$ довірчого інтервалу.

Як видно з табл. 4.6, визначення часу витікання аскорбінової кислоти проводили методом нерухокої лійки, оскільки субстанція мала гарну

текучість. Дослідження цього показника для лізоциму гідрохлориду, навпаки, проводили з використанням вібропристрою, оскільки порошок зависав у лійці і не висипався. За кутом природного укосу текучість порошку аскорбінової кислоти є задовільною як за шкалою транспортиру, так і за розрахунком $\tan(\alpha)$. Вимірювання кута природного укосу лізоциму гідрохлориду здійснювали лише за допомогою транспортиру, оскільки при висипанні порошку з лійки не вдавалось отримати симетричний конус, що є вимогою для визначення кута за допомогою $\tan(\alpha)$ [33]; за кутом природного укосу текучість порошку даного АФІ є допустимою. Висновки щодо текучості АФІ також підтверджуються розрахованими показником стисливості (англ. Compressibility Index; надалі CI) та коефіцієнтом Гауснера (англ. Hausner Ratio; надалі HR): текучість аскорбінової кислоти є задовільною (CI = 19 %, HR = 1,24), а текучість лізоциму гідрохлориду – допустимою (CI = 24 %, HR = 1,32) [33].

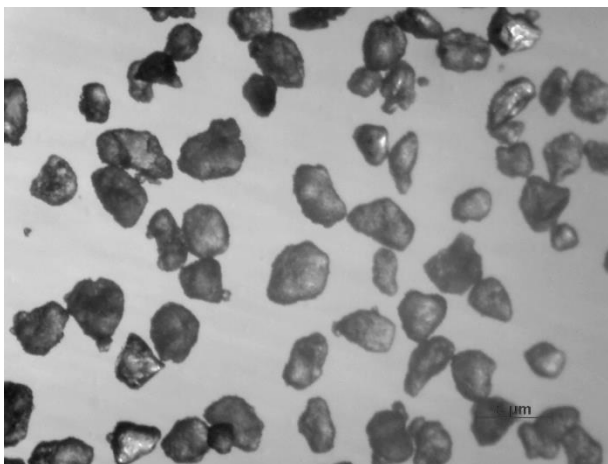
Отже, на підставі проведених досліджень та їх результатів можна попередньо стверджувати, що лізоциму гідрохлорид раціонально вводити до складу ГЖЛ «Лізодент С» з використанням технології попередньої грануляції, а аскорбінову кислоту – шляхом преміксингу для уникнення окиснення субстанції за умови контакту зі зволожувачем [380, 381].

Як основна допоміжна речовина, що використовується у виробництві ГЖЛ та забезпечує технологічні та споживчі показники, є жувальна основа Health in Gum[®] марки PWD-01, яка за вимогами до цієї ЛФ повинна складати не менше 80 % від загальної маси гумки [209, 217]. Тому для встановлення способу введення АФІ до складу пресованих ГЖЛ, що розробляються, нами також було досліджено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості композиції HiG[®] марки PWD-01.

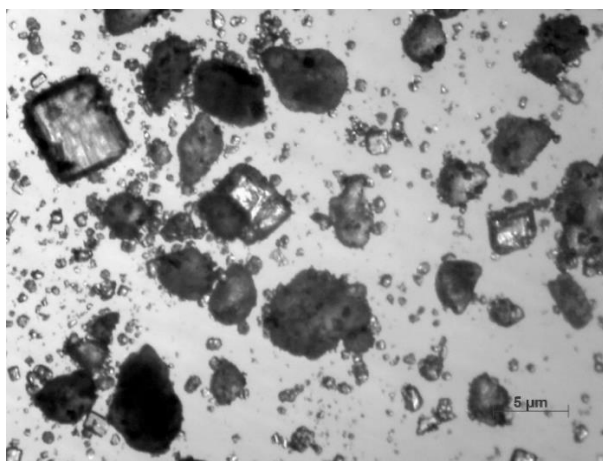
На рис. 4.8 представлено мікроскопічний аналіз жувальної основи та її суміші з досліджуваними АФІ.

Згідно з рис. 4.8, жувальна основа представляє собою білі гранули округлої форми; фактор форми знаходиться в межах 0,82-0,95. Основна

фракція частинок має лінійний розмір, який знаходиться в межах 4,5-5,5 мкм. Суміш АФІ з НіГ® являє собою полідисперсну систему з різними за формою частинками, що не дозволить отримати однорідну масу для пресування та призведе до її розшарування у процесі виробництва ГЖЛ.



а)



б)

Рис. 4.8 Кристалографічний аналіз: а) композиції НіГ® марки PWD-01; б) суміші АФІ з НіГ®

Це також підтвердив ситовий аналіз, результати якого представлено на рис. 4.9.

Згідно з отриманими результатами (рис. 4.9), основну фракцію НіГ® марки PWD-01 складають частинки з розміром $1,0 > n \geq 0,7$. Це передбачає, що лише за умови змішування жувальної основи та аскорбінової кислоти можна

досягти однорідної системи, оскільки частинки цього АФІ за розміром мають наближені значення до розміру частинок HiG[®]. Змішування жувальної основи з двома АФІ не дозволить отримати однорідну систему та досягти рівномірного розподілу лізоциму гідрохлориду у всій масі жувальної гумки. Отже, отримані результати підтверджують попередній висновок про неможливість безпосереднього введення порошку лізоциму гідрохлориду у масу для пресування ГЖЛ.

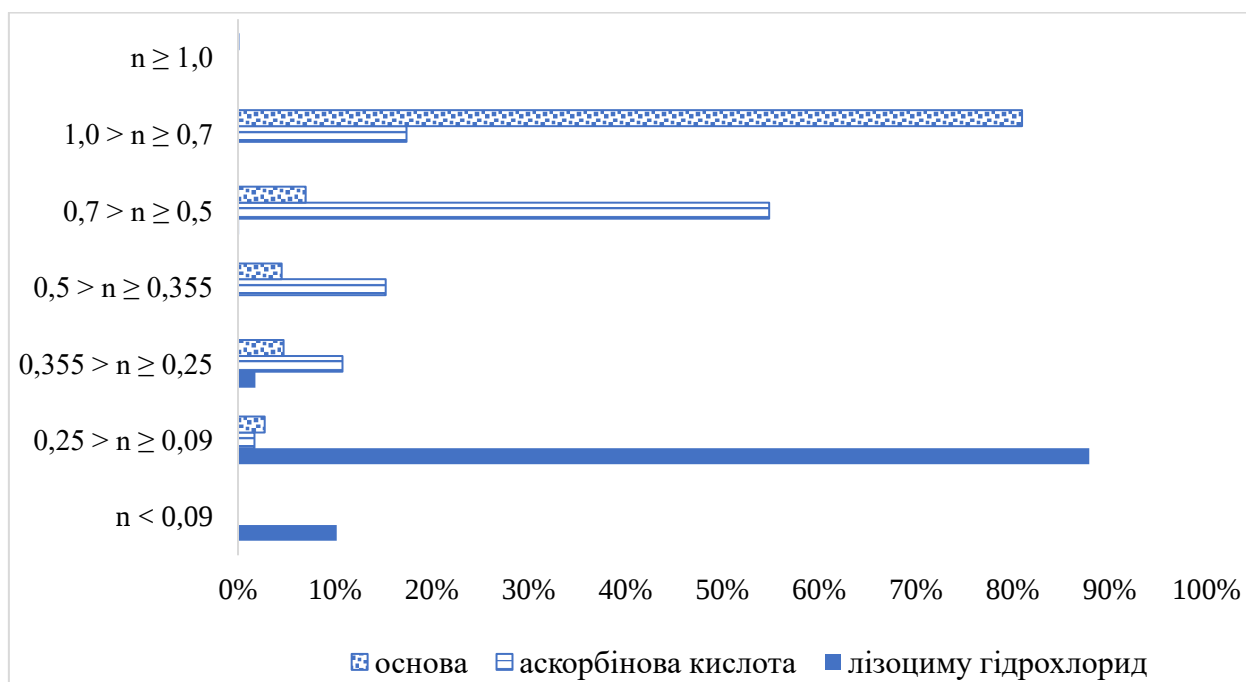


Рис. 4.9 Фракційний склад АФІ та композиції HiG[®] марки PWD-01: n – розмір частинок субстанцій, мм

При дослідженні вологосорбційної здатності HiG[®] марки PWD-01 при різних відносній вологості виявлено специфічну поведінку композиції, що можна пов'язати з наявністю у складі основи синтетичного еластомеру [430]. Результати представлено на рис. 4.10.

Як видно з рис. 4.10, впродовж 7 год спостереження не відбувалось значних змін у масі зразка – при відносній вологості 40, 60 та 75 % маса збільшувалась на 0,10, 0,40 і 1,70 % відповідно, тобто жувальна основа у зазначений термін характеризується як негігроскопічна. Але через 24 год експерименту при значеннях відносної вологості 60 і 75 % спостерігався

значний стрибок у прирості маси жувальної основи до 6,09 та 7,88 % відповідно. Тобто, можна зробити висновок, що жувальна основа проявляє стійкість щодо дії водяних парів навколишнього середовища. Втім, тривалий вплив підвищеної вологості, очевидно, поступово призводить до розм'якшення жорсткої структури еластомеру, що з певного моменту часу обумовлює різке зростання вологосорбційної активності. Своєю чергою, такі зміни можуть спричиняти у подальшому появу липкості гумки, що негативно позначиться на процесі отримання твердої ЛФ та її вживанні. Отже, дані свідчать, що при підвищених значеннях відносної вологості середовища композиція HiG[®] марки PWD-01 є гігроскопічною, що, своєю чергою, також вимагає використання вологопоглинаючих агентів при розробці складу ГЖЛ «Лізодент С». Крім того, лише за умов створення 40 % відносної вологості навколишнього середовища, при якій не відбувається змін у структурі гумки, можливо отримати якісну продукцію.

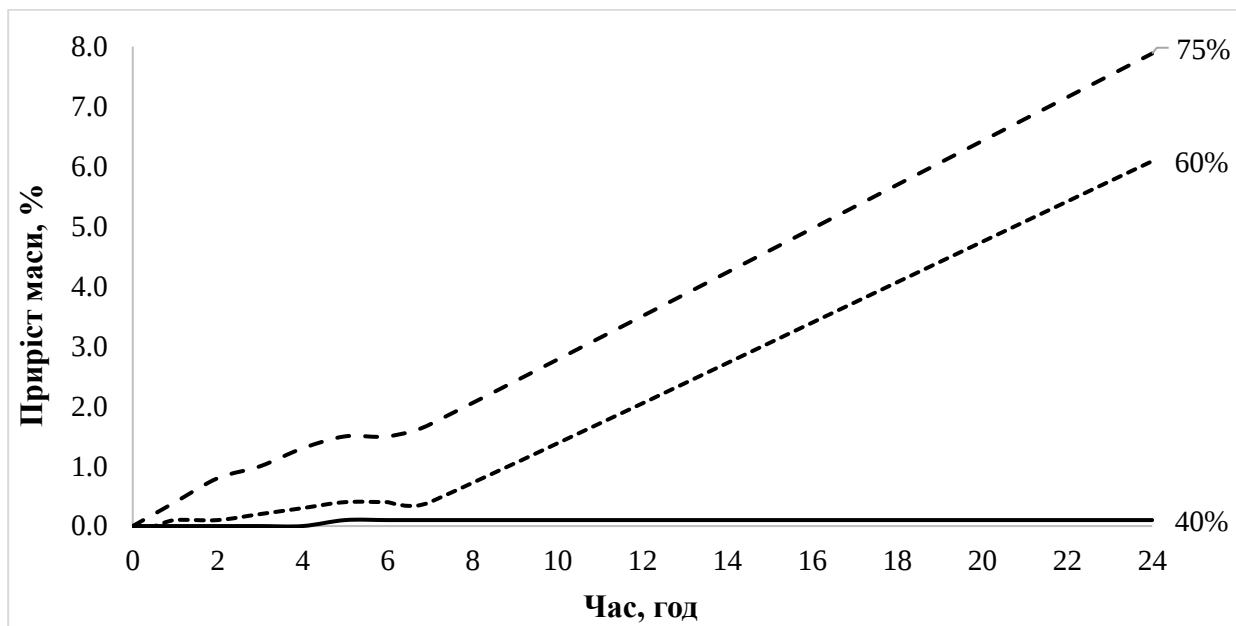


Рис. 4.10 Вологопоглинання композиції HiG[®] PWD-01

У табл. 4.7 представлено результати фармакотехнологічних досліджень композиції HiG[®] PWD-01.

Згідно з результатами табл. 4.7, жувальна основа має хорошу текучість, що підтверджується значеннями кута природного укусу, показника

4.2.4 Одержання маси для пресування гумок жувальних лікувальних «Лізодент С»

Підвищення текучості порошку досягається при використанні технології гранулювання, яка звужує розподіл частинок за розмірами і, таким чином, усуває проблеми сегрегації. Найбільш ефективним способом перетворення порошків у гранули є волога грануляція, що полягає у змочуванні порошкоподібної суміші гранулюючою рідиною з подальшим гранулюванням вологої маси і висушуванням [112, 387, 492]. З метою виключення негативного впливу допоміжних речовин на тканини ротової порожнини, грануляцію лізоциму гідрохлориду було вирішено проводити з використанням етанолу 96 %, який дозволяє швидко отримувати якісні гранули. Для одержання грануляту встановлені кількості лізоциму гідрохлориду, сукралози та порошкової смакової добавки перемішували у змішувачі та зволожували етанолом 96 %. Суміш гранулювали крізь сито з діаметром отворів 2,0 мм, висушували при кімнатній температурі та калібрували крізь сито з діаметром отворів 1,0 мм [88]. Кристалографічний аналіз отриманих гранул та їх суміші з жувальною основою наведено на рис. 4.11.

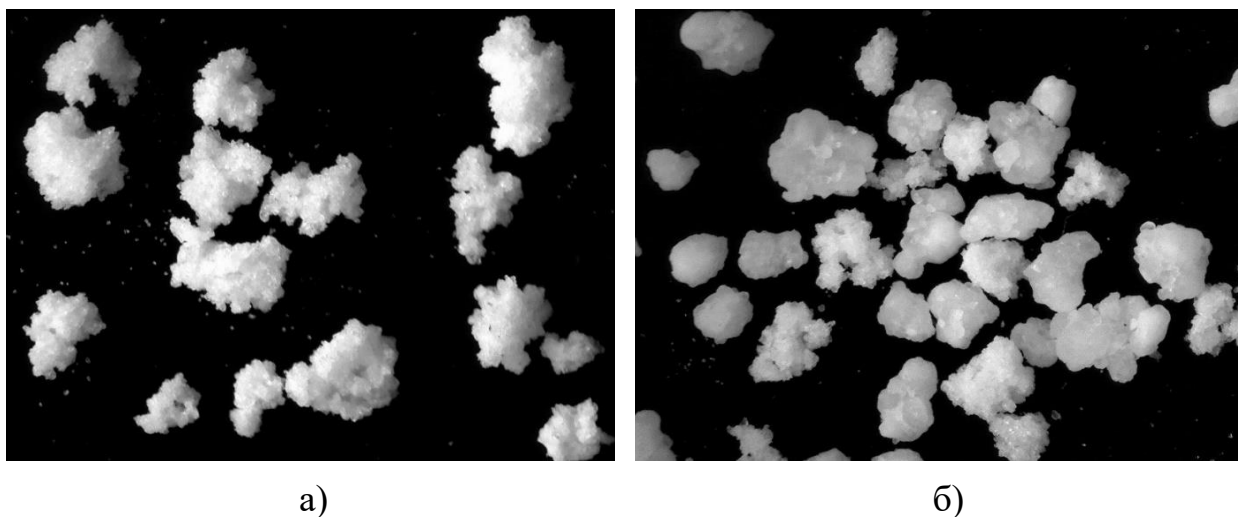


Рис. 4.11 Кристалографічний аналіз: а) грануляту лізоциму гідрохлориду; б) суміші грануляту лізоциму гідрохлориду з композицією NiG[®] марки PWD-01

Результати, наведені на рис. 4.11, свідчать, що отримані гранули лізоциму гідрохлориду за своїм розміром та формою подібні до гранул

композиції HiG[®] марки PWD-01. Фактор форми обох зразків наближається до 1, що свідчить про ізодіаметричність частинок досліджуваних зразків.

Однорідність одержаної суміші також підтверджено дослідженням фракційного складу – основну фракцію HiG[®] марки PWD-01 та одержаного грануляту складають частинки з розміром $1,0 > n \geq 0,7$ (рис. 4.12).

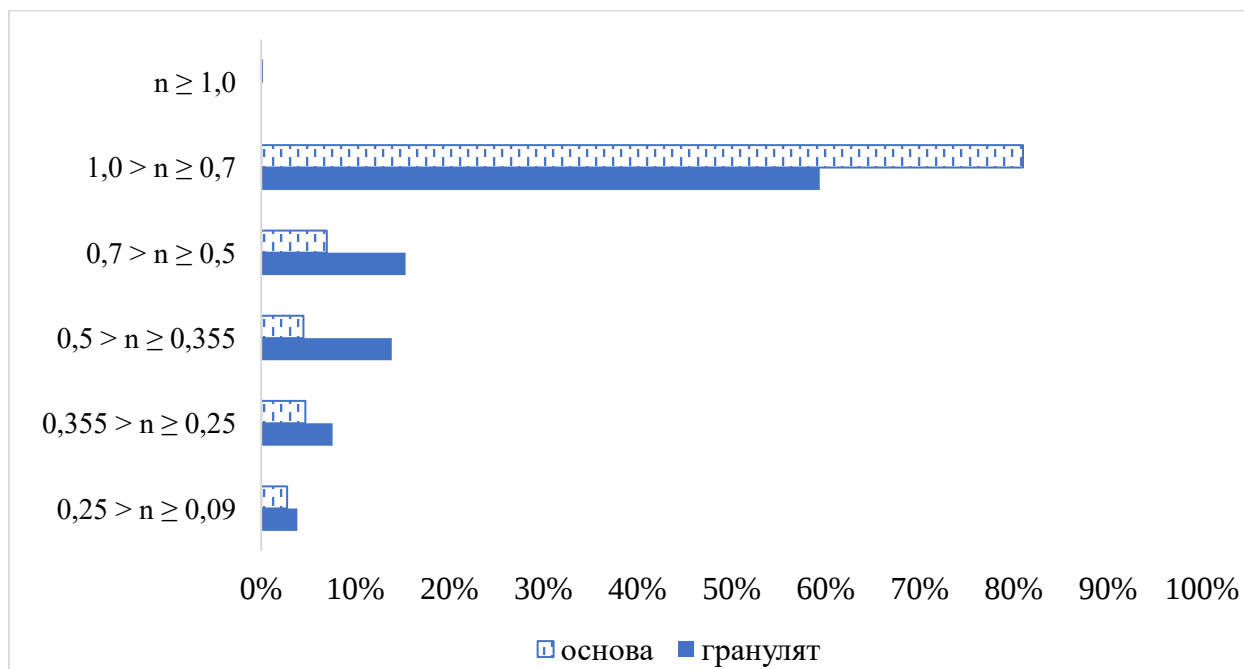


Рис. 4.12 Фракційний склад грануляту та композиції HiG[®] марки PWD-01: n – розмір частинок субстанцій, мм

Оскільки попередньо встановлено, що субстанція лізоциму гідрохлориду є гігроскопічною речовиною, нашим наступним завданням стало вивчення вологосорбційної здатності його грануляту (рис. 4.13).

Як показали результати вологопоглинання (рис. 4.13), гранулят лізоциму гідрохлориду також характеризується гігроскопічністю – при значеннях відносної вологості 40, 60 та 75 % приріст маси зразків за 24 год становив 1,40, 6,89 та 7,19 % відповідно, що перевершує дані з вологопоглинаючої здатності чистої субстанції лізоциму гідрохлориду на 0,10, 0,70 та 0,40 % відповідно. Отже, питанням, що потребує урахування при розробці ГЖЛ «Лізодент С», є зниження вологосорбційної здатності грануляту шляхом введення до складу ЛЗ вологопоглинаючих агентів або дотримання 40 % відносної вологості навколишнього середовища у процесі виготовлення жувальних гумок.

Згідно з отриманими результатами (табл. 4.8), перетворення порошку лізоциму гідрохлориду у гранулят покращило його фармакотехнологічні характеристики. Це, насамперед, дало змогу виключити використання вібропристрою під час вивчення текучості грануляту та пришвидшити час його витікання до 8 сек/100 г. За кутом природного укосу, а також значеннями показника стисливості та коефіцієнта Гауснера текучість грануляту також характеризується як хороша.

Отже, на рис. 4.14 наведено порівняльний кристалографічний аналіз двох сумішей ГЖЛ, отриманих різними способами: а) простим сухим змішуванням субстанцій АФІ з композицією НіГ[®] марки PWD-01 (маса для пресування І); б) змішуванням грануляту лізоциму гідрохлориду та композиції НіГ[®] марки PWD-01 з преміксингом аскорбінової кислоти (маса для пресування ІІ).

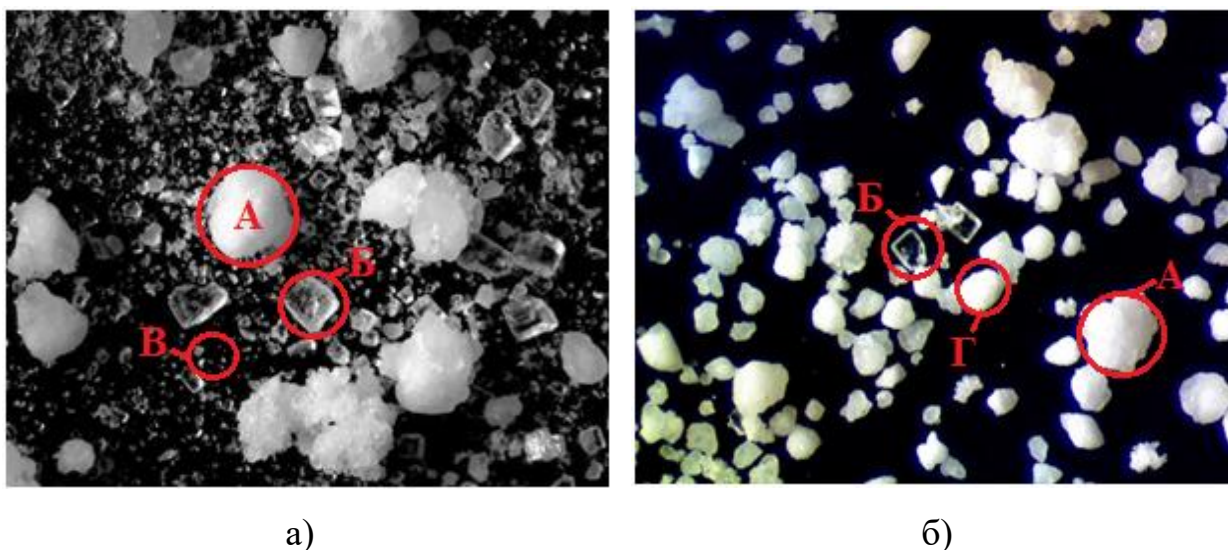


Рис. 4.14 Порівняльний кристалографічний аналіз сумішей ГЖЛ (збільш. у 3,3 рази): а) маса для пресування І; б) маса для пресування ІІ; А – частинки НіГ[®], Б – частинки аскорбінової кислоти, В – частинки лізоциму гідрохлориду та інших допоміжних речовин, Г – гранули, отримані з лізоциму гідрохлориду, сукралози та смакової добавки

Як свідчать результати (рис. 4.14), порівняно з простим змішуванням речовин, що характерно для прямого пресування, використання попередньої грануляції лізоциму гідрохлориду сприяє більш однорідному розподілу АФІ у

масі, що, відповідно, не призведе до її розшарування у процесі пресування і, своєю чергою, сприятиме отриманню якісного ЛЗ.

Це також підтверджено дослідженням фракційного складу – основну фракцію маси для пресування II складають частинки з розміром $1,0 > n \geq 0,5$ (рис. 4.15).

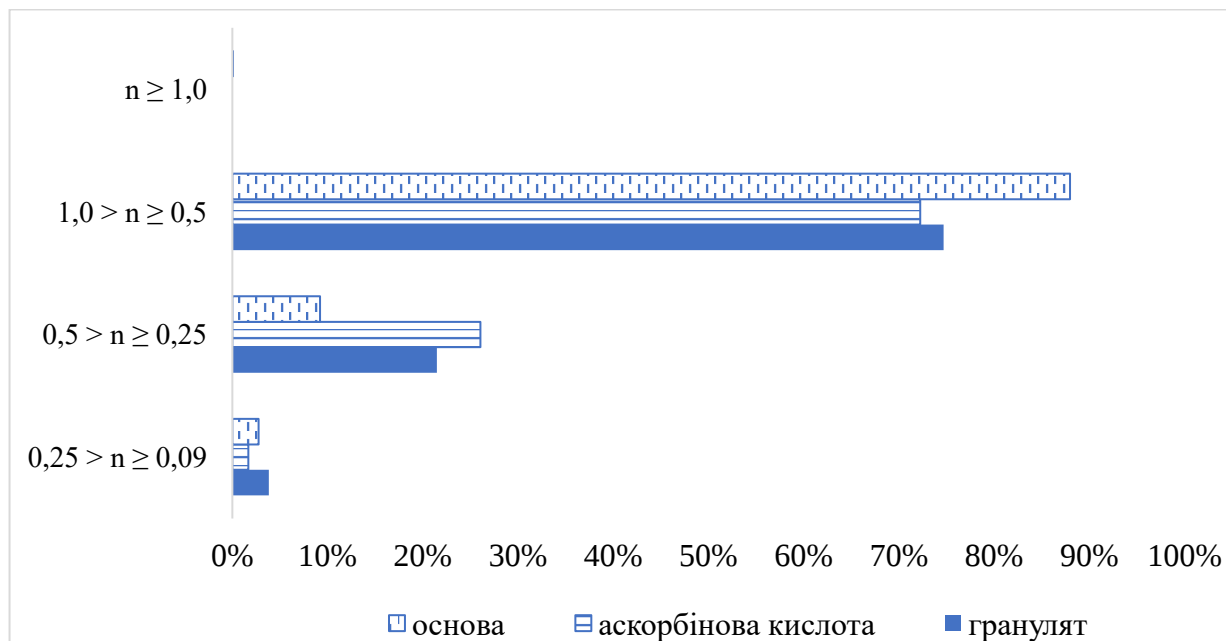


Рис. 4.15 Фракційний склад одержаної маси для пресування II

Проведені фармакотехнологічні дослідження одержаної маси для пресування II (табл. 4.9) також показали кращі результати у порівнянні з масою для пресування I, а саме хорошу текучість на відміну від задовільної.

Таблиця 4.9

Фармакотехнологічні властивості мас для пресування I та II

Фармакотехнологічні показники	Результати	
	маса для пресування I	маса для пресування II
1	2	3
Текучість, с/100 г зразка	$8,95 \pm 0,58$	$7,43 \pm 0,65$
Кут природного укусу $\tan(\alpha)$, град	$37,83 \pm 1,02$	$30,65 \pm 1,70$
транспортир, град.	$36,65 \pm 2,12$	$31,25 \pm 2,72$

Продовження табл. 4.9

1	2	3
Насипний об'єм, V_o , мл	$146,1 \pm 0,5$	$154,3 \pm 0,6$
Об'єм після усадки, V_{1250} , мл	$121,6 \pm 0,3$	$135,0 \pm 0,4$
Насипна густина, $\frac{m}{V_o}$, г/мл	$0,705 \pm 0,007$	$0,648 \pm 0,003$
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$ або $\frac{m}{V_{2500}}$, г/мл	$0,847 \pm 0,009$	$0,740 \pm 0,002$
Показник стисливості, %	17	13
Коефіцієнт Гауснера	1,20	1,14

Примітка. $n = 3$, $p < 0,05$, значення виражені у вигляді середнього $\pm$ довірчого інтервалу

Отже, через низький вміст лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти у складі ЛЗ, що розробляється, та з метою остаточного встановлення способу отримання ГЖЛ «Лізодент С», було проведено випробування на відповідність вимогам ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.40 «Однорідність дозованих одиниць» (ОДО) [33]. Це випробування характеризує ступінь однорідності розподілу АФІ серед дозованих одиниць.

Згідно з ДФУ табл. 2.9.40-1, для визначення ОДО пресованих жувальних гумок необхідно використовувати метод прямого визначення однорідності вмісту (МПВ), який заснований на кількісному визначенні вмісту АФІ та установлення їх відповідності встановленим межам [33].

У цьому випробуванні у кожній з 10 відібраних одиниць ГЖЛ визначали кількісний вміст лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти аналітичними методами, наведеними у розд. 2, та розраховували приймальне число (ДФУ 2.1, загальна стаття 2.9.40, табл. 2.9.40-2) [82]. Результати наведено у табл. 4.10.

Отже, виходячи з результатів розрахованого відносного стандартного відхилення (RSD) та приймального числа (AV) для кожного АФІ у ГЖЛ, спресованих з двох різних сумішей (табл. 4.10), можна зробити висновок, що лише маса для пресування II, одержана з використанням попереднього гранулювання лізоциму гідрохлориду, відповідає вимогам ДФУ (ст. 2.9.40) $L1 = 15,0 \% > AV$ [33]. Це стало підґрунтям для виключення способу простого змішування усіх компонентів при одержанні ГЖЛ.

Таблиця 4.10

**Результати випробування на однорідність дозованих одиниць для ГЖЛ,
одержаних з 2-х різних мас для пресування**

АФІ	Дозована одиниця індивідуального		Середнє значення індивідуального вмісту $\bar{X}$ %	Стандартне відхилення, s, %	Відносне стандартне відхилення, RSD, %	Приймальне число, AV	Відповідність вимогам ДФУ (2.9.40) $1.1 = 15.0 \geq AV$
	X _n	%					
1	2	3	4	5	6	7	8
Маса для пресування І							
Аскорбінова кислота	X ₁	81,90	93,00	16,09	17,30	44,11 (Якщо $\bar{X} < 98,5$, тоді $AV = 98,5 - \bar{X} + k \cdot s$; k = 2,4, якщо n = 10)	Не відповідає (15,0 < 44,11)
	X ₂	111,00					
	X ₃	81,90					
	X ₄	84,50					
	X ₅	74,00					
	X ₆	108,30					
	X ₇	118,90					
	X ₈	105,70					
	X ₉	79,30					
	X ₁₀	84,50					
Лізоциму гідрохлорид	X ₁	82,00	113,79	36,08	31,71	98,88 (Якщо $\bar{X} > 101,5$, тоді $AV = \bar{X} - 101.5 + k \cdot s$; k = 2,4, якщо n = 10)	Не відповідає (15,0 < 98,88)
	X ₂	87,90					
	X ₃	148,30					
	X ₄	135,60					
	X ₅	131,90					
	X ₆	185,70					
	X ₇	79,60					
	X ₈	116,80					
	X ₉	89,50					
	X ₁₀	80,60					

Продовження табл. 4.10

1	2	3	4	5	6	7	8
Маса для пресування II							
Аскорбінова кислота	X ₁	97,90	100,31	2,06	2,05	4,92 (Якщо $98,5 \leq \bar{X} \leq 101,5$, тоді $AV = k \cdot s$; $k = 2,4$, якщо $n = 10$)	Відповідає (15,0 > 4,92)
	X ₂	102,12					
	X ₃	99,01					
	X ₄	98,68					
	X ₅	100,99					
	X ₆	103,55					
	X ₇	101,88					
	X ₈	97,54					
	X ₉	99,47					
	X ₁₀	101,99					
Лізоциму гідрохлорид	X ₁	98,19	99,10	4,52	4,56	10,94 (Якщо $98,5 \leq \bar{X} \leq 101,5$, тоді $AV = k \cdot s$; $k = 2,4$, якщо $n = 10$)	Відповідає (15,0 > 10,94)
	X ₂	92,23					
	X ₃	94,77					
	X ₄	103,68					
	X ₅	105,09					
	X ₆	104,55					
	X ₇	97,46					
	X ₈	96,84					
	X ₉	95,73					
	X ₁₀	102,45					

Примітка. Оскільки для ГЖЛ, одержаних з маси для пресування I, розраховане приймальне число (AV) для обох АФІ значно перевищує значення L1, було вирішено, що подальше випробування ще 20 одиниць для цієї серії гумок проводити не доцільно

Однак, вологопоглинаюча здатність утвореної маси для пресування II не знизилась, а навпаки збільшилась при відносній вологості 60 та 75 % до 7,88 і 9,08 %, відповідно (рис. 4.16), що пов'язано з наявністю у суміші таких гігроскопічних компонентів, як лізоциму гідрохлорид та жувальна основа. При цьому вологопоглинання суміші при 40 % відносної вологості знаходилося приблизно на одному рівні – 0,30 % впродовж 24 год спостереження. Це підтверджує попередні висновки щодо необхідності введення

вологоадсорбуючого агенту у склад ЛЗ та створення відповідних умов при отриманні ГЖЛ, а саме 40 % відносної вологості навколишнього середовища.

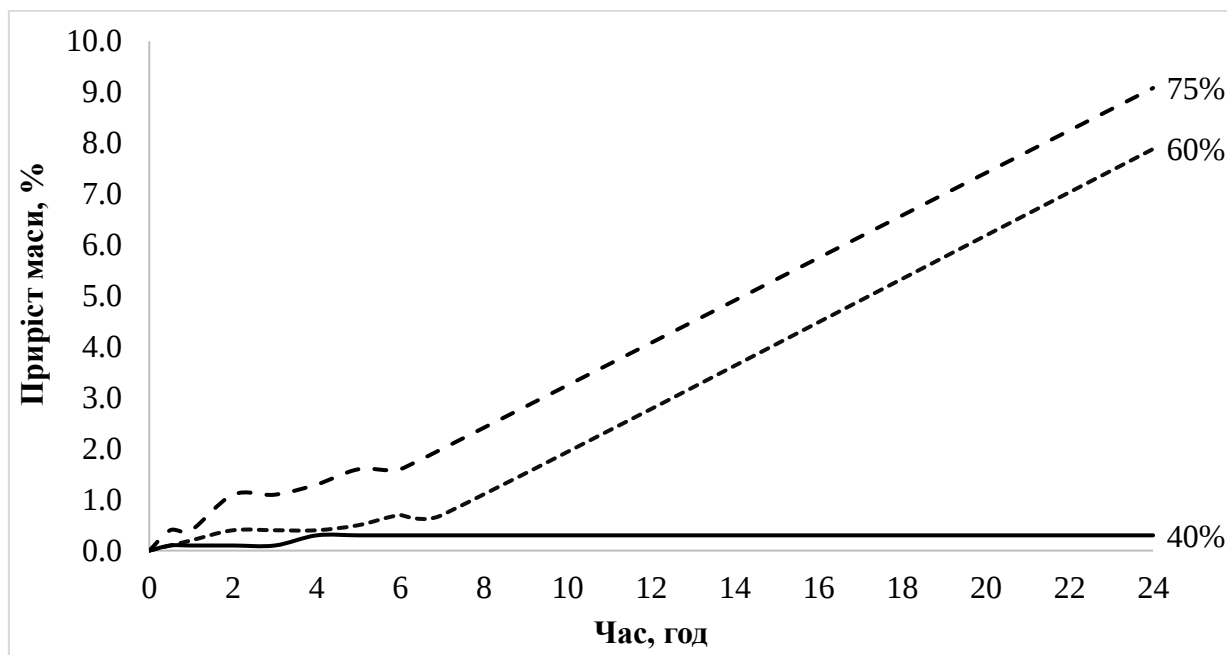


Рис. 4.16 Вологопоглинання суміші грануляту лізоциму гідрохлориду з аскорбіною кислотою та композицією HiG[®] марки PWD-01

4.2.5 Вибір адсорбенту у складі лікувальних жувальних гумок

Попередніми дослідженнями було встановлено необхідність включення до складу ГЖЛ, що розробляються, вологоадсорбуючого агенту, що пояснюється наявністю у гумках «Лізодент С» гігроскопічних речовин – лізоциму гідрохлориду і жувальної основи HiG[®] PWD-01. Крім того, наявність у складі ГЖЛ олійного ароматизатора також вимагає вибору носія, здатного перетворити рідкий компонент у порошкову форму та однорідно розподілити його у масі для пресування. З цією метою нами були використані адсорбенти, які дозволяють легко перетворити рідкі АФІ у порошки з гарною текучістю: аеросил марки 380 (Evonik Resource Efficiency GmbH, Німеччина), Syloid[®] 244FP (Grace Discovery Sciences, США) [148, 273, 470, 494] та Neusilin[®] ULP 2 (Fuji Chemical Industry Co. Ltd, Японія) [43, 315, 402, 428].

Розчин ароматизатора розпилювали на досліджувані адсорбенти та перемішували до утворення однорідної сухої суміші. При цьому їх вибір

ґрунтувався на ступені адсорбції, кількісному вмісті у 1 гумці (співвідношення ароматизатор : адсорбент – 1 : 2) та здатності до однорідного розподілу ароматизатора у суміші, що, відповідно, матиме значний вплив на технологічні властивості маси для пресування [375]. Мікроскопічний аналіз сумішей наведено на рис. 4.17.

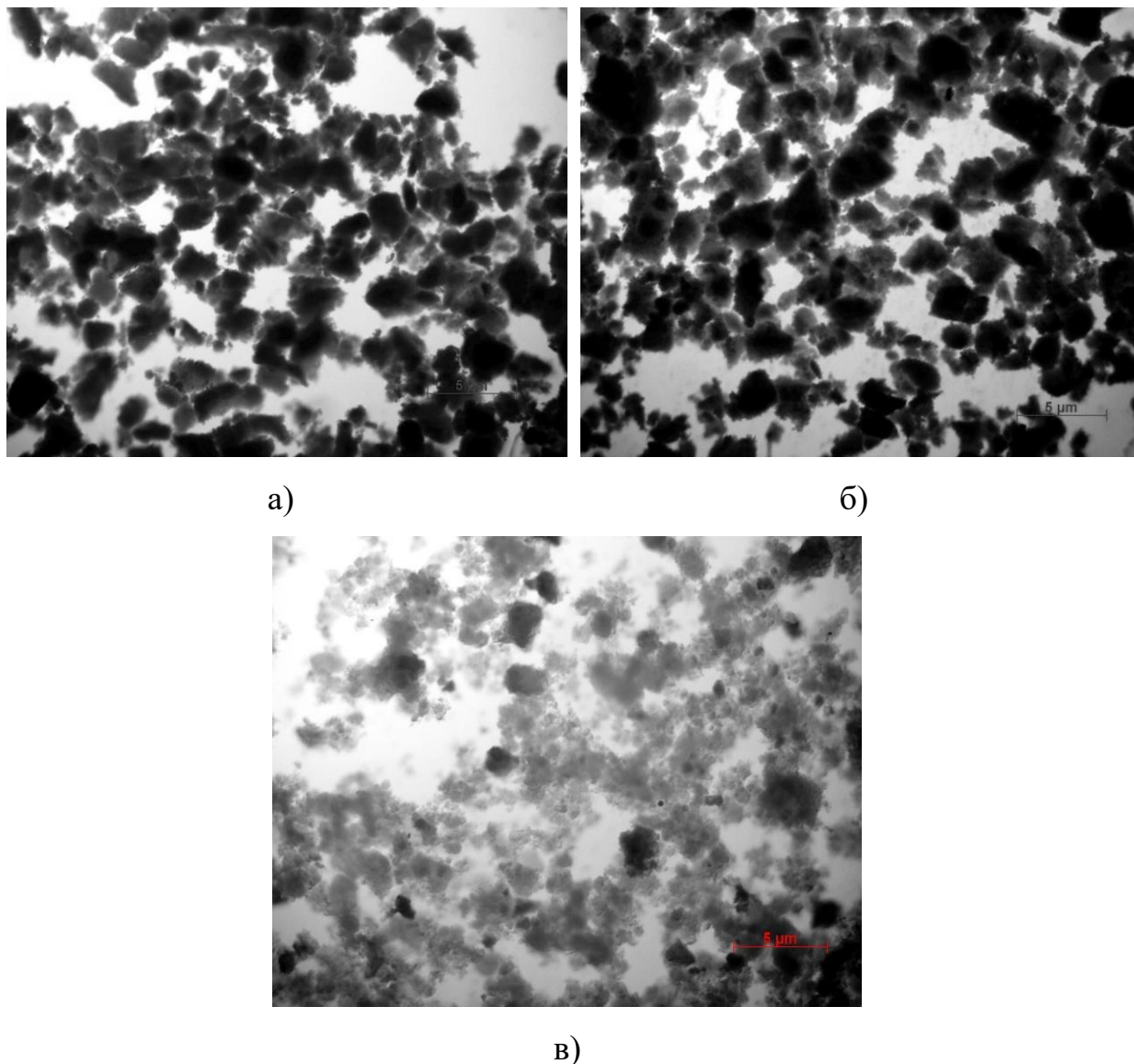


Рис. 4.17 Мікроскопічний аналіз сумішей адсорбентів з ароматизатором:
а) Syloid® 244FP; б) Neusilin® ULP 2; в) аеросил 380

Отримані результати (рис. 4.17) показали, що кожний ексципієнт дуже швидко адсорбував розчин ароматизатора, утворюючи суху порошкоподібну суміш. Але у разі використання аеросилу 380 спостерігалась нерівномірна зміна кольору маси з утворенням агломератів розміром від 0,5 до 2,5 мкм, що,

відповідно, може призвести до неоднорідного розподілу коригенту у масі для пресування. Мікроскопічним аналізом встановлено, що частинки суміші ароматизатора з Syloid® однорідно розподілялись у полі зору, мали однаковий колір та розмір (1,5-2,5 мкм) на відміну від суміші з Neusilin®, де спостерігалися частинки, різні за лінійним розміром (від 1,0 до 4,0 мкм). Тому, базуючись на отриманих даних, аеросил був виключений нами з подальших досліджень.

Враховуючи той факт, що Neusilin® ULP 2 та Syloid® 244FP також грають роль вологорегуляторів, нами було досліджено їх вологосорбційну здатність при введенні у масу для пресування у концентрації 1,0 % (за рекомендаціями фірми Cafosa для уникнення змін смакових характеристик концентрація адсорбенту у жувальній гумці не повинна перевищувати 1,5 % [209, 217]). Дослідження проводили впродовж 24 год спостереження при відносній вологості (в.в.) 40, 60 та 75 %. Результати наведено на рис. 4.18.

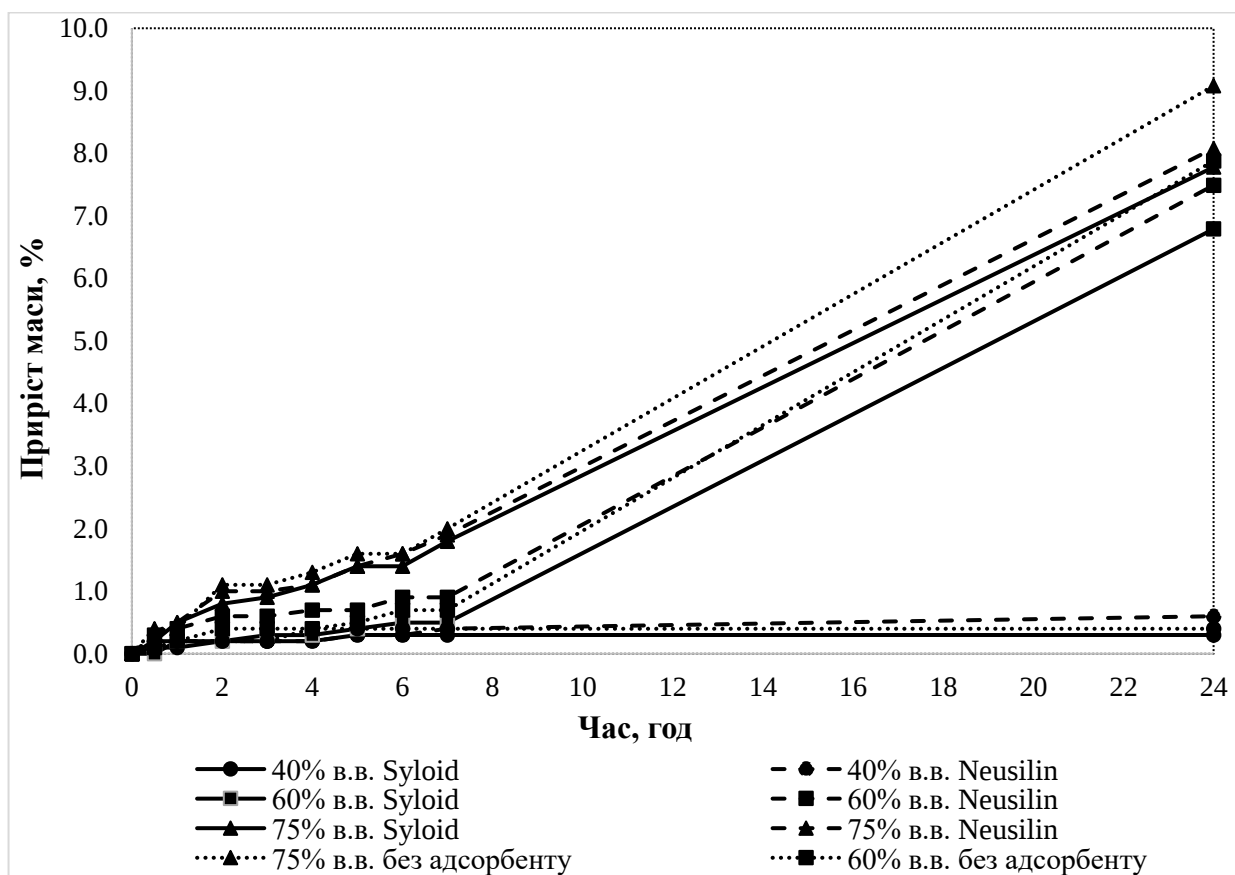


Рис. 4.18 Вологосорбційна здатність адсорбентів при різних відносній вологості

Продовження табл. 4.11

1	2	3
Насипний об'єм, V_o , мл	$147,9 \pm 0,5$	$147,7 \pm 0,9$
Об'єм після усадки, V_{2500} , мл	$126,3 \pm 0,7$	$128,5 \pm 0,4$
Насипна густина, $\frac{m}{V_o}$, г/мл	$0,682 \pm 0,002$	$0,677 \pm 0,003$
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$ або $\frac{m}{V_{2500}}$, г/мл	$0,790 \pm 0,004$	$0,798 \pm 0,003$
Показник стисливості, %	14	15
Коефіцієнт Гауснера	1,16	1,18

Примітка. $n = 3$, $p < 0,05$, значення виражені у вигляді середнього $\pm$ довірчого інтервалу

Як показали результати (табл. 4.11), суміші з Syloid® 244FP та Neusilin® ULP 2 мають хорошу текучість. Це також підтверджено значеннями кутів природного укосу, показників стисливості та коефіцієнтів Гауснера досліджених зразків. Однак, враховуючи усі результати проведених досліджень, як раціональний носій був обраний Syloid® 244FP, який відрізнявся кращими адсорбуючими і вологорегулюючими властивостями.

Наступним етапом наших досліджень став вибір раціональної концентрації обраного адсорбенту [375]. З цією метою у масу для пресування ексципієнт вводився у різних концентраціях – 0,5, 1,0 та 1,5 %. Досліджувався вплив кількості Syloid® 244FP на вологопоглинаючу здатність цього адсорбенту та текучість маси. Оцінку вологосорбційної здатності здійснювали через 24 год спостереження при 60 % відносній вологості. Результати наведено на рис. 4.19.

Отримані результати (рис. 4.19) свідчать, що збільшення концентрації Syloid® 244FP у масі для пресування приводить до покращення досліджуваних показників, але у разі використання адсорбенту у 1,0 та 1,5 % кількостях не спостерігається статистично значущої різниці у значеннях вологосорбційної здатності та текучості. Це, своєю чергою, дозволяє встановити раціональну концентрацію Syloid® 244FP у складі ГЖЛ – 1,0 %.

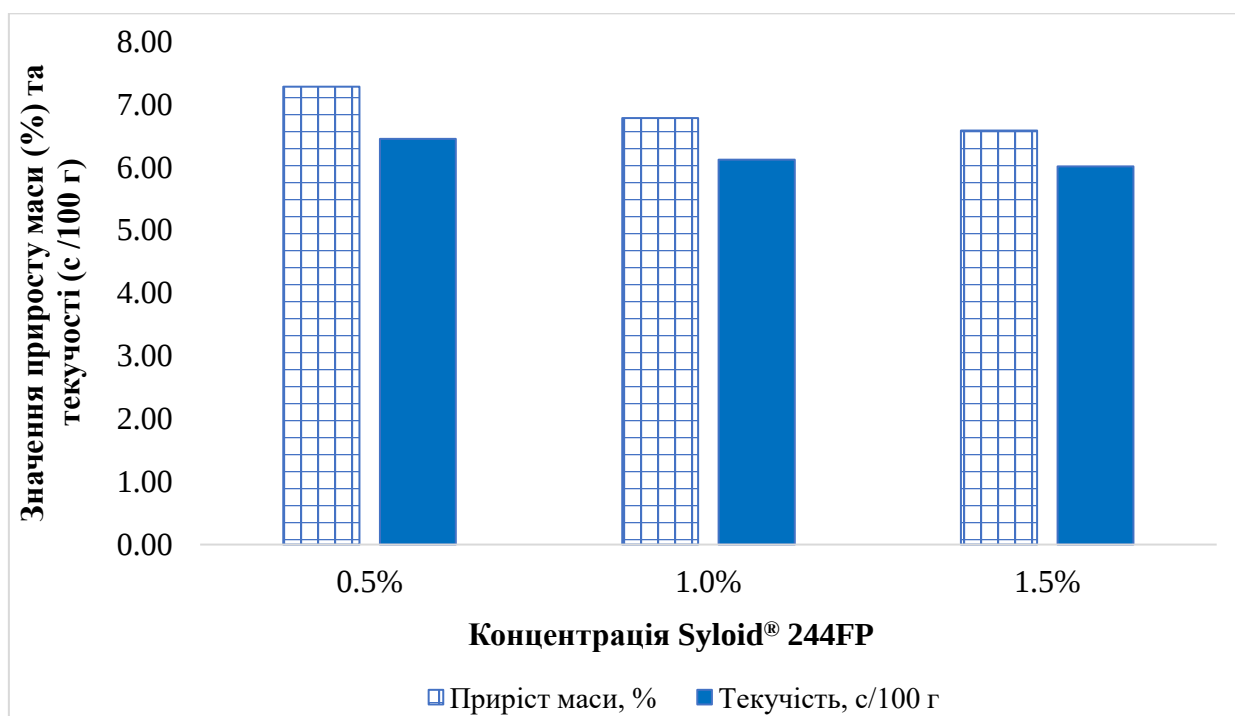


Рис. 4.19 Вплив концентрації Syloid® 244FP на вологосорбційну здатність і текучість маси для пресування

Основним недоліком при одержанні даної ЛФ методом пресування є ефект прилипання ГЖЛ до пуансонів таблеткової машини, що пов'язано з адгезійною природою основи жувальної гумки, як основного домінуючого компонента препарату. За літературними даними для подолання цієї проблеми застосовують наступні способи: зниження швидкості пресування; застосування процедури охолодження маси ГЖЛ та прес-інструментів до температури 10-18 °С; нанесення на поверхню пуансонів тефлонового покриття; використання лубрикантів [174, 513]. Основна функція лубрикантів полягає в запобіганні адгезії ГЖЛ до поверхні прес-інструментів. Їх зазвичай додають на кінцевих стадіях змішування компонентів композиції перед самим пресуванням. Стеарат магнію є найбільш широко використовуваною антифрикційною речовиною у виробництві різних твердих ЛФ через його низьку вартість, високий змащувальний потенціал, високу температуру плавлення (117-150 °С) і хімічну стабільність [122]. Фірма «Cafosa» також рекомендує використовувати як лубрикант у виробництві ГЖЛ магнію стеарат у концентрації 0,5-3,0 %.

Сукралоза	– 0,15
Смакова добавка «Зелене яблуко»	– 2,00
Ароматизатор «Зелене яблуко»	– 0,60
Syloid® FP244	– 1,00
Магнію стеарат	– 1,50
Health in Gum® PWD-01	– до 100,0

4.3 Розроблення технології виробництва пресованих гумок жувальних лікувальних «Лізодент С»

Враховуючи спосіб одержання ГЖЛ «Лізодент С», одним з важливих параметрів, що впливають на якість ЛЗ, є оптимальний тиск пресування. Тому, з метою визначення раціонального зусилля пресування нами було вирішено дослідити його вплив на органолептичні, механічні, текстурні, біофармацевтичні та сенсорні характеристики ГЖЛ.

Зразки жувальних гумок масою 1,0 г та діаметром 13 мм отримували на лабораторному однопуансонному таблетковому пресі моделі НТМ-01Е (МЗТО, Україна) із зусиллям пресування 5, 7, 10 і 15 кН [70, 235]. Значення 5, 10 і 15 кН були обрані на підставі аналізу подібних досліджень [175, 336, 338], а 7 кН – з урахуванням рекомендації фірми Safosa для виробництва пресованих ГЖЛ на основі HiG® [175].

Геометричні параметри та характеристики міцності ГЖЛ, що отримані при різних значеннях зусилля пресування, представлені у табл. 4.13.

Як показали результати (табл. 4.13), зусилля пресування впливало на досліджувані параметри гумок: збільшення тиску у процесі виробництва призвело до зменшення товщини та підвищення стійкості ГЖЛ до механічних навантажень. Однак, навіть партія жувальних гумок, отримана з найменшим зусиллям стиснення, повністю відповідала вимогам ДФУ п. 2.9.7 та 2.9.8 (тобто, стираність не більше 1 % та стійкість до роздавлювання не менше 50 Н для таблеток діаметром 13 мм) [33]. Слід зазначити, що випробування на

міцність не призвело до роздавлення гумки, а лише до її деформації, що, очевидно, пов'язано з пластичною та еластичною природою основи ГЖЛ.

Таблиця 4.13

Геометричні параметри та характеристики міцності ГЖЛ

Зусилля пресування, кН	Геометричні параметри, мм		Стійкість до роздавлення, Н	Стираність, %
	діаметр	товщина		
5	13,02 ± 0,01	5,62 ± 0,03	71 ± 2	0,121 ± 0,001
7	13,01 ± 0,01	5,50 ± 0,02	78 ± 2	0,102 ± 0,001
10	13,01 ± 0,01	5,44 ± 0,05	80 ± 1	0,090 ± 0,001
15	13,00 ± 0,01	5,21 ± 0,03	92 ± 2	0,054 ± 0,001

Примітка. n = 3, p < 0,05, значення виражені у вигляді середнього ± довірчого інтервалу

Цією властивістю можна також пояснити невеликі значення стираності ГЖЛ, проте цей параметр був більш ніж у два рази вищим для гумок, одержаних при 5 кН, порівняно з тими, що були спресовані при 15 кН. Як відомо, запропоновано два основних механізми, які відповідають за стираність таблетки – це відколювання країв і стирання поверхні. Перша пов'язана з мікроструктурою таблетки, тобто пористістю, а друга виникає, коли частинки випадковим чином відриваються від поверхні таблетки [421]. Тому, було проведено оцінку поверхні отриманих ГЖЛ, а також їх мікроструктури у поперечному розрізі за допомогою цифрового мікроскопа Andonstar ADSM301 (Shenzhen Andonstar Technology Co., Ltd., Китай) [69]. Результати представлені на рис. 4.20.

Згідно з отриманими результатами (рис. 4.20), застосування різних зусиль пресування призвело до явних відмінностей в характері поверхні зразків (хоча різниці у поверхні ГЖЛ не можна було спостерігати без збільшення). Тиск у 5 кН не дозволяє отримати однорідну поверхню ГЖЛ, спостерігається рельєфність, утворена неповною деформацією частинок. Збільшення сили пресування до 7 кН і 10 кН призводить до згладжування поверхні ГЖЛ і зменшення її рельєфності. Найбільш гладка поверхня і відсутність рельєфу характерні для зразків, спресованих при 15 кН.

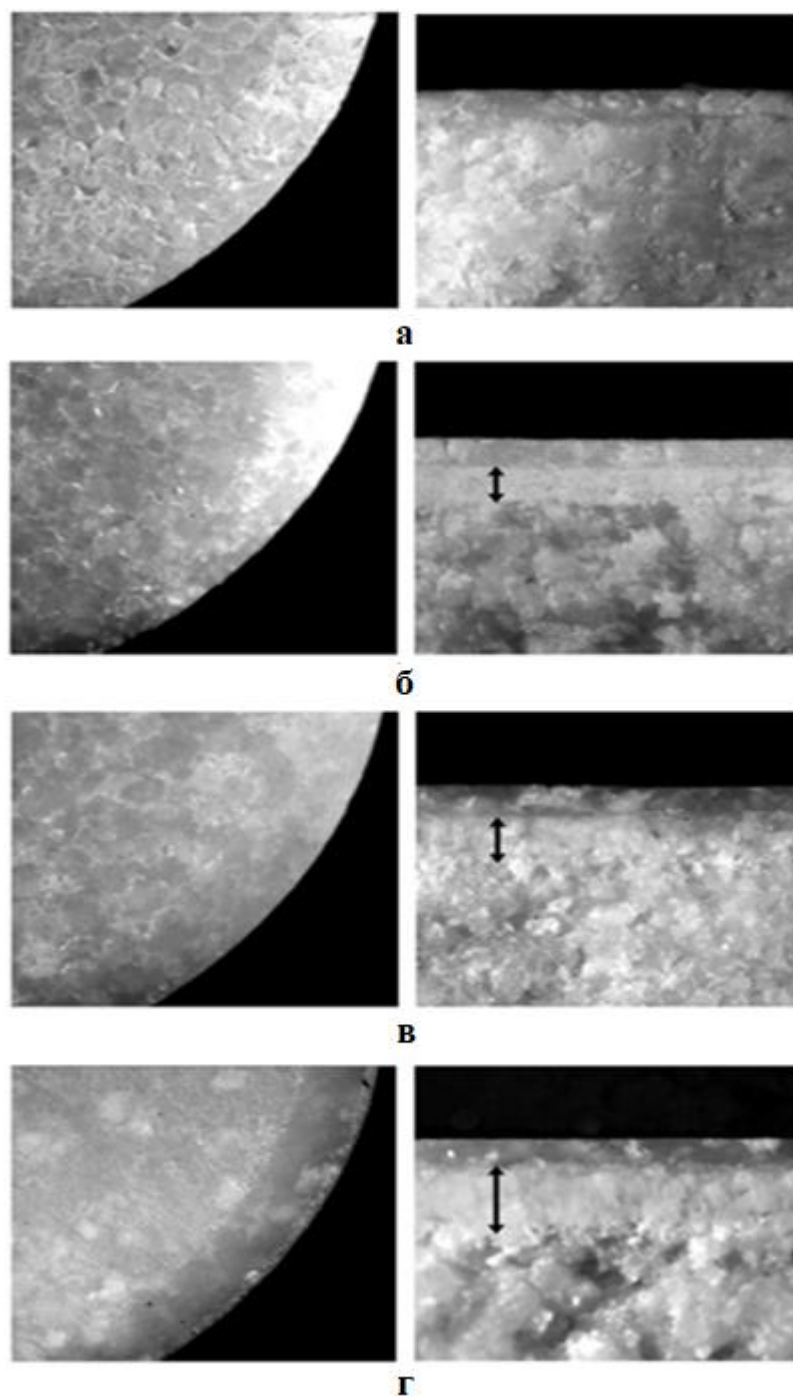


Рис. 4.20 Цифрові мікроскопічні зображення (20-кратне збільшення) поверхні та поперечного розрізу ГЖЛ, одержаних при різних значеннях зусилля пресування: а – 5 кН; б – 7 кН; в – 10 кН; г – 15 кН

Також є відмінності у мікроструктурі ГЖЛ. Всі зразки, за винятком жувальних гумок, отриманих при найменшій силі пресування (5 кН), мають три шари внутрішнього розташування частинок. Верхній (перший) шар утворений частинками, що безпосередньо контактують з пуансоном

таблеткової машини. У цьому шарі простежується максимально однорідна для кожного зразка структура, де окремі частинки практично неможливо розрізнити. При цьому товщина верхнього шару не змінюється зі збільшенням тиску. Однак, був помітний істотний вплив зусилля пресування на наступний (другий) шар ГЖЛ – в міру зміни сили пресування він помітно збільшується (показано на рис. 4.20 чорною стрілкою). Максимальної компактністю розташування частинок володіє зразок, отриманий при 15 кН. У зразках гумок з 5 кН практично відсутній проміжний (другий) шар, що свідчить про недостатній тиск при їх пресуванні. Останній (третій) шар ГЖЛ має більш пористу структуру, що складається з хаотично розташованих частинок включених компонентів. І хоча окремі частинки можна розрізнити, простір між ними, тобто пористість, є надзвичайно низькою [323].

Особливістю використання пресованої ГЖЛ, що відрізняє її від звичайної таблетки, є жування. Тому прилад для визначення стійкості таблеток до роздавлювання не дасть змоги встановити точний результат, оскільки гумки під дією сили не руйнуються як таблетки, а зазнають пружно-пластичної деформації, забезпечуючи відносно тривалий процес жування. Відповідно, важливо оцінити вплив твердості ГЖЛ не з позиції їх механічної стійкості (напр., під час транспортування), а з позиції жування – ступеня деформації, спричиненої певним навантаженням на гумки. Для об'єктивної оцінки цієї характеристики додатково був застосований інструментальний аналіз текстури [70, 175, 235, 372]. Профіль текстури гумки досліджували шляхом проведення тесту на penetрацію за допомогою аналізатора текстури TA.XT.plus (Stable Micro Systems Ltd, Godalming, Surrey, Великобританія). На рис. 4.21 представлено результати аналізу текстури ГЖЛ «Лізодент С», одержаних при різному зусиллі пресування, та функціональною жувальною гумкою «XD Extra Drive AntiStress Relax» як препарату порівняння.

Згідно з результатами, наведеними на рис. 4.21, за твердістю та величиною адгезії ГЖЛ можна розташувати у наступному порядку: 15 кН > 10 кН > 7 кН > препарат порівняння > 5 кН. Тобто, зі збільшенням зусилля

пресування підвищується твердість гумки та її здатність до адгезії, що може призвести до труднощів під час жування та прилипання до зубів і, відповідно, до погіршення споживчих характеристик ЛЗ. У той же час порівняння з комерційною спресованою жувальною гумкою «XD Extra Drive AntiStress Relax» виявило найбільш схожу текстуру еталонного зразка з ГЖЛ, отриманими при зусиллі пресування 5 і 7 кН.

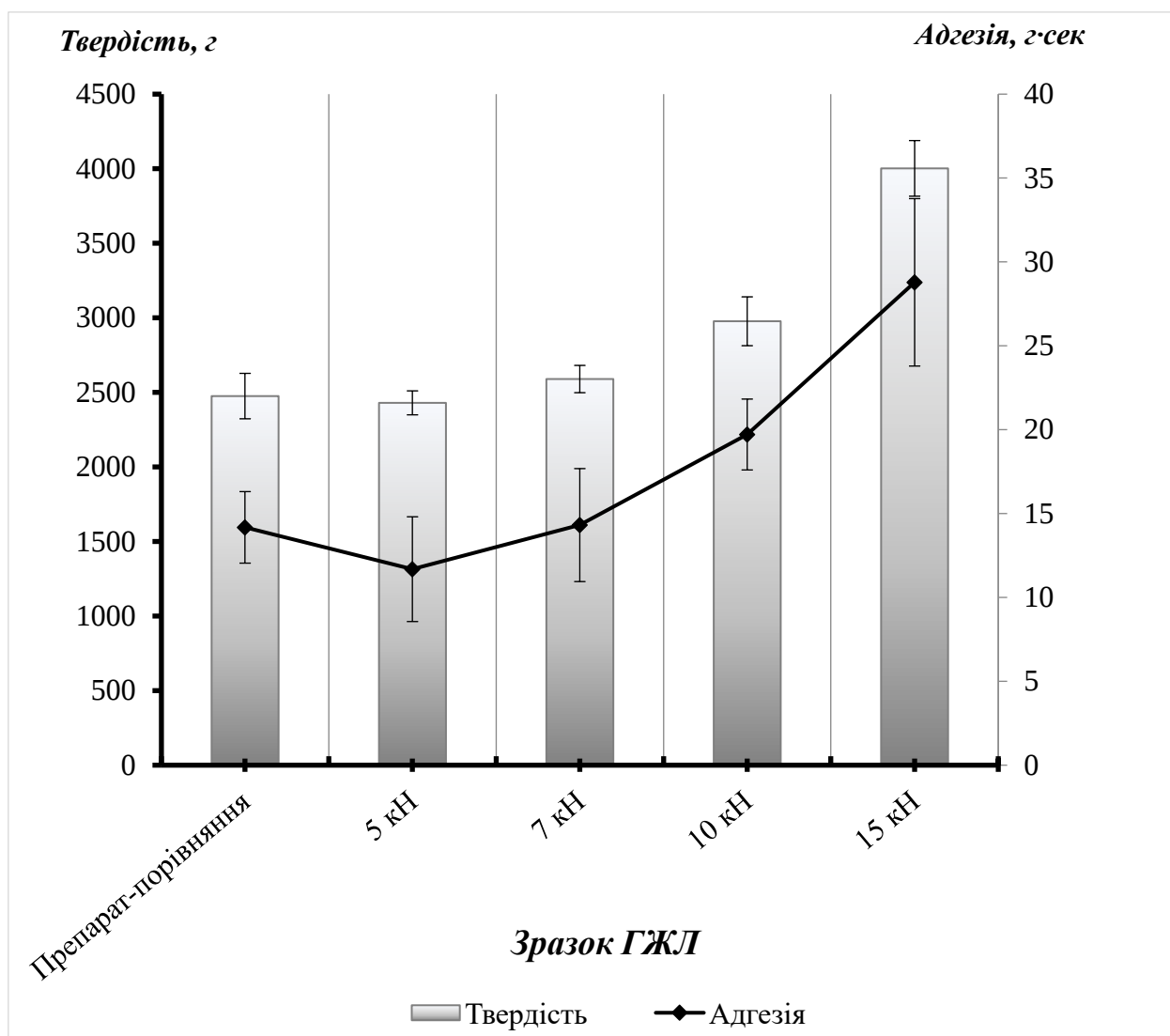


Рис. 4.21 Порівняльна характеристика текстурних властивостей ГЖЛ, одержаних при різному зусиллі пресування, з референтним препаратом

Одним з біофармацевтичних параметрів традиційних таблеток, на який може істотно вплинути підвищення твердості продукту, є профіль розчинення [190]. Відомо, що швидкість вивільнення діючої речовини, перш за все,

залежить від її розчинності – чим краще АФІ розчинний у воді, тим швидше він вивільняється [38, 174]. Порівняно зі звичайними таблетками, як уже було згадано вище, ГЖЛ мають перевагу жування як покращуючого фактору для вивільнення АФІ. Отже, навіть у випадку добре розчинних у воді речовин, до яких відносяться лізоциму гідрохлорид та аскорбінова кислота, рушійним механізмом вивільнення АФІ з ГЖЛ у слину ротової порожнини є не тільки дифузія, але, в першу чергу, механічний стимул. У зв'язку з цим також було вивчено вплив зусилля пресування на кінетику вивільнення АФІ (рис. 4.22).

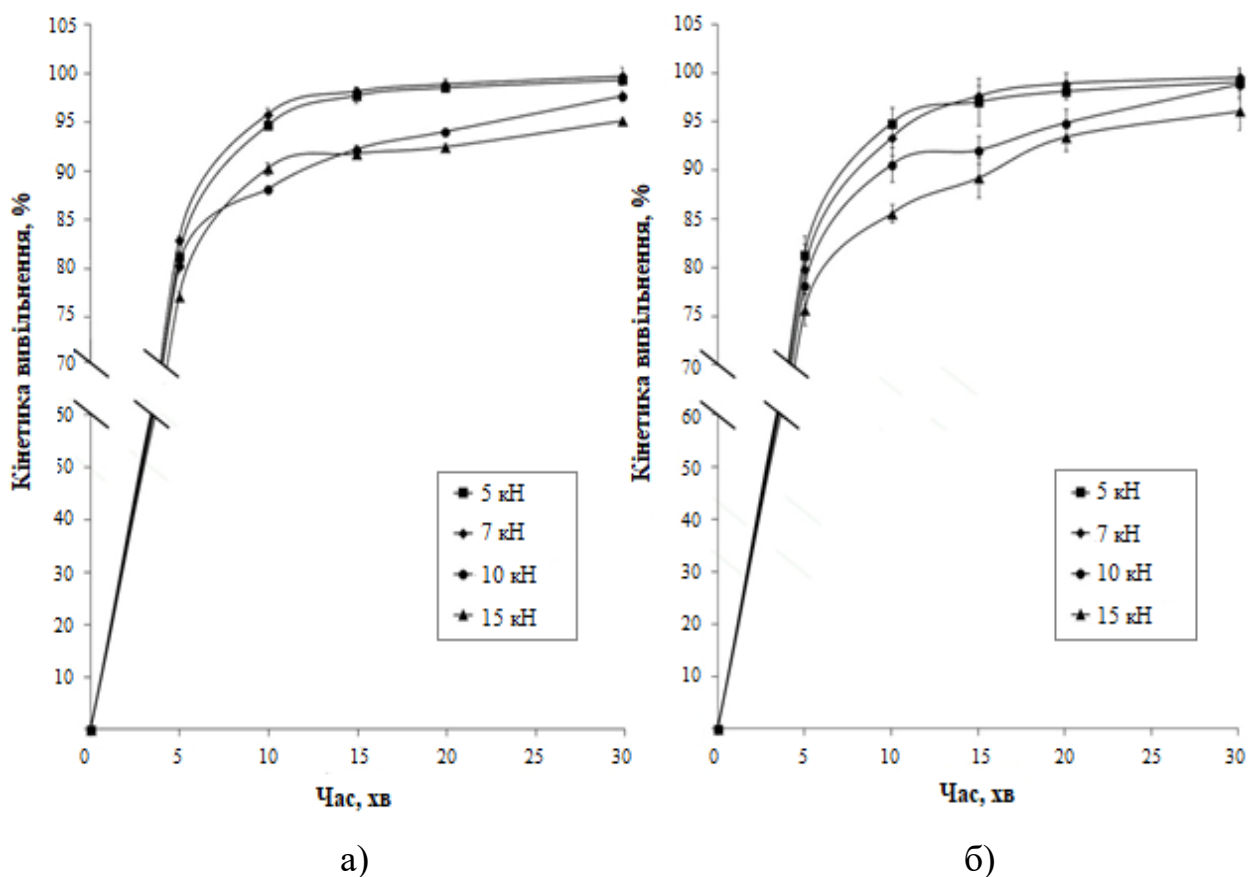


Рис. 4.22 Кінетика вивільнення лізоциму гідрохлориду (а) і аскорбінової кислоти (б) із зразків ГЖЛ, одержаних при різних зусиллях пресування (величини виражені як середнє $\pm$ стандартного відхилення, $n = 6$)

З графіків кінетики вивільнення, наведених на рис. 4.22, видно, що майже 80 % обох АФІ було виявлено у середовищі розчинення вже через 5 хв тесту для усіх досліджуваних зразків ГЖЛ. Однак, величина зусилля пресування певною мірою впливала на профіль розчинення. Загалом, ГЖЛ,

спресовані при більшому зусиллі, демонстрували повільніше вивільнення, хоча найбільша різниця спостерігалася в перших двох точках відбору проб і була менш вираженою у кінці тесту на розчинення. Це може свідчити про те, що початкове вивільнення лікарського засобу значною мірою зумовлене механічною обробкою і, відповідно, залежить від твердості ГЖЛ. Очевидно, подальше вивільнення АФІ з матриці гумки пов'язано з явищем дифузії. Ефект зусилля пресування особливо очевидний при порівнянні кривих кінетики вивільнення зразків, отриманих при найменшому та найвищому тиску стиснення, тоді як гумки з 5 та 7 кН демонструють практично однакову поведінку вивільнення. Наприклад, середній відсоток вивільнення аскорбінової кислоти для зразків ГЖЛ 5, 7, 10 та 15 кН через 10 хв становив 94,87, 93,34, 90,62 та 85,58 % відповідно, а через 30 хв – 99,08, 99,55, 98,88 та 96,11 % відповідно. Отже, ГЖЛ, одержані при менших значеннях зусилля пресування, забезпечать більш повне вивільнення АФІ.

Отже, згідно з описаними вище результатами, нижчі сили пресування здаються більш доцільними з точки зору кращої текстури та профілів вивільнення ГЖЛ. Це припущення також підтверджується тим фактом, що усі досліджувані зразки гумок відповідають вимогам ДФУ щодо їх стійкості до механічних навантажень. Однак, для ГЖЛ, отриманих при менших силах пресування, виявлені деякі недоліки поверхневого та внутрішнього розташування частинок, які можуть впливати на сенсорні відчуття під час жування і погіршувати прийнятність ЛЗ пацієнтом. Тому, за участю 6 добровольців, було проведено оцінку сенсорних характеристик ГЖЛ під час жування експериментальних зразків. Згідно з літературними даними, на початковій стадії жування пресовані ГЖЛ розпадаються на шматочки, і далі, під дією жувальних рухів і слини, відбувається їх агрегація з утворенням єдиної еластичної маси [325]. На підставі цього, а також нашого особистого досвіду для оцінки сенсорних відчуттів зразків ГЖЛ під час жування були обрані наступні критерії: “тактильна гладкість”, “початкова твердість”, “розсипчастість”, “швидкість утворення цілісної гумової маси” та “прилипання

до зубів”. Оцінювання за всіма критеріями проводили від 1 до 5 балів, де 1 відповідає найнижчому, а 5 – найвищому рівню інтенсивності. Результати середніх балів за кожним із згаданих критеріїв для усіх експериментальних зразків ГЖЛ зображені у вигляді схеми, поданої на рис. 4.23.

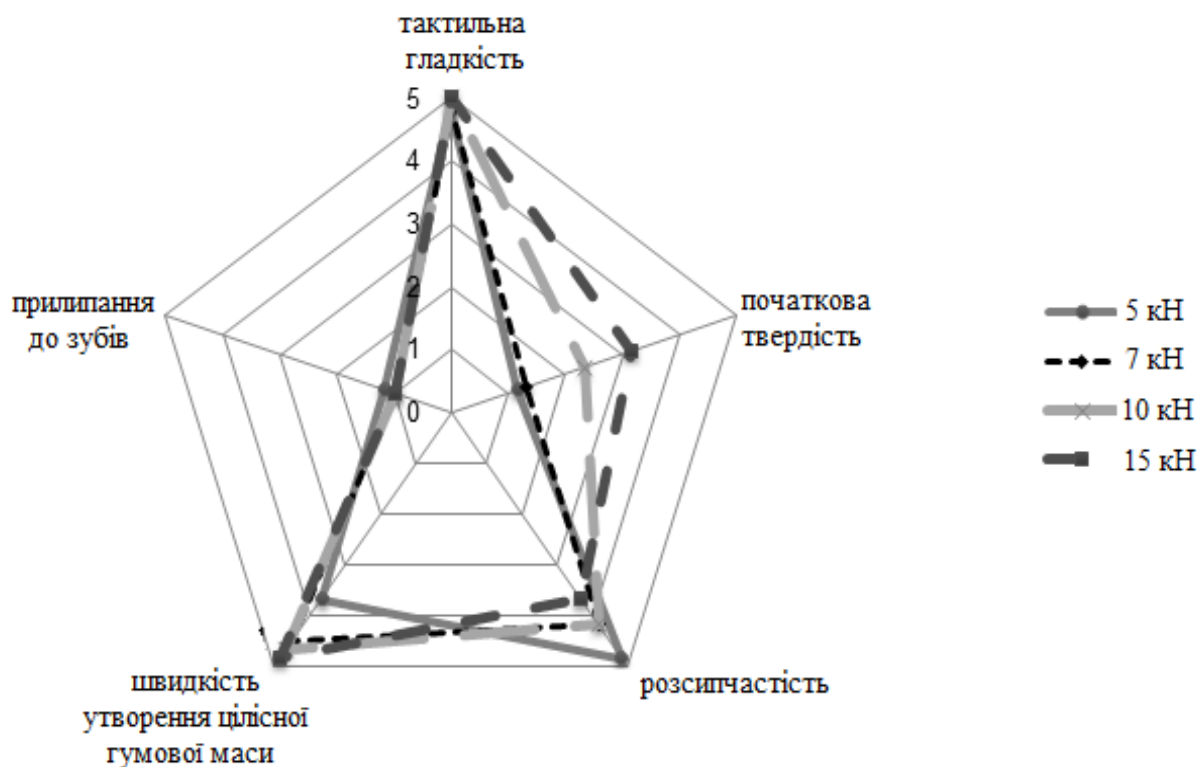


Рис. 4.23 Діаграма середніх балів сенсорних відчуттів під час жування зразків ГЖЛ, одержаних при різних зусиллях пресування

Відповідно до середніх балів (рис. 4.23), зміна зусилля пресування не призводить до значних відмінностей у таких критеріях, як „тактильна гладкість” та „прилипання до зубів”. Усі зразки ГЖЛ не прилипали до зубів (середні показники коливались від 1,00 до 1,17) та сприймалися як гладкі (від 4,83 до 5,00). Це вказує на те, що відмінності, які реєструються описаними вище методами *in vitro* (тобто мікроскопічна характеристика поверхні ГЖЛ або визначення адгезії за допомогою аналізу текстурного профілю), навряд чи можна розрізнити *in vivo*.

З іншого боку, виявляються найбільш помітні відмінності у початковій твердості, розсипчастості та швидкості утворення цілісної маси зразків ГЖЛ. Чим нижче зусилля пресування, тим менша твердість гумки при початковому

жуванні (середні показники склали 1,17, 1,33, 2,33 та 3,17 для 5, 7, 10 і 15 кН, відповідно), більша її розсипчастість (4,83, 4,17, 4,17 і 3,67 для 5, 7, 10 і 15 кН, відповідно) та повільніше (принаймні, суб'єктивно) відбувається утворення цілісної маси ГЖЛ з окремих частинок під час жування (3,67, 4,50, 4,67 і 4,83 для 5, 7, 10 і 15 кН, відповідно).

Звісно, кращим показником для ГЖЛ є менша розсипчастість, але поряд з цим підвищується і її твердість, що може мати більш негативний вплив на прийнятність ЛЗ, враховуючи можливість болісного жування у пацієнтів, які страждають на захворювання пародонта. Отже, це питання вимагає певного компромісу, і, на нашу думку, найкращим рішенням є значення зусилля пресування 7 кН, що також рекомендоване виробником жувальної основи Cafosa. Згідно з одержаними результатами, застосування тиску у 7 кН дозволяє досягти меншої розсипчастості порівняно з 5 кН та практично не впливає на початкову твердість і поведінку вивільнення АФІ з ГЖЛ.

Отже, для одержання ГЖЛ «Лізодент С» раціональне зусилля пресування становить 7 кН, що дозволяє отримувати ЛЗ з гарними органолептичними, механічними, текстурними, біофармацевтичними та сенсорними властивостями.

Процес одержання пресованих ГЖЛ складається з наступних стадій:

- | | |
|------------------------------|---|
| Стадія 1. | Усі компоненти, що входять до складу ГЖЛ |
| Підготовка сировини | «Лізодент» (лізоциму гідрохлорид, аскорбінова кислота, сукралоза, смакова добавка і ароматизатор «Зелене яблуко», Syloid® FP244, магнію стеарат, HiG® PWD-01) зважують на електронних вагах. Композицію HiG® PWD-01 та аскорбінову кислоту просіюють крізь сито з діаметром отворів 1,0 мм. |
| Стадія 2. | Необхідні кількості лізоциму гідрохлориду, |
| Одержання грануляту | сукралози та порошкової смакової добавки |
| лізоциму гідрохлориду | перемішують у змішувачі та зволожують етанолом 96 %. Суміш гранулюють крізь сито з |

діаметром отвору 2,0 мм, висушують при кімнатній температурі та калібрують крізь сито з діаметром отвору 1,0 мм. Одержаний гранулят передають на наступну стадію.

Стадія 3.
Одержання маси для пресування

У змішувач до грануляту при перемішуванні додають жувальну основу HiG[®] PWD-01 та преміксингом аскорбінову кислоту (тривалість перемішування – 10 ± 5 хв). До одержаної маси додають Syloid[®] FP244 та шляхом розпилення вводять олійний розчин ароматизатора з метою його гомогенного розподілення у масі. Після чого суміш ретельно перемішують упродовж 5 хв, щоб порошок став сухим та вільно плинним. Контролюють зовнішній вигляд та однорідність перемішування. В останню чергу до отриманої маси для пресування при перемішуванні додають магнію стеарат. Проводять контроль проміжного продукту.

Стадія 4.
Пресування ГЖЛ

ГЖЛ масою 1,0 г пресують за допомогою таблеткового преса при зусиллі пресування 7 кН, температурі 20 °С та відносній вологості 40 %. Контролюють зовнішній вигляд, геометричні параметри та однорідність маси ГЖЛ.

Стадія 5.
Фасування ГЖЛ у стріп-пакування

Отримані ГЖЛ фасують по 10 шт. у непрозорі блістери з алюмінієвої фольги, перевіряючи кількість гумок у пакуванні, маркування та якість термосклеювання. Жувальні гумки у первинному пакуванні передають на наступну стадію.

Стадія 6.
Пакування у пачки та коробки

Одержану продукцію разом з інструкціями для медичного застосування поміщають у промарковані картонні пачки, а далі у групову тару

(картонні коробки). Контролюють комплектність і відповідність маркування.

На підставі розробленої технології складена технологічна схема виробництва пресованих ГЖЛ «Лізодент С» (рис. 4.24).

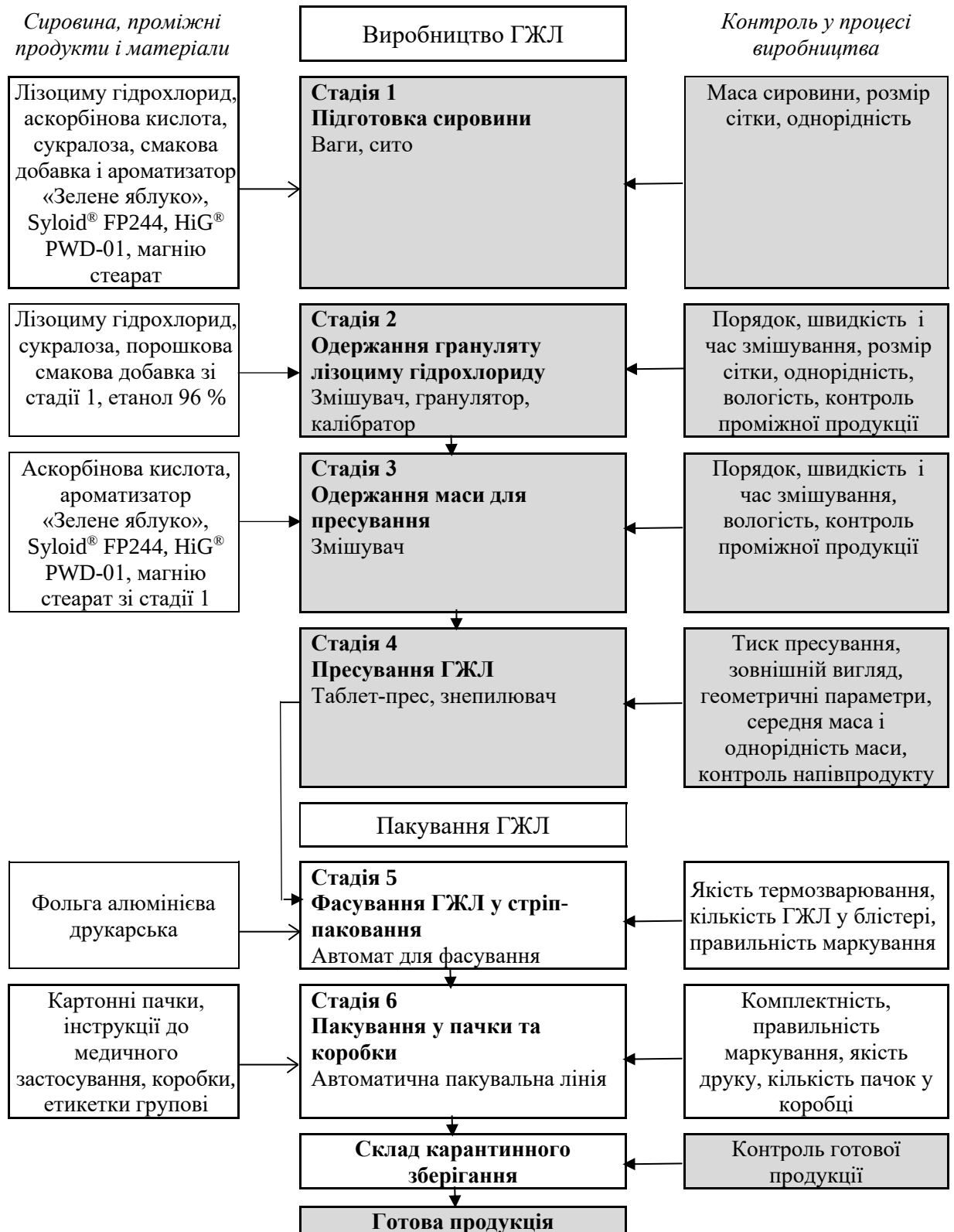


Рис. 4.24 Технологічна схема виробництва ГЖЛ «Лізодент С»

Критичні параметри технологічного процесу виробництва ГЖЛ «Лізодент С» представлені у табл. 4.14.

Таблиця 4.14

**Критичні параметри технологічного процесу виробництва ГЖЛ
«Лізодент С»**

Параметр	Критерій
1	2
<i>Стадія 1. Підготовка сировини</i>	
Маса сировини	Відповідно до розробленої рецептури
Розмір отворів сита (HiG® PWD-01 та аскорбінова кислота)	1,0 мм
Якість просіювання	Однорідність, відсутність грудок сировини
<i>Стадія 2. Одержання грануляту лізоциму гідрохлориду</i>	
Час змішування компонентів	(10 ± 1) хв.
Швидкість перемішування	20 об/хв
Час зволоження	(5 ± 1) хв.
Якість зволоження	Однорідність, повнота зволоження
Розмір отворів сита	2 мм (для зволоженої маси) 1 мм (для висушеної маси)
Час сушіння	(30 ± 5) хв.
Температура сушіння	(20 ± 5) °C
Залишкова волога грануляту	(2,5 ± 0,5) %
<i>Стадія 3. Одержання маси для пресування</i>	
Послідовність завантаження та час змішування компонентів (грануляту, HiG® PWD-01 та аскорбінової кислоти) + (Syloid® FP244, олійний ароматизатор) + (магнію стеарат)	(10 ± 5) хв. (5 ± 1) хв. (5 ± 2) хв.

Продовження табл. 4.14

1	2
Якість перемішування	Однорідність, повнота поглинання ароматизатора адсорбентом
Зовнішній вигляд маси для пресування	Суха, плинна, однорідна маса білого кольору без сторонніх включень
Кількісний вміст АФІ Лізоциму гідрохлориду Аскорбінової кислоти	10,0 мг $\pm$ 10 % в 1 ГЖЛ 20,0 мг $\pm$ 10 % в 1 ГЖЛ
<i>Стадія 4. Пресування ГЖЛ</i>	
Зусилля пресування	7 кН
Температура приміщення	(20 $\pm$ 5) °С
Відносна вологість приміщення	не більше 40 %
Опис	Однорідні ГЖЛ білого кольору, циліндричні (можлива наявність риси та мармуровості)
Геометричні параметри: діаметр товщина	(13,01 $\pm$ 0,01) мм (5,50 $\pm$ 0,02) мм
Однорідність маси	1,0 г $\pm$ 5 %
Стійкість до роздавлювання	Не більше 80 Н
Стираність	Не більше 1%
Кількісний вміст АФІ Лізоциму гідрохлориду Аскорбінової кислоти	10,0 мг $\pm$ 10 % в 1 ГЖЛ 20,0 мг $\pm$ 10 % в 1 ГЖЛ
<i>Стадія 5. Фасування ГЖЛ у стріп-пакування</i>	
Температура термосклеювання (термозварювання) фольги	(170 $\pm$ 5) °С
Кількість ГЖЛ у стріп-пакуванні	10 шт.
Правильність маркування	Відповідність та чітке нанесення тексту (у т.ч. номеру серії та терміну придатності)
Герметичність пакування	100 %
Якість пакування	Цілісність, відсутність пошкоджень і дефектів

Продовження табл. 4.14

1	2
<i>Стадія 6. Пакування у пачки та коробки</i>	
Кількість стріп-пакувань у пачці	3 шт.
Комплектність	У кожній пачці, крім стріп-пакування, повинні бути у наявності інструкції для медичного застосування
Правильність маркування	Відповідність та чітке нанесення тексту (у т.ч. номеру серії та терміну придатності)

Отже, критичні параметри технологічного процесу та встановлені критерії прийнятності, які контролюються на кожній стадії виробництва препарату "Лізодент С", дозволять отримати якісні напівпродукти та готову продукцію.

Висновки до розділу 4

1. Аналіз світового і вітчизняного фармацевтичного ринку встановив 40 найменувань ЛЗ у формі ГЖЛ, що виробляються з використанням продуктів "Cafosa" (Іспанія). З-поміж них засоби, що рекомендовані для застосування у стоматологічній практиці займають 15 %. Лідерське місце з-поміж виробників за кількістю асортиментних позицій посідає США (18 найменувань), друге місце посідає Іспанія (7 найменувань), третє місце – Естонія, яка виробляє 3 ЛЗ у формі ГЖЛ.
2. Проаналізовано цінову кон'юнктуру вітчизняного фармацевтичного ринку на прикладі ГЖЛ. Розраховано коефіцієнти ліквідності та адекватності платоспроможності ГЖЛ для споживачів, результати яких свідчать про обмежену доступність досліджуваних ЛЗ для широких верств населення України.
3. Установлено оптимальні коригенти смаку і запаху, які є невід'ємними компонентами жувальних гумок, та визначено їх раціональні концентрації

у складі ГЖЛ «Лізодент С»: як інтенсивний підсолоджувач – сукралоза у кількості 0,15 % та комбінація порошкової смакової добавки і рідкого ароматизатора смаку «Зелене яблуко» – 2,0 % та 0,6 %, відповідно. Обрано спосіб уведення олійного ароматизатора до складу пресованих гумок – розпиленням на адсорбент з подальшим перемішуванням.

4. Шляхом проведення фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень АФІ, жувальної основи та їх суміші встановлено задовільну текучість для аскорбінової кислоти, допустиму для лізоциму гідрохлориду та хорошу для композиції HiG[®] PWD-01. На підставі проведених досліджень визначено, що лізоциму гідрохлорид раціонально вводити до складу ГЖЛ «Лізодент С» із використанням технології попередньої вологої грануляції, а аскорбінову кислоту, для уникнення окиснення субстанції за умови контакту зі зволожувачем, шляхом преміксингу до суміші грануляту лізоциму гідрохлориду з гумовою основою.
5. На підставі результатів вологосорбційної здатності субстанцій доведено негігроскопічність аскорбінової кислоти та гігроскопічність лізоциму гідрохлориду, жувальної основи і маси для пресування у випадку підвищеної відносної вологості повітря (60 та 75 %). Встановлено, що процес одержання ГЖЛ раціонально проводити при 40 % відносної вологості навколишнього середовища.
6. На підставі результатів фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень як вологопоглинаючу речовину, носій ароматизатора та глідант у складі досліджуваних гумок обрано Syloid[®] 244FP у концентрації 1,0 %. З метою запобігання прилипання маси до прес-інструменту до складу ГЖЛ уведено лубрикант магнію стеарат у концентрації 1,5 %.
7. Як раціональне зусилля пресування ГЖЛ було обрано значення 7 кН, що позитивно вплинуло на текстуру гумок, профіль вивільнення АФІ та сенсорні відчуття під час жування. Одержані гумки відповідали вимогам ДФУ за стійкістю до роздавлювання та стираністю.
8. Біофармацевтичними дослідженнями встановлено високу біодоступність розробленого ЛЗ – при випробуванні впродовж 10 хв спостерігалось

суттєве вивільнення АФІ – більше 90 %, і подальше «жування» (до 30 хв) призводило до практично повного їх розчинення: лізоциму гідрохлориду – $(99,52 \pm 0,33)$ % і аскорбінової кислоти – $(98,31 \pm 0,52)$ %.

9. На підставі встановлення основних технологічних аспектів виготовлення жувальних гумок обґрунтовано раціональну технологію, визначено основні критичні параметри та розроблено технологічну схему виробництва ГЖЛ «Лізодент С».

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Ольховська А. Б. Маркетинговий аналіз асортименту лікувальних жувальних гумок на сучасному фармацевтичному ринку. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика*. 2017. Вип. 27. С. 286–298. (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

2. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Вибір інтенсивного підсолоджувача у складі лікувальної жувальної гумки, що розробляється. *Фармацевтичний журнал*. 2018. №5-6. С. 70–79. DOI: 10.32352/0367-3057.5-6.18.05 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

3. Maslii Yu., Ruban O., Kolisnyk T. Investigations with the aim of obtaining a mass for pressing medicated chewing gums "Lysodent C". *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 3 (19). P. 11–16. DOI: 10.15587/2519-4852.2019.172272 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

4. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є., Ляпунова О. О. Обґрунтування способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти у склад гумок жувальних лікувальних «Лізодент С». *Український*

біофармацевтичний журнал. 2019. № 3 (60). С. 14–22. DOI: 10.24959/ubphj.19.228 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

5. Maslii Y., Ruban O., Kutsenko S. Selection of flavour additives and method of their introduction in the composition of compressed medicated chewing gums. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. P. 59–66. DOI: 10.21303/2504-5679.2020.001189 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

6. Maslii Y., Ruban O., Yevtifieieva O., Hrudko V., Gureyeva S., Goy A., Kolisnyk T. Development and uniformity evaluation of low-dose medicated chewing gums prepared by compression method. *Česká a slovenská farmacie*. 2020. Vol. 69, Issue 1. P. 33–42. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

7. Maslii Y., Kolisnyk T., Ruban O., Yevtifieieva O., Gureyeva S., Goy A., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Bernatoniene J. Impact of compression force on mechanical, textural, release and chewing perception properties of compressible medicated chewing gums. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(11). P. 1808. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111808 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

8. Гумка жувальна лікувальна для застосування у стоматології / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я у 2019 році. Вип. № 6. Реєстр. № 291/6/19. Київ, 2020. С. 250–251.

9. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології : пат. № 122936 України на винахід. № а201903160 ; заявл. 29.03.2019 ; опубл. 20.01.2021, Бюл. № 3. (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів діловодного процесу).

10. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Авторське право на науковий твір «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків», № 90350 від 01.07.2019.

11. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків : метод. рек. Харків, 2019. 18 с. (Особистий внесок: планування змісту, узагальнення даних та написання методичних рекомендацій).

12. Maslii Y. S., Ruban O. A. The choice of intense sweetener in the composition of medicated chewing gum under development. *Synthesis and analysis of drugs* : Abstracts of 47th Conference, Brno, 12th – 14th September 2018. Brno : University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, 2018. P. 61–62.

13. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є. Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження АФІ у складі гумки жувальної лікувальної. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку* : матеріали XI науково-практичної Internet-конференції, м. Харків, 24 трав. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 68–69.

14. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Євтіфєєва О. А., Грудько В. О. Вивчення однорідності дозування лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти у гумках жувальних лікувальних «Лізодент С». *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-річчю заснування Дня фармацевт. працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 135–136.

15. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є. Дослідження з метою одержання маси для пресування гумок жувальних лікувальних «Лізодент С».

Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 14-15 лист. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 122–124.

16. Maslii Yu., Ruban O., Herbina N. The development of medicated chewing gums as a rational dosage form for use in dentistry. *Science and Practice : Abstracts of 10th International Pharmaceutical Conference*, Kaunas, November 15, 2019. Kaunas, 2019. P. 81.

17. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Євтіфєєва О. А., Гурєєва С. М., Гой А. М. Дослідження кінетики вивільнення аскорбінової кислоти і лізоциму гідрохлориду з пресованих гумок жувальних лікувальних. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII наук.-практ. конф. з Міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 вер. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 99–100.

18. Maslii Y., Ruban O., Bernatoniene J., Kasparavičiene G., Kalveniene Z. Conducting postcompressional tests to evaluate the quality of compressed medicated chewing gum for dental use. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation. 2020 Autumn* : Abstracts of International E-conference, Kaunas, October 23rd, 2020. Kaunas, 2020. P. 50.

19. Маслий Ю. С., Колисник Т. Е., Рубан Е. А. Изучение органолептических показателей прессованных лечебных жевательных резинок. *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф., д-ра фармацевт. наук., акад. Казахстанской Нац. академии естественных наук Даулеткельды Каримовича Кияшева, в рамках «90-летия Казахского Нац. мед. ун-та им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, 27 нояб. 2020 г. Алматы, 2020. С. 150–151.

20. Маслий Ю. С., Рубан Е. А. Изучение влияния усилия прессования на механические свойства лечебных жевательных резинок. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : материалы VII Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 10-11 дек. 2020 г. Шымкент, 2020. С. 140.

21. Maslii Y., Kolisnyk T., Ruban O. The influence of compression force on mechanical and textural properties of compressible medicated chewing gums. *Modern Pharmacy – Science and Practice* : Abstracts of the II International scientific-practical Internet-conference, Kutaisi, December 01-21, 2020. Kutaisi : Akaki Tsereteli State University, 2020. P. 79–81.

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ДЕНТАЛЬНОГО ГЕЛЮ «ХОЛІДЕНТ» І ГУМОК ЖУВАЛЬНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ «ЛІЗОДЕНТ С»

Оскільки ЛЗ є продукцією, від якої безпосередньо залежить здоров'я, а часто і життя людини, невід'ємною складовою фармацевтичної розробки будь-якого препарату є його стандартизація. Насамперед, до показників якості препарату відносяться методи ідентифікації та кількісного визначення АФІ, без розроблення яких не можна дослідити стабільність ЛЗ упродовж терміну його зберігання [41].

5.1 Розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів дентального гелю «Холідент»

Розроблення методики ТШХ та СФ визначення АФІ у дентальному гелі проводили на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ під керівництвом зав. лабораторії С. М. Губарь. Випробування методами ТШХ та ВЕРХ були проведені на базі кафедри аналітичної та токсикологічної хімії Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом проф. Л. Іванаускаса.

5.1.1 Визначення якісного вмісту діючих речовин комбінованого гелю

1. Ідентифікація флавоноїдів настойки «Фітодент» у гелі

З метою вибору активних маркерів нами була проведена ідентифікація БАР настойки «Фітодент» у гелі методом ТШХ з використанням таких стандартів як: рутин, кверцетин, ізокверцетин, гіперозид і лютеолін. Визначення проводили згідно з методикою, наведеною у розд. 2. Одержана хроматограма наведена на рис. 5.1.



Рис. 5.1 Хроматограма випробуваного розчину гелю та розчину порівняння

Виходячи з отриманих даних (рис. 5.1), стандартизацію настойки «Фітодент» у досліджуваному гелі пропонується проводити методом оцінки флавоноїдів з використанням рутину в якості активного маркера [253].

2. Ідентифікація холіну саліцилату, лідокаїну гідрохлориду, ніпагіну, ніпазолу

АФІ – холіну саліцилат та лідокаїну гідрохлорид, а також допоміжні речовини – ніпагін та ніпазол, що входять до складу дентального гелю «Холідент», ідентифікували методом ВЕРХ, опис якого наведений у розд. 2. На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаного при кількісному визначенні, часи утримання піків АФІ та консервантів співпадають з часами утримання піків аналізованих речовин на хроматограмі розчину порівняння (рис. 5.2 та 5.3).

5.1.2 Визначення кількісного вмісту діючих речовин дентального гелю «Холідент»

1. Кількісне визначення флавоноїдів настойки «Фітодент» у гелі

Стандартизацію настойки у гелі «Холідент» було вирішено проводити за вмістом флавоноїдів у перерахунку на рутин методом абсорбційної

спектрофотометрії в УФ та видимій ділянках спектра згідно з ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.25 [33, 168, 253]. За основу була узята реакція комплексоутворення флавоноїдів з алюмінію хлоридом. Валідація методики також проводилася відповідно до вимог ДФУ [33]. Маркер – рутин – було обрано за результатами ідентифікації методом ТШХ.

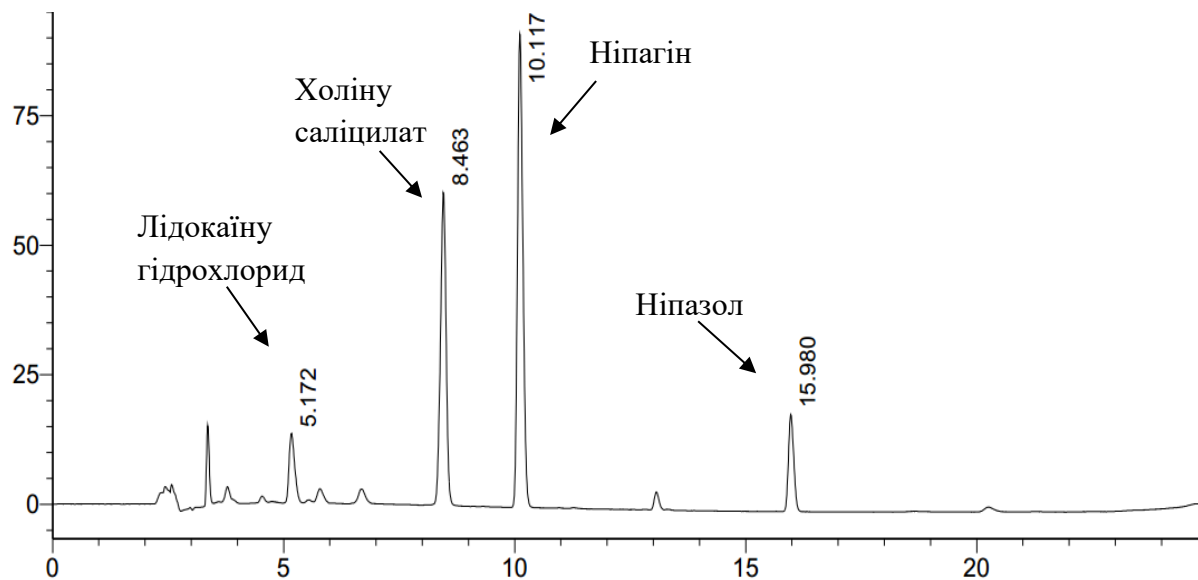


Рис. 5.2 Хроматограма випробовуваного розчину

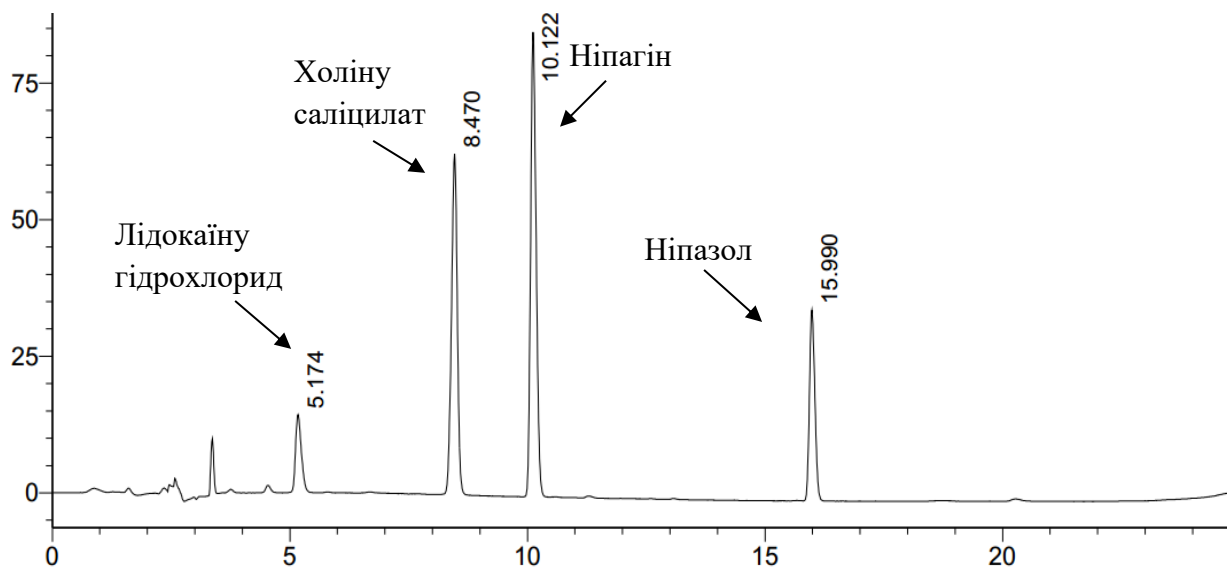


Рис. 5.3 Хроматограма розчину порівняння

В умовах, наведених у розд. 2, були отримані спектри стандарту рутину і гелю (рис. 5.4).

Вміст суми флавоноїдів в аналізованому гелі було запропоновано встановлювати з урахуванням вимог до вмісту даної групи БАР в настійці, нижня межа якого повинна становити не менше 0,01 % (10 мг/г гелю) [73, 253].

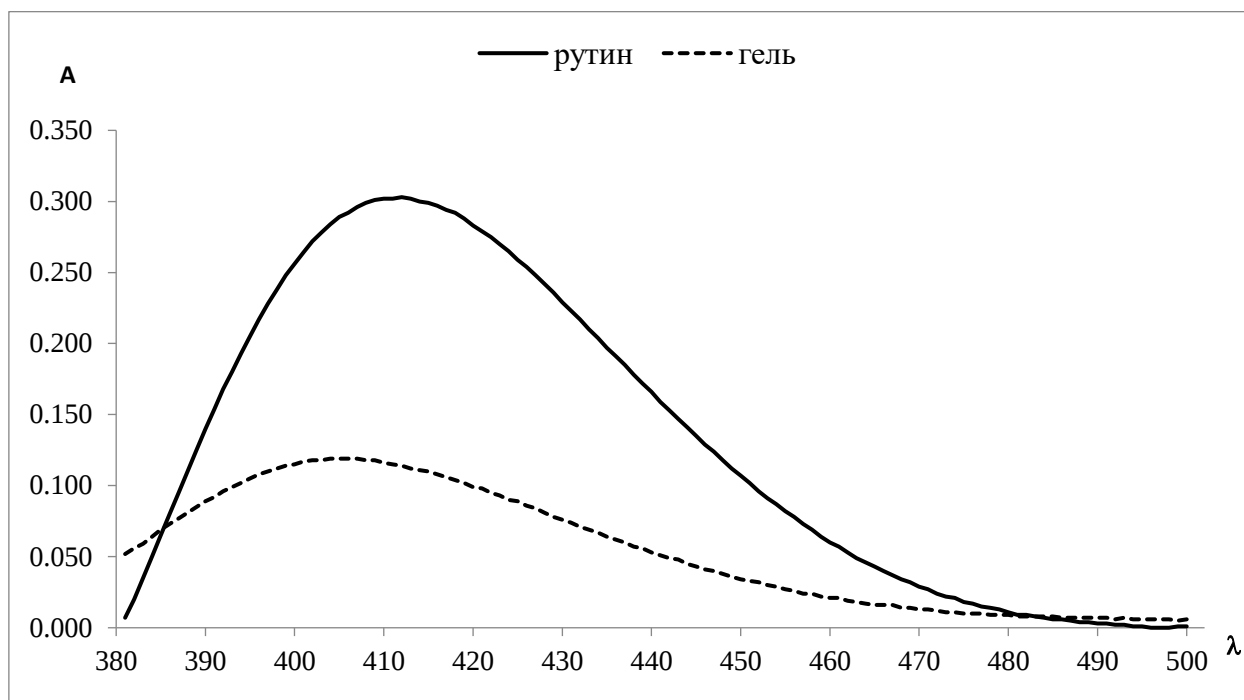


Рис. 5.4 Абсорбційний спектр розчину стандарту рутину і випробуваного розчину

Була проведена валідація методики кількісного аналізу флавоноїдів в досліджуваному гелі, в процесі якої проведена оцінка її специфічності, лінійності, правильності та прецизійності.

У ході проведення валідації було доведено, що пробопідготовка незначно впливає на результат кількісного визначення ($\Delta_{AS}\% \leq \max \Delta_{AS}$; $\max \Delta_{AS} = 6,4\%$; $\Delta_{AS}\% = 1,13\%$).

Для оцінки специфічності готували плацебо гелю і проводили його аналіз за розробленою методикою. Було показано, що відносна систематична похибка, що вноситься іншими АФІ та допоміжними речовинами гелю, є незначною ($\delta_{esx}\% \leq \max \Delta_{AS}$; $\max \Delta_{AS} = 6,4\%$; $\delta_{esx}\% = 1,88\%$).

Для підтвердження лінійності методики було приготовлено 5 модельних розчинів, концентрація яких мінялася рівномірно в межах діапазону застосування: 50-250 % з кроком 50 %.

Характеристики та графік лінійної залежності наведені у табл. 5.1 і на рис. 5.5.

Таблиця 5.1

**Характеристики лінійної залежності методики кількісного визначення
настойки у гелі «Холідент»**

№ з/п	Параметр	Вимоги	Отримане значення	Виконання критерію
1.	$ a $	$\leq 2,6$	0,4957	Виконується
2.	S_0	$\leq 0,84$	0,75	Виконується
3.	r	$> 0,9981$	0,9998	Виконується

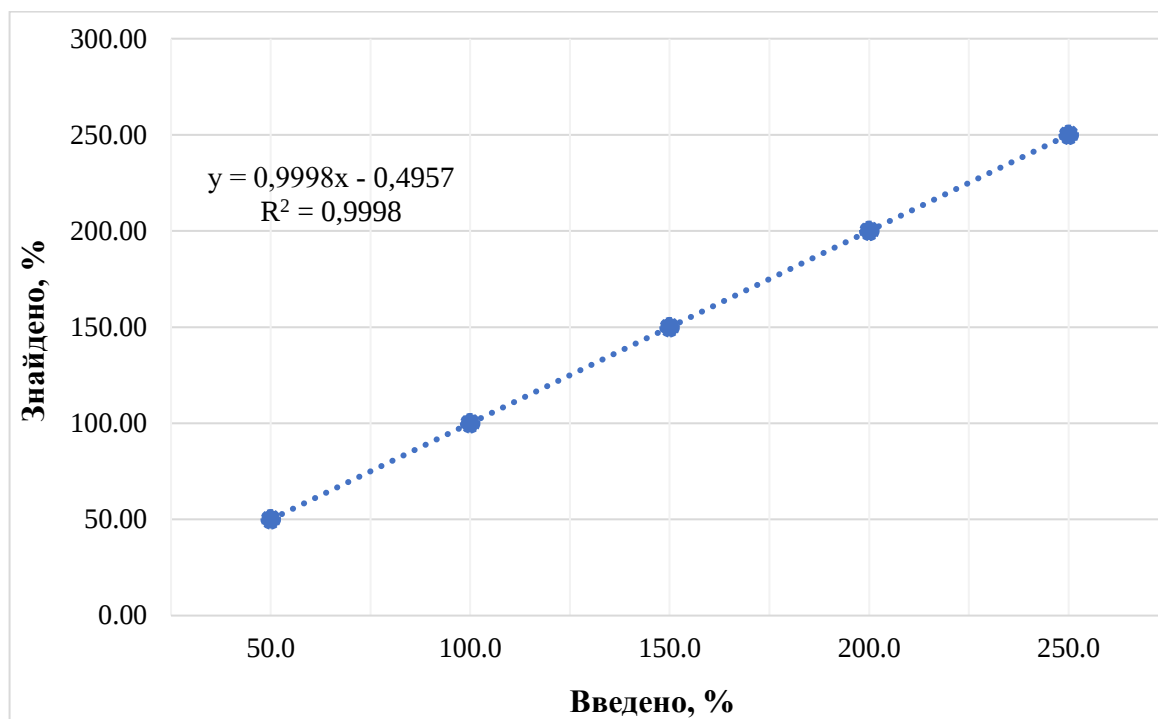


Рис. 5.5 Графік лінійної залежності оптичної густини рутину від концентрації у нормалізованих координатах

Для визначення правильності та прецизійності в межах діапазону використання аналітичної методики були приготовлені 5 випробовуваних розчинів. Для визначення внутрішньолaborаторної прецизійності використовували результати дослідження 6 проб одного зразка двома

аналітиками у різні дні протягом одного робочого тижня з використанням різного мірного посуду. Виконання критеріїв правильності, прецизійності та внутрішньолабораторної прецизійності для визначення суми флавоноїдів по рутину в досліджуваному гелі наведені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Результати оцінки правильності, прецизійності та
внутрішньолабораторної прецизійності методики аналізу**

Параметр	Значення	Критерій		Виконання критерію
		Вимоги до статистичної незначності	Вимоги до практичної незначності	
$ \bar{Z} - 100 $	0,47	$\leq 0,64 \%$	$\leq 2,048 \%$	Виконується
ΔZ	0,80	$\leq 6,4 \%$		Виконується
Δ_{intra}	1,92	$\leq 6,4 \%$		Виконується

Розроблена методика спектрофотометричного визначення суми флавоноїдів була успішно апробована для аналізу тестових зразків комбінованого дентального гелю. Проведений аналіз суми флавоноїдів в експериментальних зразках гелю показав, що вміст БАР в гелі складає від 0,029 % до 0,11 % (за результатами визначення на 9 зразках), що відповідає їх вмісту в настойці «Фітодент» згідно специфікації (не менше 0,01%).

2. Кількісне визначення холіну саліцилату, лідокаїну гідрохлориду, ніпагіну, ніпазолу в дентальному гелі

Визначення проводили методом ВЕРХ згідно з ДФУ, доп. 1, 2.2.29, N. Валідація методики проводилася відповідно до вимог ДФУ [33, 118, 484].

В умовах, наведених у розд. 2, були одержані хроматограми бланк-розчину, випробуваного розчину і розчину порівняння, які представлено на рис. 5.2 та 5.3. Порядок виходу речовин спостерігався наступний: 1 – лідокаїну гідрохлорид, 2 – холіну саліцилат, 3 – ніпагін, 4 – ніпазол.

Отримані нами результати кількісного визначення холіну саліцилату, лідокаїну гідрохлориду, а також ніпагіну та ніпазолу в досліджуваному препараті за наведеною методикою свідчать про її відтворюваність.

Валідація методики кількісного визначення аналізованих речовин проводилася за окремими валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, збіжність, прецизійність, правильність і внутрішньолабораторна прецизійність.

Для оцінки похибки пробопідготовки модельних розчинів і розчину стандартного зразка були розраховані теоретичні значення невизначеності аналітичної операції, які склали: $\Delta_{sp} = 0,28 \%$ (холіну саліцилат), $0,35 \%$ (лідокаїну гідрохлорид), $0,78 \%$ (ніпагін), $0,79 \%$ (ніпазол).

У ході валідації було доведено, що пробопідготовка незначно впливає на результат кількісного визначення.

Розрахована повна невизначеність методики аналізу $\Delta_{AS}\%$ має бути менше $\max \Delta_{AS}$ ($\max \Delta_{AS} = 1,6\%$).

Оскільки використовуваний у методиці метод ВЕРХ є специфічним, для доказу специфічності методики досить виконання усіх вимог до критеріїв лінійності, збіжності, прецизійності, правильності та внутрішньолабораторної прецизійності.

Для вивчення специфічності були приготовлені розчини: розчинник (бланк-розчин), розчини порівняння і випробовуваний розчин. Специфічність методики підтверджена шляхом порівняння хроматограм розчину порівняння, випробовуваного розчину і хроматограми бланк-розчину. Часи утримування піку основних речовин на хроматограмах випробовуваного розчину відповідають часу утримування піків основних речовин на хроматограмі розчину порівняння.

На бланк-хроматограмі не виявлено піків, час утримування яких збігався б з часом утримування піків основних речовин.

Оцінку лінійності проводили на всьому діапазоні застосування методики по методу стандарту. Вивчення характеру залежності оптичної

густини від концентрації проводили, використовуючи 9 модельних розчинів для аналізу з концентраціями: 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 и 120 %.

Результати лінійної залежності площі піку від концентрації холіну саліцилату, лідокаїну гідрохлориду, ніпагіну та ніпазолу наведені відповідно на рис. 5.6-5.9. Характеристики лінійної залежності для аналізованих речовин наведені в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Характеристики лінійної залежності методики кількісного визначення аналізованих речовин

Параметр	Вимоги	Отримане значення				Виконання критерію
		Холіну саліцилат	Лідокаїну гідрохлорид	Ніпагін	Ніпазол	
a	≤2,6	0,9839	1,01	0,9951	0,9899	Виконується
S ₀	≤ 0,84	0,49	0,30	0,21	0,21	Виконується
r	> 0,9981	0,9997	0,9999	0,9999	0,9998	Виконується

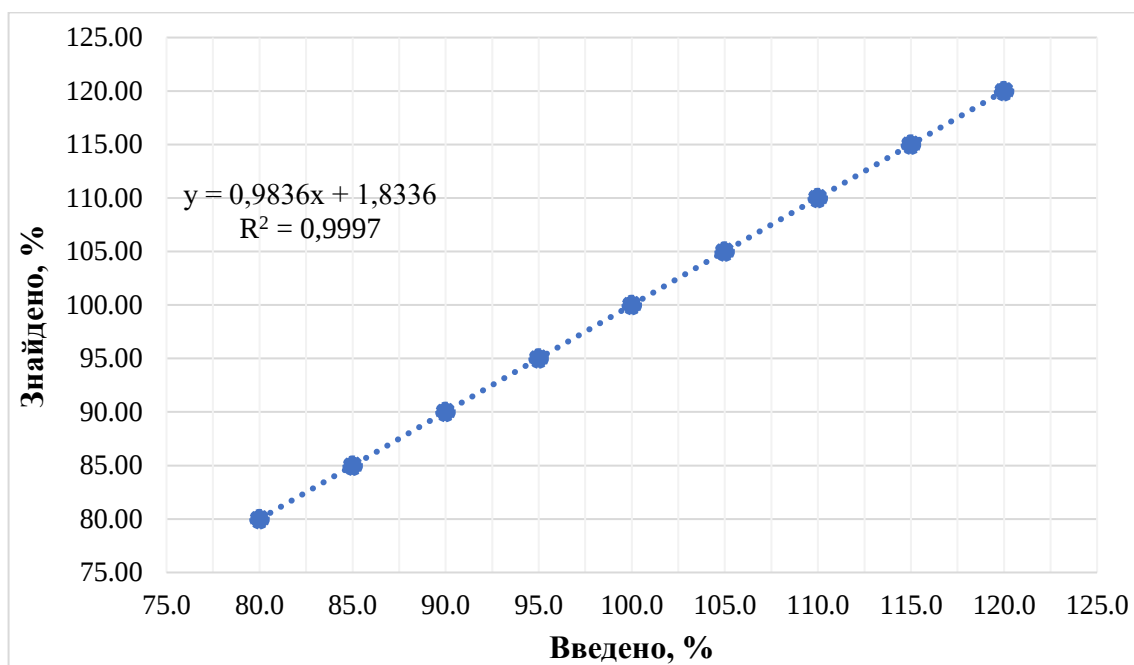


Рис. 5.6 Графік лінійної залежності площі піку від концентрації холіну саліцилату у нормалізованих координатах

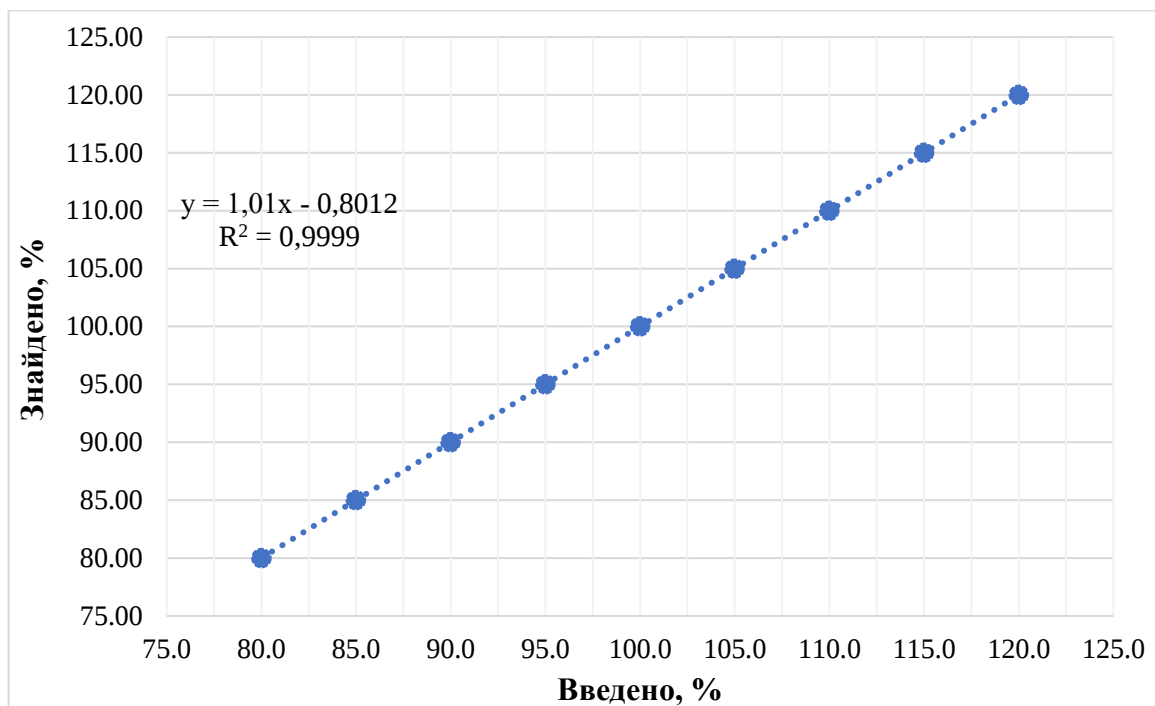


Рис. 5.7 Графік лінійної залежності площі піку від концентрації лідокаїну гідрохлориду у нормалізованих координатах

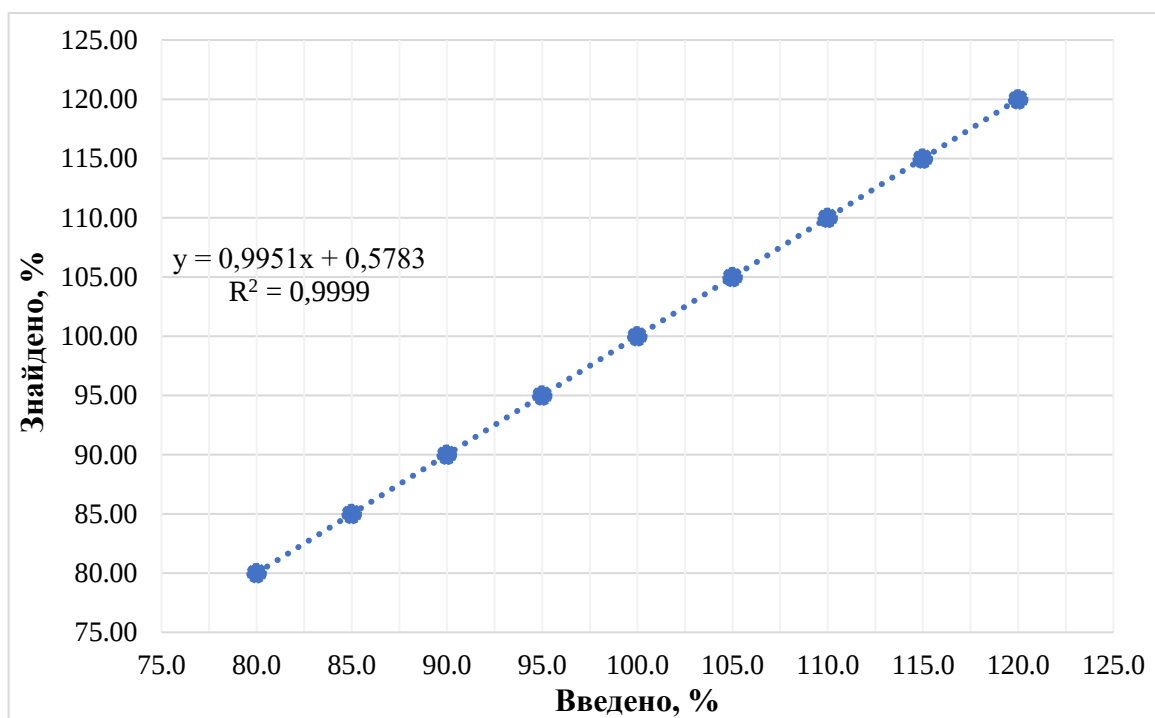


Рис. 5.8 Графік лінійної залежності площі піку від концентрації ніпагіну у нормалізованих координатах

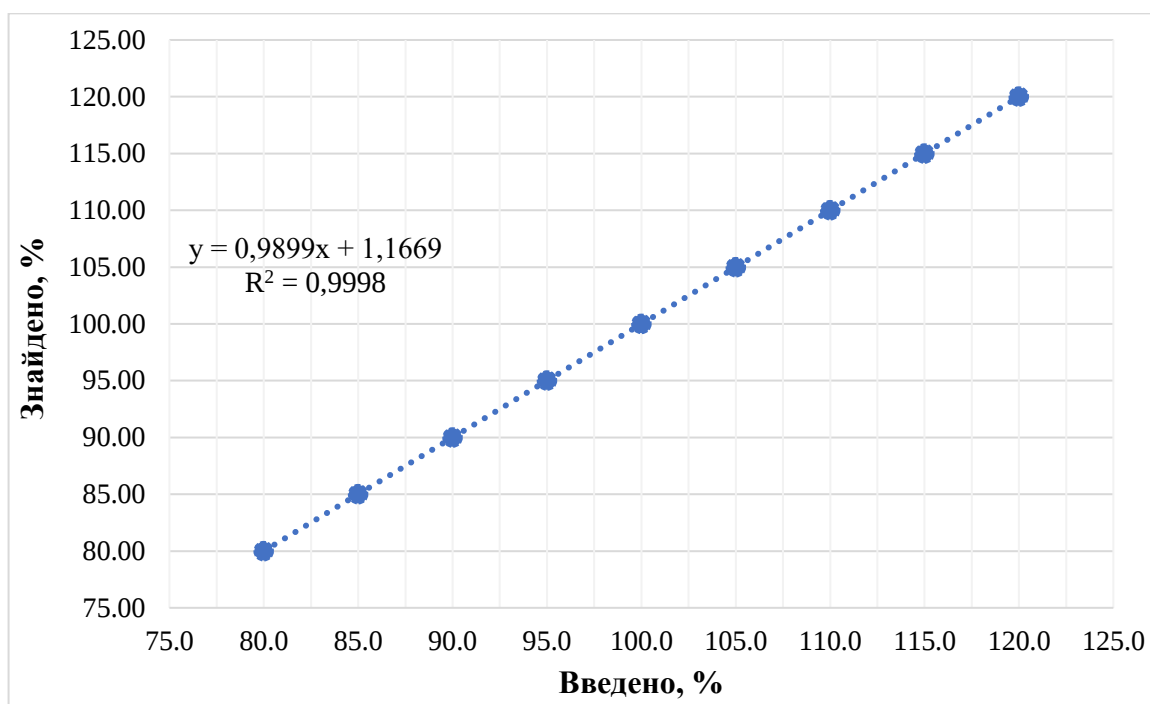


Рис. 5.9 Графік лінійної залежності площі піку від концентрації ніпазолу в нормалізованих координатах

Отримані результати були статистично оброблені методом найменших квадратів відповідно до вимог ДФУ.

Вимоги до параметрів лінійної залежності у нашому випадку виконуються на всьому діапазоні застосування методики (80–120 %).

Для визначення правильності в межах діапазону використання аналітичної методики були приготовлені 9 випробовуваних розчинів, з дотриманням всіх стадій аналітичної методики. Для проведення вимірювань та розрахунку метрологічної оцінки збіжності й правильності методики було отримано три значення площ піків для розчину порівняння і 27 значень площ піків для модельних розчинів. Розраховували фактичні величини ($X_{i\text{факт}}$) відношення середніх значень площ піків для кожного з 27 розчинів до середнього значення площі піку розчину порівняння, отримуючи величини $X_i = (C_i/C_{st}) \cdot 100\%$, $Y_i = (S_i/S_{st}) \cdot 100\%$, а також величину $Z_i = (Y_i/X_i) \cdot 100\%$, яка є знайденою концентрацією у відсотках до введеної.

Для оцінки внутрішньолaborаторної прецизійності використовували відносний довірчий інтервал для 5 паралельних визначень кількісного вмісту

речовин, який повинен бути менше максимально допустимої невизначеності результатів аналізу: $\Delta_z \leq 1,6 \%$. Випробування проводили з використанням однієї серії препарату різними аналітиками на одному хроматографі у різні дні з використанням різного мірного посуду. Внутрішньолабораторну прецизійність підтверджували тим, що величина відносного довірчого інтервалу для п'яти паралельних визначень однієї серії препарату відповідає критерію прийнятності.

Результати розрахунків для усіх досліджуваних компонентів наведені у табл. 5.4.

Таблиця 5.4

**Результати оцінки правильності, прецизійності та
внутрішньолабораторної прецизійності розробленої ВЕРХ методики**

Параметр	Значення	Критерій		Виконання критерію
		Вимоги до статистичної незначущості	Вимоги до практичної незначущості	
1	2	3	4	5
Холіну саліцилат				
$ \bar{Z} - 100 $	0,23	$\leq 0,22 \%$	$\leq 0,512 \%$	Виконується за другим критерієм
ΔZ	0,67	$\leq 1,6 \%$		Виконується
Δ_{intra}	0,307	$\leq 1,6 \%$		Виконується
Лідокаїну гідрохлорид				
$ \bar{Z} - 100 $	0,18	$\leq 0,13 \%$	$\leq 0,512 \%$	Виконується за другим критерієм
ΔZ	0,40	$\leq 1,6 \%$		Виконується
Δ_{intra}	0,452	$\leq 1,6 \%$		Виконується
Ніпагін				
$ \bar{Z} - 100 $	0,10	$\leq 0,10 \%$	$\leq 0,512 \%$	Виконується за обома критеріями
ΔZ	0,29	$\leq 1,6 \%$		Виконується
Δ_{intra}	0,099	$\leq 1,6 \%$		Виконується

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5
Ніпазол				
$ \bar{Z} - 100 $	0,17	$\leq 0,17 \%$	$\leq 0,512 \%$	Виконується за обома критеріями
ΔZ	0,52	$\leq 1,6 \%$		Виконується
Δ_{intra}	0,483	$\leq 1,6 \%$		Виконується

Вивчення стабільності випробуваного розчину проводили протягом 24 год (табл. 5.5). Відмінності між отриманими значеннями площ піків не повинні перевищувати критерій незначущості порівняно з максимально допустимою невизначеністю результатів аналізу ($\Delta_{AS, insig}$), тобто 0,512 %.

Таблиця 5.5

Вивчення стабільності випробуваного розчину

Речовина	Середнє значення S піку свіжоприготованого розчину	Середнє значення S піку розчину через 24 год	Зміни параметру, у відсотках через 24 год
Визначення стійкості стандартного розчину			
Лідокаїну гідрохлорид	121723	121524	0,164
Холіну саліцилат	528296	527178	0,212
Ніпагін	687700	686124	0,229
Ніпазол	277565	276247	0,475
Визначення стійкості випробуваного розчину			
Лідокаїну гідрохлорид	114419	114027	0,343
Холіну саліцилат	519031	518347	0,132
Ніпагін	744451	742357	0,281
Ніпазол	150080	149634	0,297

За результатами визначення (табл. 5.5) встановлено, що для оптимальних умов хроматографування необхідно використовувати свіжоприготований розчин порівняння протягом 24 год.

Згідно з розробленою методикою, було досліджено кількісне визначення холіну саліцилату, лідокаїну гідрохлориду, ніпагіну та ніпазолу в складі комбінованого дентального гелю. Були отримані наступні результати: вміст холіну саліцилату в одному грамі досліджуваного препарату складає 0,0782 г; а вміст лідокаїну гідрохлориду – 0,0153 г, що говорить про валідність запропонованої методики кількісного визначення АФІ у стоматологічному гелі під умовною назвою «Холідент». Кількісне визначення допоміжних речовин: вміст ніпагіну в одному грамі досліджуваного ЛЗ складає 0,00149 г; а вміст ніпазолу – 0,00049 г.

5.2 Розроблення проєкту методик контролю якості, дослідження стабільності та визначення терміну придатності дентального гелю «Холідент»

За результатами проведених органолептичних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень дентального гелю «Холідент» було розроблено проєкт МКЯ. До його складу внесено показники, які дозволяють оцінити якість та критерії стабільності розробленого ЛЗ упродовж усього періоду придатності, а саме: опис, ідентифікація та кількісне визначення активних і допоміжних речовин, однорідність, рН, мікробіологічна чистота, маса вмісту одиниці пакування [33]. Відповідну специфікацію наведено у табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Специфікація на дентальний гель під умовною назвою «Холідент»

Показник якості	Критерії прийнятності	Методи контролю
1	2	3
Опис	Однорідна гелеподібна маса світло-бурого кольору м'якої консистенції зі слабким специфічним трав'яним запахом.	Органолептичний ДФУ, вид. 2

Продовження табл. 5.6

1	2	3
Ідентифікація <i>Суми флавоноїдів настойки «Фітодент» у перерахунку на рутин</i>	Має з'являтися основна пляма рутину на рівні плями на хроматограмі розчину порівняння рутину, відповідна їй за забарвленням.	ТШХ ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.27
<i>Холіну саліцилату</i>	Час утримування холіну саліцилату на хроматограмі випробуваного розчину, отриманого за розділом «Кількісне визначення», має відповідати часу утримування СЗ холіну саліцилату на хроматограмах розчину порівняння.	ВЕРХ ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.29
<i>Лідокаїну гідрохлориду</i>	Час утримування лідокаїну гідрохлориду на хроматограмі випробуваного розчину, отриманого за розділом «Кількісне визначення», має відповідати часу утримування СЗ лідокаїну гідрохлориду на хроматограмах розчину порівняння.	ВЕРХ ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.29
<i>Ніпагіну</i>	Час утримування ніпагіну на хроматограмі випробуваного розчину, отриманого за розділом «Кількісне визначення», має відповідати часу утримування СЗ ніпагіну на хроматограмах розчину порівняння.	ВЕРХ ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.29
<i>Ніпазолу</i>	Час утримування ніпазолу на хроматограмі випробуваного розчину, отриманого за розділом «Кількісне визначення», має відповідати часу утримування СЗ ніпазолу на хроматограмах розчину порівняння.	ВЕРХ ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.29
Однорідність	Гель повинний бути однорідним.	Органолептичний ДФУ, вид. 2
рН	Від 5,5 до 6,5.	Потенціометричний ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.3
Маса вмісту одиниці пакування	Маса вмісту кожного окремого пакування має бути від 19 до 21 г ($\pm 5\%$)	Відповідно до ДСТУ 64-492-85
Мікробіологічна чистота	Загальне число вмісту аеробних мікроорганізмів у 1 г гелю не повинно перевищувати 10^2 . Загальне число дріжджових і плісневих грибів в 1 г гелю не повинно перевищувати 10^1 . Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 5.1.4

Продовження табл. 5.6

1	2	3
Кількісне визначення <i>Вміст суми флавоноїдів настойки «Фітодент» у перерахунку на рутин</i>	Оскільки у настойці регламентується тільки нижня межа вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на рутин (не менше 0,01 %), тому вміст суми флавоноїдів в 1 г гелю регламентується також тільки нижньою межею вмісту – не менше 10 мг (0,01 %)	Абсорбційна спектрофотометрія в УФ та видимій ділянках спектра ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.25
<i>Вміст холіну саліцилату</i>	У межах від 0,076 до 0,084 г в 1 г	ВЕРХ ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.29
<i>Вміст лідокаїну гідрохлориду</i>	У межах від 0,01425 до 0,01575 г в 1 г	ВЕРХ ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.29
<i>Вміст ніпагіну</i>	У межах від 0,001425 до 0,001575 г в 1 г	ВЕРХ ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.29
<i>Вміст ніпазолу</i>	У межах від 0,000475 до 0,000525 г в 1 г	ВЕРХ ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.29

Наші подальші дослідження були присвячені аналізу стабільності розробленого дентального гелю за основними показниками якості та визначенню терміну його придатності.

Вивчення стабільності ЛЗ проводили на п'яти серіях дентального гелю, розфасованого по 20,0 г у туби алюмінієві з мембраною і бушонами (ТУ У 25363020-01-98) із внутрішнім лаковим покриттям типу Раслас 11-15-000, впродовж 27 місяців зберігання при двох температурних режимах: кімнатній температурі – $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ та у прохолодному місці – $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$, відразу після приготування і через кожні 6 місяців. Параметри, за якими оцінювали стабільність гелю, наведені у розробленій специфікації на дентальний гель «Холідент» (табл. 5.6). Результати проведених досліджень з визначення стабільності дентального гелю у процесі зберігання наведені у табл. 5.7.

За одержаними результатами (табл. 5.7) встановлено, що впродовж усього терміну зберігання при двох температурних режимах усі показники якості дентального гелю залишалися у допустимих межах. Зміна температури

не вплинула на органолептичні властивості та однорідність досліджуваного гелю. Значення рН для усіх серій зразків було стабільним і знаходилося у діапазоні від 5,5 до 6,5. Кількісний та якісний склад гелю відповідав нормам, закладеним у проєкт МКЯ. За ступенем мікробіологічної чистоти препарат відповідав вимогам ДФУ. Маса вмісту пакування гелю характеризувалася сталими значеннями.

З метою підтвердження структурно-механічної стабільності дентального гелю «Холідент» упродовж 27 місяців зберігання, було проведено додаткове оцінювання реопараметрів при двох типах температурного режиму. Результати представлені на рис. 5.10.

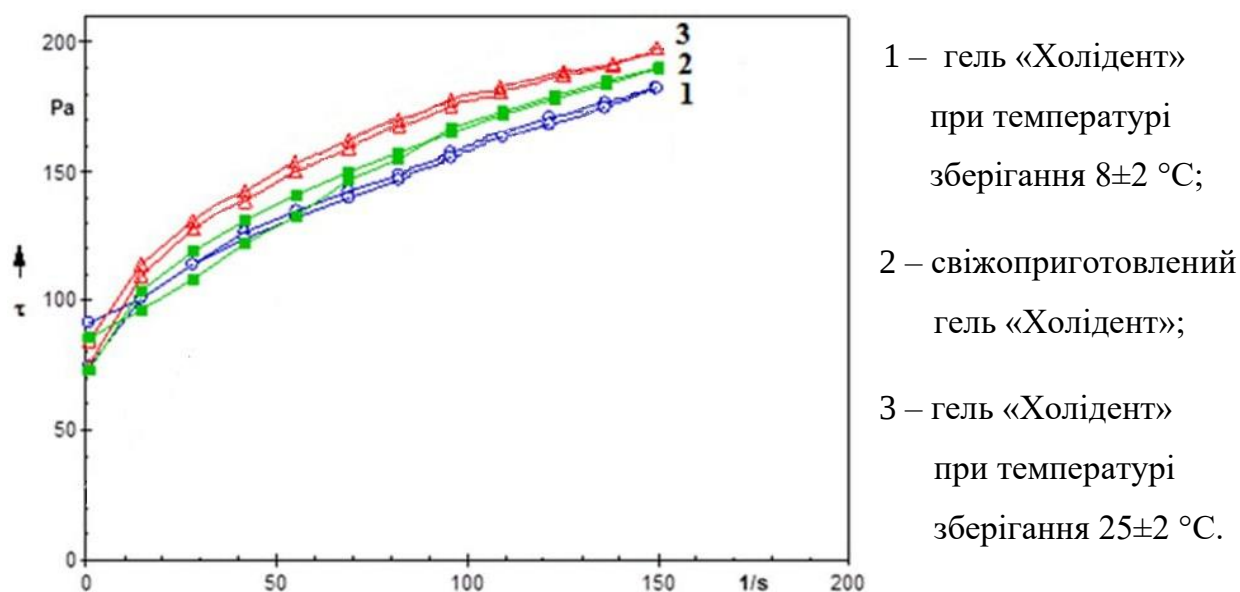


Рис. 5.10 Реограми зразків дентального гелю «Холідент»

Наявність та подібність реограм зразків дентального гелю у близькому діапазоні значень (рис. 5.10) можуть свідчити про відсутність змін у їх реологічній поведінці та, відповідно, про стабільність структурно-механічних властивостей препарату «Холідент».

Отже, вищенаведені дані свідчать про відповідність дентального гелю під умовною назвою «Холідент» вимогам ДФУ та розробленій специфікації проєкту МКЯ на ЛЗ протягом усього терміну зберігання. Отримані результати дозволяють рекомендувати термін придатності дентального гелю – 24 місяці від дати виробництва у тубах алюмінієвих за температури не вище 25°C.

Таблиця 5.7

Результати вивчення стабільності дентального гелю «Холідент» у процесі зберігання

Показник якості	Термін зберігання, міс.												
	Температура зберігання 25±2 °С							Температура зберігання 5±3 °С					
	Норми МКЯ	Поч.	6	12	18	24	27	Поч.	6	12	18	24	27
Опис	Гель світло-бурого кольору м'якої консистенції зі слабким специфічним трав'яним запахом.												
Ідентифікація холіну саліцилату, лідокаїну гідрохлориду, ніпагіну, ніпазолу	Відповідність Rf значенням на хроматограмі	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація рутину	ТІХХ	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Однорідність	Має бути однорідним	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний
pH	5,5-6,5	6,0 ± 0,1	5,9 ± 0,1	6,2 ± 0,2	6,0 ± 0,2	6,1 ± 0,2	6,4 ± 0,2	6,0 ± 0,1	5,9 ± 0,4	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,3	5,7 ± 0,3	6,1 ± 0,2
Маса вмісту одиниці пакування, г	Від 19 до 21 г	20,3 ± 0,3	20,2 ± 0,3	20,3 ± 0,5	20,2 ± 0,4	20,2 ± 0,5	20,1 ± 0,4	19,8 ± 0,2	19,8 ± 0,4	19,8 ± 0,3	19,9 ± 0,5	19,8 ± 0,4	19,8 ± 0,03
Кількісний вміст: Холіну саліцилат, г	Від 0,076 до 0,084 г в 1 г	0,0811 ± 0,0004	0,0823 ± 0,0006	0,0818 ± 0,0004	0,0821 ± 0,0006	0,0809 ± 0,0003	0,0815 ± 0,0002	0,0782 ± 0,0004	0,0778 ± 0,0005	0,0776 ± 0,0006	0,0781 ± 0,0003	0,0780 ± 0,0004	0,0783 ± 0,0003
Лідокаїну гідрохлорид, г	Від 0,01425 до 0,01575 г в 1 г	0,0152 ± 0,0002	0,0154 ± 0,0002	0,0151 ± 0,0003	0,0153 ± 0,0002	0,0151 ± 0,0003	0,0150 ± 0,0004	0,0148 ± 0,0003	0,0147 ± 0,0002	0,0146 ± 0,0002	0,0148 ± 0,0003	0,0149 ± 0,0002	0,0147 ± 0,0006
Рутин, г	Не менше 0,01 г в 1 г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ніпагін, г	Від 0,001425 до 0,001575 г в 1 г	0,00149 ± 0,00005	0,00152 ± 0,00003	0,00152 ± 0,00002	0,00151 ± 0,00004	0,00152 ± 0,00003	0,00150 ± 0,00006	0,00152 ± 0,00004	0,00151 ± 0,00004	0,00149 ± 0,00004	0,00148 ± 0,00006	0,00151 ± 0,00003	0,00152 ± 0,00003
Ніпазол, г	Від 0,000475 до 0,000525 г в 1 г	0,00049 ± 0,00001	0,00048 ± 0,00001	0,00050 ± 0,00002	0,00050 ± 0,00001	0,00049 ± 0,00001	0,00050 ± 0,00002	0,00051 ± 0,00002	0,00050 ± 0,00002	0,00048 ± 0,00001	0,00050 ± 0,00001	0,00049 ± 0,00001	0,00050 ± 0,00003
Мікробіологічна чистота	Аеробні м/о не > 100, гриби не > 10 в 1 г, <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i> не допускаються	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Примітка. Кількість вимірювань n = 5, P = 95%.

5.3 Розроблення методик контролю якості гумок жувальних лікувальних «Лізодент С»

Розроблення та відпрацювання методик якісного та кількісного аналізу ГЖЛ здійснювали на базі кафедри фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом канд. фарм. наук, доц. В. О. Грудька і д-ра фарм. наук, проф. О. А. Євтіфєєвої. Методики кількісного визначення лізоциму гідрохлориду та кислоти аскорбінової в готовому ЛЗ опрацьовано та апробовано в умовах лабораторії розробки АТ «Фармак» під керівництвом начальника відділу технологічної розробки д-ра фарм. наук, проф. С. М. Гурєєвої.

Для випробування на ідентифікацію та кількісний вміст АФІ у препараті «Лізодент С» використовували порошок 20 досліджуваних гумок. Розроблені методики наведені у розд. 2.

5.3.1 Визначення якісного вмісту діючих речовин у гумках жувальних лікувальних

1. Ідентифікація аскорбінової кислоти у ГЖЛ

При розробці методик ідентифікації аскорбінової кислоти у складі жувальних гумок «Лізодент С», нами були обрані наступні:

1) До 2 мл розчину *S* додають 0,2 мл азотної кислоти розведеної *P* і 0,2 мл срібла нітрату розчину *P2* – утворюється сірий осад металевого срібла.

2) До 2 мл розчину *S* додають по краплям розчин 2,6-дихлорфеноліндофенолу – спостерігається зникнення синього забарвлення реагенту.

3) До 2 мл розчину *S* додають декілька кристалів натрію гідрокарбонату – спостерігається виділення бульбашок газу. До отриманого розчину додають декілька крапель розчину заліза (II) сульфату – утворюється брудно-фіолетове забарвлення.

Проведені реакції дозволяють надійно ідентифікувати наявність аскорбінової кислоти у складі розроблених ГЖЛ [115].

2. Ідентифікація лізоциму гідрохлориду у ГЖЛ

1) Обидва спектри – розчину *S* та стандарту лізоциму гідрохлориду – демонструють однакову інтенсивність поглинання на однакових довжинах хвиль.

2) Під час реакції лізоциму гідрохлориду з нінгідрином утворилось синьо-фіолетове забарвлення розчину.

Проведені випробування підтверджують наявність цього АФІ у складі ГЖЛ «Лізодент С» [251].

5.3.2 Визначення кількісного вмісту діючих речовин у гумках жувальних лікувальних

1. Кількісне визначення аскорбінової кислоти у ГЖЛ та валідація методики

Аналіз аскорбінової кислоти проводили методом редокс-йодатометричного титрування з використанням крохмалю як індикатору. Цей метод заснований на утворенні дигідроаскорбінової кислоти. Використовували метод прямого титрування [32, 115, 376].

Застосовуваний метод йодатометричного титрування є специфічним для вітаміну С, бо до складу випробовуваної гумки не входять речовини, що заважатимуть визначенню аскорбінової кислоти.

Визначення валідаційних параметрів проводили на модельних сумішах відповідно до вимог ДФУ. Для їх приготування використовували стандарти лізоциму гідрохлориду, аскорбінової кислоти та суміш плацебо, склад якої відповідає ЛЗ.

Оцінку параметрів лінійності проводили в рамках діапазону застосування від 80 % до 120 % від вмісту аскорбінової кислоти у ЛФ. Аналітична методика є лінійною у діапазоні концентрації аскорбінової кислоти 16–24 мг/г. Графік калібровки методу наведено на рис. 5.11. Отримані характеристики лінійності наведені у табл. 5.8. Валідаційні параметри лінійності не перевищують критерії прийнятності.

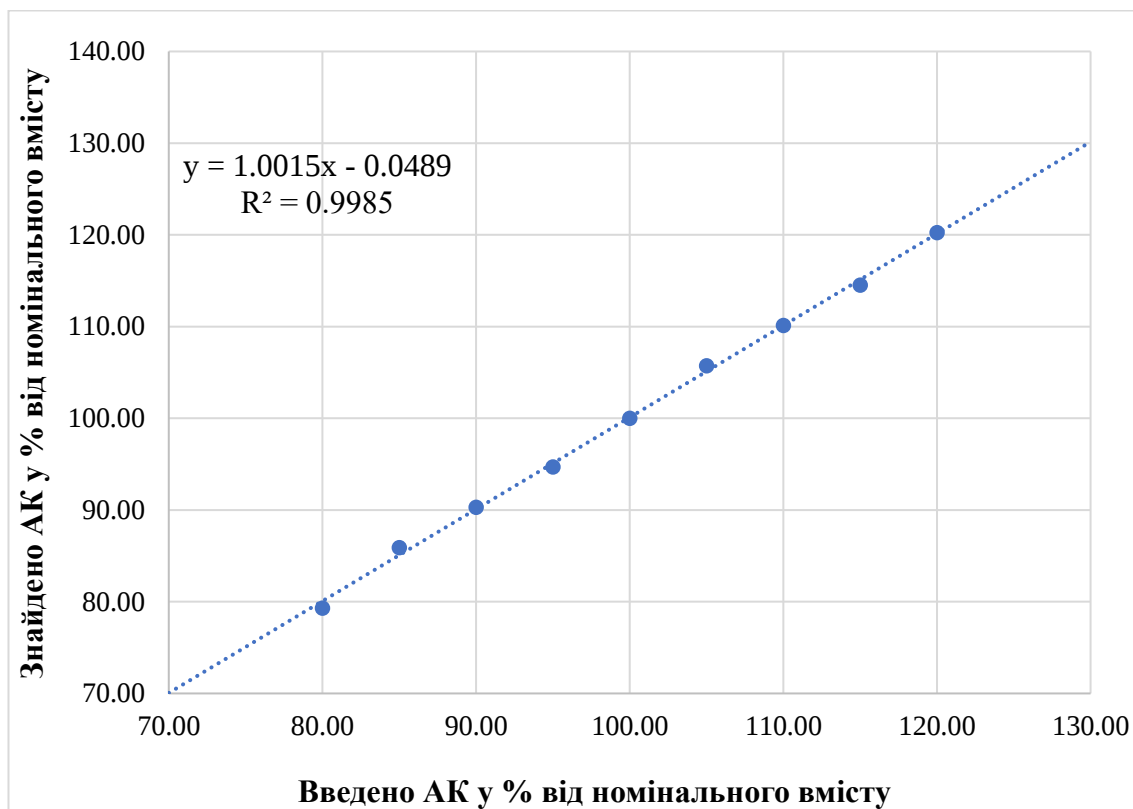


Рис. 5.11 Графік лінійної залежності йодатометричного визначення аскорбінової кислоти (АК) у ГЖЛ «Лізодент С»

Таблиця 5.8

Характеристики лінійності

Параметр	Результат	Критерій для допусків 90,0% - 110,0%, n=9
1	2	3
Діапазон застосування ($\pm 20\%$; 80%-120%)	16–24 мг/г	-
Регресійне рівняння ($y = bx + a$)	$y = 1,0015x - 0,0489$	-
Уклон ($b \pm Sb$)	$1,0015 \pm 0,0146$	-
Перехоплення a	-0,0489	1) $\leq 1,8946 \cdot Sa / \sqrt{3} = 1,61$; 2) якщо не виконується $\leq 2,13$
Sa	$\pm 1,4693$	-
Стандартна погрішність середнього значення регресійної лінії S_0	0,564	$\leq 1,24$
Індекс кореляції R	0,9992	$\geq 0,9962$

Продовження табл. 5.8

1	2	3
Межа виявлення (LOD)	0,96 мг/мг	
Межа кількісного визначення (LOQ)	2,92 мг/мг	

Результати оцінки збіжності наведені у табл. 5.9. Вміст аскорбінової кислоти у зразках модельної суміші складає $100,27 \pm 0,45$ %, у перерахунку на середню масу гумки. Вміст діючої речовини знаходиться у межах від 99,82 % до 100,72 %, що задовольняє вимогам допусків вмісту АФІ у ГЖЛ (від 90 % до 110 %, $\max \Delta A_s = 3,2$ %).

Таблиця 5.9

Результати збіжності методики

п	Концент- рація, мг/г	Об'єм титранта, мл	Знайдене, мг/г	Процент відтворю- вання, %	SD	% RSD	Невизна- ченість ε, %
1	20	2,25	19,86	99,12	0,59	0,58	0,45
2	20	2,29	20,25	101,07			
3	20	2,28	20,10	100,35			
4	20	2,26	19,98	99,70			
5	20	2,27	20,04	100,00			
6	20	2,29	20,17	100,69			
7	20	2,27	20,06	100,12			
8	20	2,26	19,95	99,60			
9	20	2,28	20,08	100,22			
Середнє значення			20,05	100,27			
критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As},\% = 10,00 \cdot 0,32 = 3,2$					3,2		
систематична похибка δ					0,27		
критерій невизначеності систематичної погрішності 1) $\delta \leq \max \delta, \% = 0,32 \times \max \Delta_{As} = 1,0$ 2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 2,13$					відповідає		
загальний висновок про методику					коректна		

Відтворювання визначали у різні дні різними аналітиками на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ. Результати дослідження наведені у табл. 5.10.

Таблиця 5.10

Результати відтворюваності методики

п	Концент- рація, мг/г	Знайдено, %		SD		% RSD		Невизначеність ε, %	
		День 1	День 2	День 1	День 2	День 1	День 2	День 1	День 2
1	20	100,2	100,23	0,5738	0,3331	0,2355	0,1359	0,6054	0,3494
2	20	98,88	100,11						
3	20	98,92	99,65						
4	20	99,45	99,72						
5	20	100,12	100,05						
6	20	99,27	100,55						
Середнє значення		99,47	100,05						
Об'єднане середнє значення		99,76		0,4692		0,4709		0,3029	

Результати відтворюваності методики йодатометричного визначення аскорбінової кислоти доводять, що з довірчою вірогідністю 95 % вміст діючої речовини у тестових сумішах знаходяться в межах від 99,45 % до 100,06 % ($99,76 \pm 0,30$ %), що ще раз доводить – методика характеризується коректними результатами та не обтяжена систематичною погрішністю.

Експериментальна серія ГЖЛ була проаналізована методом добавок, тобто шляхом додавання відомих концентрацій РЗ аскорбінової кислоти (10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг та 30 мг) до попередньо проаналізованої композиції ГЖЛ (методика визначення наведена у розд. 2). Розраховували кількість вилученої аскорбінової кислоти. Процедуру повторювали тричі для кожної

концентрації. Калібрувальна пряма наведена на рис. 5.12. Результати визначення наведені у табл. 5.11.

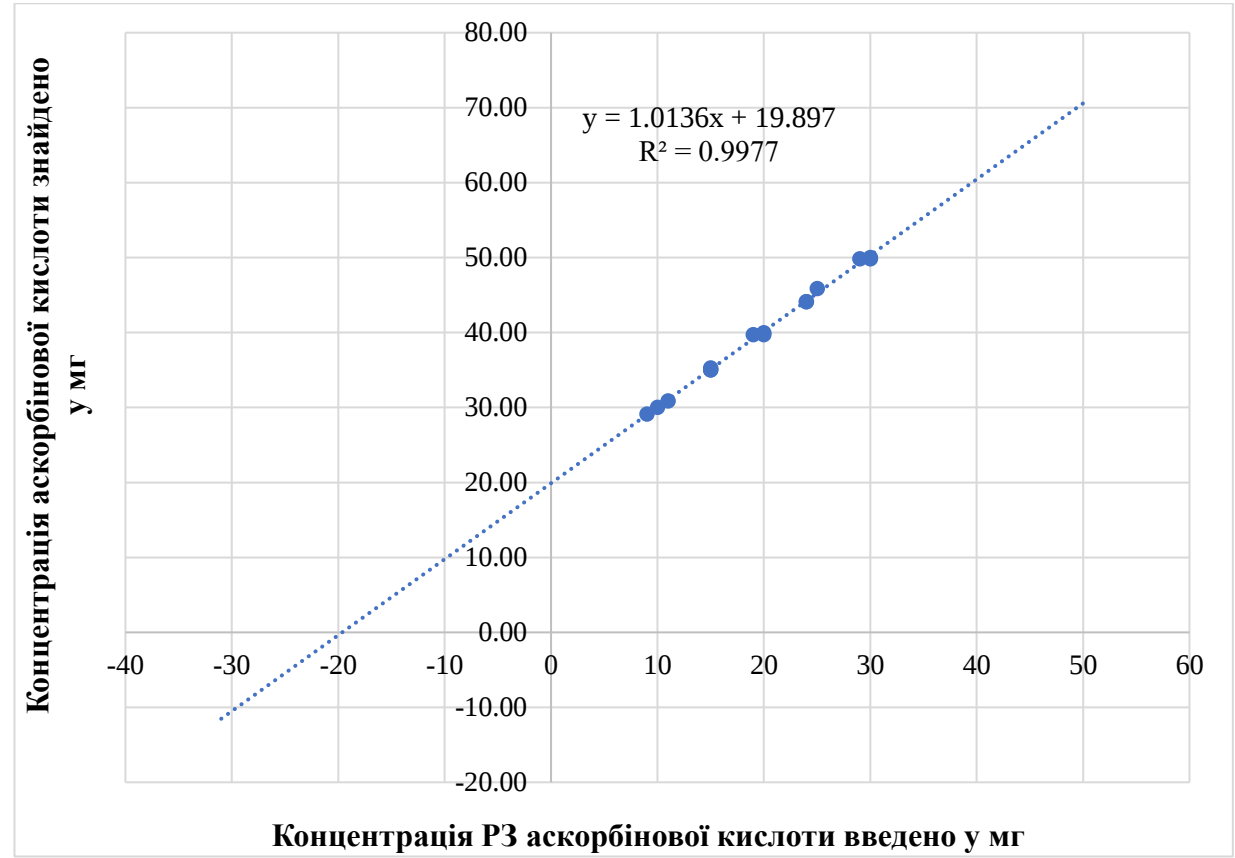


Рис. 5.12 Графік визначення вмісту аскорбінової кислоти у ГЖЛ «Лізодент С» методом добавок

Таблиця 5.11

Результати вивчення відтворюваності методики при аналізі готової ЛФ

п	Вміст аскорбінової кислоти у зразку, мг/г	Кількість РЗ аскорбінової кислоти, додана у мг	Знайдено аскорбінової кислоти у ГЖЛ, мг/г	Визначений вміст добавки, мг	Відсоток відтворюваності, %	% RSD	Невизначеність ϵ , %
1	2	3	4	5	6	7	8
1	20,01	9	29,11	9,10	101,13	1,49	3,14
		10	29,99	9,98	99,84		
		11	30,88	10,87	98,78		

Продовження табл. 5.11

1	2	3	4	5	6	7	8
2	20,01	15	34,93	14,92	99,50	1,49	3,14
		15	35,29	15,28	101,85		
		15	35,02	15,01	100,08		
3	20,01	19	39,70	19,69	103,62		
		20	39,96	19,95	99,76		
		20	39,70	19,69	98,44		
4	20,01	24	44,11	24,10	100,41		
		25	45,87	25,86	103,45		
		24	44,11	24,10	100,41		
5	20,01	30	49,84	29,83	99,44		
		30	50,02	30,01	100,03		
		29	49,84	29,83	102,87		
Середнє значення					100,33		
критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As},\%=10,00\cdot0,32=3,2$						3,2	
систематична похибка δ						0,33	
критерій невизначеності систематичної погрішності 1) $\delta\leq\max\delta,\%=0,32\times\max\Delta As=1,0$ 2) якщо не виконується 1), то $\delta\leq2,13$						відповідає	
загальний висновок про методику						коректна	

Установлено, що вміст аскорбінової кислоти у випробовуваний твердій дозованій формі знаходиться в межах $19,90 \pm 0,68$ мг ($RSD = 1,49$ %, $\varepsilon = 3,14$ %). Наші дослідження виявили, що відтворюваність результатів кількісного визначення вітаміну С у досліджуваній ЛФ складає $97,19$ – $103,47$ % ($100,33 \pm 3,14$ %), що вказує на те, що розроблений метод виявився точним, селективним, швидким та економічним.

2. Кількісне визначення лізоциму гідрохлориду у ГЖЛ та валідація методики

Для визначення кількісного вмісту лізоциму гідрохлориду у складі препарату «Лізодент С» використовували спектрофотометричний метод (JP

XVII, С. 1181 – монографія на лізоциму гідрохлорид) [363]. Ця методика була адаптована для випробування ГЖЛ [254] (розд. 2).

1 етап. Валідація методики кількісного визначення лізоциму гідрохлориду у субстанції.

Лінійність та діапазон застосування.

Вивчено лінійні параметри спектрофотометричного визначення лізоциму гідрохлориду у діапазоні від 6 до 14 мг/г, що відповідає діапазону застосування методики для аналізу у ЛФ від 60 % до 140 % від номінального вмісту діючої речовини. Коефіцієнт кореляції склав $r = 0,9999$. Графік калібровки методу наведено на рис. 5.13. Отримані характеристики лінійності наведені у табл. 5.12.

Збіжність.

Визначення проводили відповідно до вимог ДФУ: три концентрації (80,00 %, 100,00 %, 120,00 %) по три повтори. Результати оцінки збіжності наведені у табл. 5.13. Вміст лізоциму гідрохлориду складає $99,98 \pm 1,04$ %, тобто вміст АФІ знаходиться у межах від 98,94 % до 101,02 %, що задовольняє вимогам.

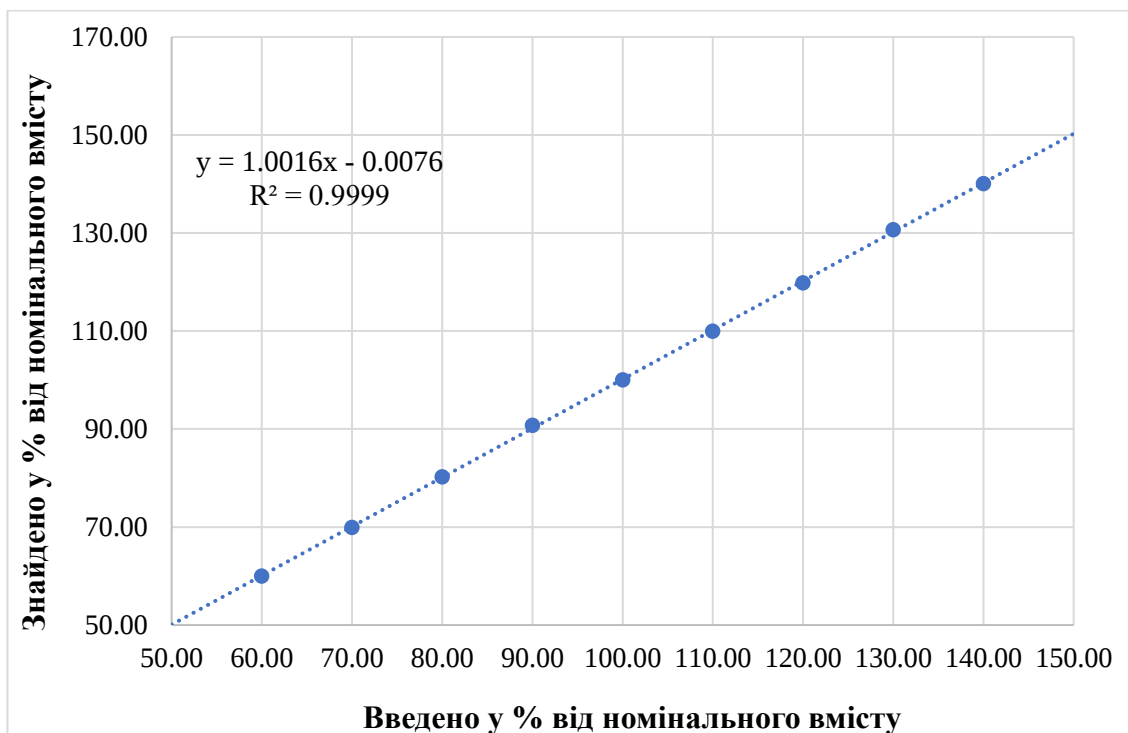


Рис. 5.13 Графік лінійної залежності спектрофотометричного визначення лізоциму гідрохлориду у субстанції

Таблиця 5.12

Характеристики лінійності

Параметр	Результат	Критерій для допусків 90,0–110,0 %, n=9
Діапазон застосування ($\pm 20\%$; 80%–120%)	6–14 мг/г	-
Регресійне рівняння ($y = bx + a$)	$y = 1,0016x - 0,0076$	-
Уклон ($b \pm Sb$)	$1,0016 \pm 0,0046$	-
Перехоплення a	-0,0076	1) $\leq 1,8946 \cdot Sa / \sqrt{3} = 0,52$; 2) якщо не виконується $\leq 2,30$
Sa	$\pm 0,4712$	-
Стандартна погрішність середнього значення регресійної лінії S_0	0,353	$\leq 1,69$
Індекс кореляції R	0,9999	$\geq 0,9924$
Межа виявлення (LOD)	0,16 мг/мг	
Межа кількісного визначення (LOQ)	0,47 мг/мг	

Таблиця 5.13

Результати збіжності методики

n	Концент- рація мг/г	Оптична густина A	Знайдено, мг/г	Знайдено, %	Процент відтворю- вання, %	SD	% RSD
1	2	3	4	5	6	7	8
1	8,10	0,6501	7,92	79,20	97,78	1,35	1,35
2	7,80	0,6426	7,92	79,15	101,48		
3	8,20	0,6603	8,22	82,24	100,30		
4	10,00	0,7605	9,97	99,71	99,71		
5	10,10	0,7618	9,91	99,14	98,16		
6	9,90	0,7587	10,01	100,13	101,14		
7	11,90	0,8976	12,09	120,89	101,59		

Продовження табл. 5.13

1	2	3	4	5	6	7	8
8	12,10	0,9044	12,07	120,71	99,76	1,35	1,35
9	12,00	0,8978	11,99	119,94	99,95		
Середнє значення					99,98		
%RSD $\bar{x}$					0,45		
Невизначеність ϵ , %					1,79		
критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As},\% = 10,00 \cdot 0,32 = 3,2$						3,2	
систематична похибка δ						0,02	
критерій невизначеності систематичної погрішності 1) $\delta \leq \max \delta, \% = 0,32 \times \max \Delta_{As} = 1,0$ 2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 2,3$						відповідає	
загальний висновок про методику						коректна	

2 етап. Вивчення валідаційних параметрів методики на модельних сумішах ГЖЛ «Лізодент С».

Модельні суміші використовували під час опрацювання та валідації методики аналізу. Для їх приготування використовували ФСЗ лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти та суміш плацебо, склад якої відповідає ЛЗ.

Лінійність та діапазон застосування.

Вивчено параметри лінійності методики спектрофотометричного визначення лізоциму гідрохлориду модельної суміші складу ГЖЛ у діапазоні від 8 до 12 мг, що відповідає діапазону застосування методики для аналізу у ЛФ від 80 % до 120 % від номінального вмісту діючої речовини. Визначення проводили на п'яти точках концентрації лізоциму гідрохлориду 80,00 %, 90,00 %, 100,00 %, 110,00 %, 120,00 %. Кожне визначення проводили тричі рандомно. Коефіцієнт кореляції склав $r = 0,9996$, $RSD_{\text{range}} = 14,61$. Графік калібровки методу наведено на рис. 5.14. Отримані характеристики лінійності наведені у табл. 5.14.

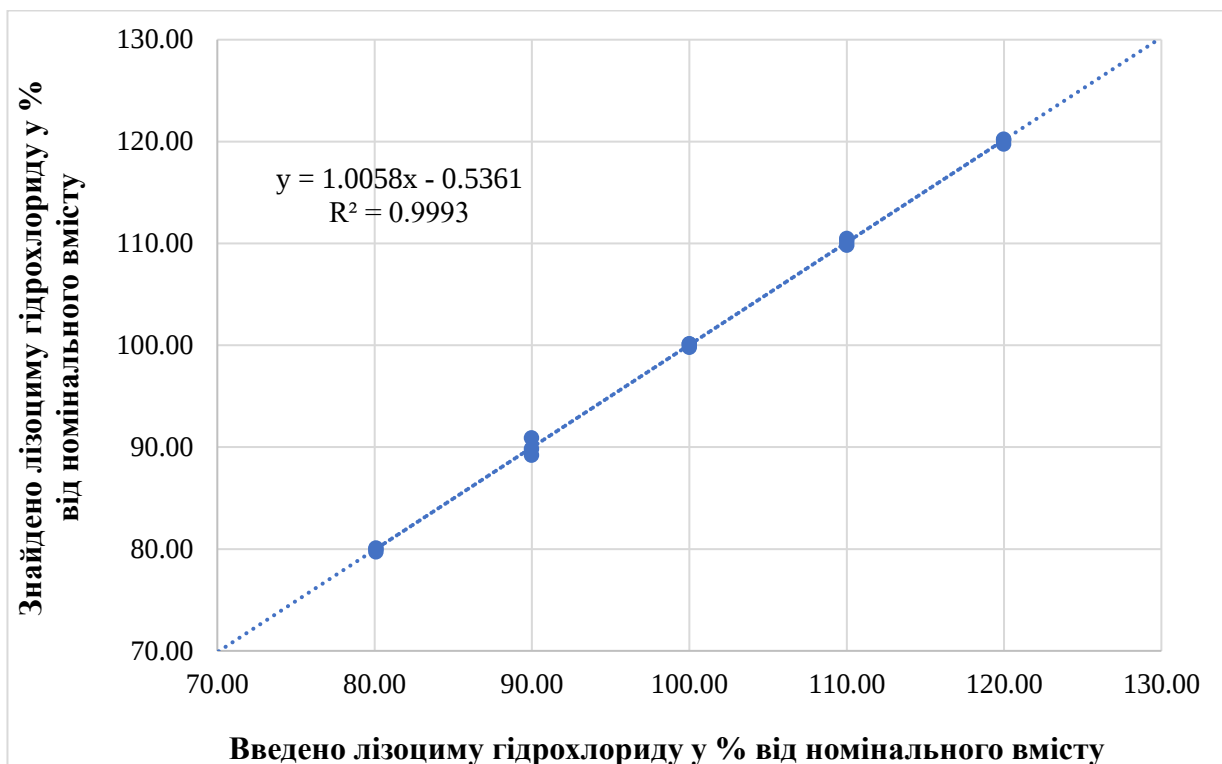


Рис. 5.14 Вивчення лінійності методики визначення лізоциму гідрохлориду методом спектрофотометрії у складі модельних сумішей випробуваних ГЖЛ «Лізодент С»

Таблиця 5.14

Характеристики лінійності

Параметр	Результат	Критерій для допусків 90,0–110,0 %, n = 5
1	2	3
Діапазон застосування ($\pm 20\%$; 80%-120%)	8 – 12 мг/г	-
Регресійне рівняння ($y = bx + a$)	$y = 1,0058x - 0,5361$	-
Уклон ($b \pm Sb$)	$1,0058 \pm 0,0072$	-
Перехоплення a	-0,5361	1) $\leq 2,3534 * Sa / \sqrt{3} = 0,98$; 2) якщо не виконується $\leq 2,30$
Sa	$\pm 0,7245$	-
Стандартна погрішність середнього значення регресійної лінії S_0	0,392	$\leq 1,36$

Продовження табл. 5.14

1	2	3
Індекс кореляції R	0,9996	$\geq 0,9957$
Межа виявлення	0,24 мг/мг	
Межа кількісного визначення	0,72 мг/мг	

Вивчення відтворюваності методики.

Відтворювання визначали у різні дні різними аналітиками на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ. Результати дослідження наведені у табл. 5.15.

Таблиця 5.15

Результати відтворюваності методики

п	Наважка модельної суміші, г		Знайдено, %		SD		% RSD		Невизна- ченість ε, %	
	День 1	День 2	День 1	День 2	День 1	День 2	День 1	День 2	День 1	День 2
1	1,0010	1,0011	100,05	99,73	0,4169	0,3196	0,4168	0,3199	0,3999	0,3065
			99,57	99,61						
			99,89	100,37						
2	0,9996	1,0005	101,07	100,07						
			99,18	99,68						
			99,89	100,43						
3	1,0001	0,9997	100,11	99,51						
			100,14	99,99						
			99,82	100,48						
4	1,0000	1,0001	99,86	99,54						
			100,44	99,81						
			100,21	100,04						
5	0,9998	0,9999	100,16	99,62						
			99,84	99,94						
			100,21	100,02						
Середнє значення			100,03	99,92						

Продовження табл. 5.15

1	2	3	4	5
Об'єднане середнє значення	99,98	0,3755	0,3759	1,3322
критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As, \%} = 10,00 \cdot 0,32 = 3,2$			3,2	
систематична похибка δ			0,02	
критерій невизначеності систематичної погрішності 1) $\delta \leq \max \delta, \% = 0,32 \times \max \Delta_{As} = 1,0$ 2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 2,3$			відповідає	
загальний висновок про методику			коректна	

Результати відтворюваності методики спектрофотометричного визначення лізоциму гідрохлориду доводять, що з довірчою вірогідністю 95 % вміст АФІ у тестових сумішах знаходяться в межах від 98,65 % до 101,31 % ($99,98 \pm 1,33$ %), що відповідає допускам вмісту діючої речовини у ГЖЛ (від 90 % до 110 %, $\max \Delta_{As} = 3,2$ %) та доводить – методика характеризується коректними результатами та не обтяжена систематичною погрішністю.

3 етап. Вивчення точності методики на лабораторних зразках готового ЛЗ «Лізодент С».

Експериментальна серія ГЖЛ була проаналізована методом добавок, тобто шляхом додавання відомих концентрацій РЗ лізоциму гідрохлориду (1 мг, 3 мг, 5 мг, 7 мг та 9 мг) до попередньо проаналізованої композиції ГЖЛ. Розраховували кількість вилученого лізоциму гідрохлориду, повторюючи процедуру тричі для кожної концентрації. Калібрувальна пряма наведена на рис. 5.15. Результати визначення наведені у табл. 5.16.

Установлено, що вміст лізоциму гідрохлориду у випробуваних ГЖЛ знаходиться в межах $10,02 \pm 0,11$ мг ($RSD = 0,85$ %, $\varepsilon = 1,12$ %). Проведені дослідження виявили відсоток відновлення 99,14–101,38 % ($100,26 \pm 1,12$ %), що вказує на те, що розроблена методика дозволяє достовірно визначати вміст лізоциму гідрохлориду у ГЖЛ «Лізодент С».

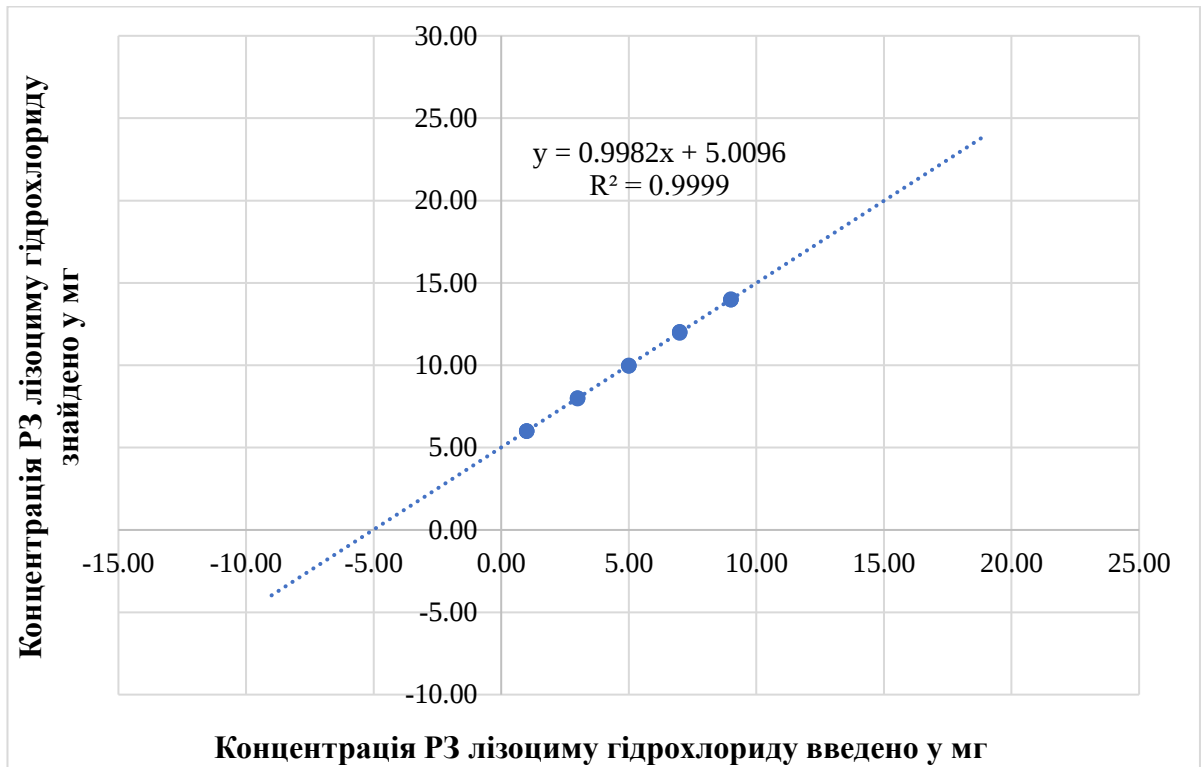


Рис. 5.15 Графік визначення вмісту лізоциму гідрохлориду у ГЖЛ «Лізодент С» методом добавок

Таблиця 5.16

Результати вивчення відтворюваності методики при аналізі готової ЛФ

п	Вміст лізоциму гідрохлориду у зразку, мг/г	Кількість РЗ лізоциму гідрохлориду, додана у мг	Знайдено лізоциму гідрохлориду у ГЖЛ, мг/г	Визначений вміст добавки, мг	Відсоток відтворюваності, %	% RSD	Невизначеність ε, %
1	2	3	4	5	6	7	8
1	5	1	6,02	1,02	102,33	0,85	1,12
			6,02	1,02	101,68		
			6,00	1,00	100,39		
2	5	3	8,01	3,01	100,17		
			8,02	3,02	100,82		
			7,99	2,99	99,52		

Продовження табл. 5.16

1	2	3	4	5	6	7	8
3	5	5	9,98	4,98	99,61	0,85	1,12
			10,01	5,01	100,13		
			9,95	4,95	99,09		
4	5	7	12,01	7,01	100,20		
			11,96	6,96	99,46		
			12,04	7,04	100,57		
5	5	9	14,02	9,02	100,24		
			13,99	8,99	99,88		
			13,98	8,98	99,74		
Середнє значення					100,26		
критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As, \%}=10,00 \cdot 0,32=3,2$						3,2	
систематична похибка δ						0,26	
критерій невизначеності систематичної погрішності 1) $\delta \leq \max \delta, \%=0,32 \times \max \Delta A_s=1,0$ 2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 2,3$						відповідає	
загальний висновок про методику						коректна	

5.4 Дослідження однорідності маси пресованих гумок жувальних лікувальних

За вимогами ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.5 [33] для дослідження однорідності маси для одиниці дозованого розробленого твердого ЛЗ довільно відбирали 20 ГЖЛ, для яких визначали масу (m_i), середню масу ($m_{\text{сер}}$) зважуванням з точністю до 0,0001 г. Розраховували відхилення маси кожної окремої одиниці від середньої маси 20 випробуваних гумок, а також визначали однорідність маси, що характеризується відносним стандартним відхиленням $RSD_{(20)}\%$ від середнього значення для кожного зразка ГЖЛ (табл. 5.17). При цьому припустиме відхилення для пресованої жувальної гумки складає $\pm 5\%$ [33].

Критерієм відповідності на однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ є умови: лікарський засіб витримав випробування, якщо не більше 2-х

індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на $\pm 5,0 \%$, при цьому жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої маси на $2 \cdot 5,0 = 10,0 \%$. Якість виготовлення визначають, порівнюючи відхилення від середньої маси з зазначеними критеріями. Результати наведено у табл. 5.17.

Таблиця 5.17

Однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ у формі ГЖЛ

№ з/п	m_i (г)	$ m_{\text{сер}} - m_i $ (г)	$ m_{\text{сер}} - m_i $ (%)	Відповідність вимогам ДФУ (п. 2.9.5) $m_{\text{сер}} \pm 5 \%$ (не більше 2-х одиниць)
1	2	3	4	5
1	0,9995	0,0007	0,07	відповідає
2	0,9981	0,0021	0,21	відповідає
3	1,0009	-0,0007	-0,07	відповідає
4	1,0011	-0,0009	-0,09	відповідає
5	1,0009	-0,0007	-0,07	відповідає
6	0,9975	0,0027	0,27	відповідає
7	0,9987	0,0015	0,15	відповідає
8	1,0004	-0,0002	-0,02	відповідає
9	1,0027	-0,0025	-0,25	відповідає
10	0,9995	0,0007	0,00	відповідає
11	0,9975	0,0027	0,27	відповідає
12	0,9961	0,0041	0,41	відповідає
13	0,9992	0,0010	0,10	відповідає
14	0,9981	0,0021	0,21	відповідає
15	1,0017	-0,0015	-0,15	відповідає
16	1,0091	-0,0089	-0,89	відповідає
17	1,0023	-0,0021	-0,21	відповідає
18	0,9994	0,0008	0,08	відповідає
19	1,0036	-0,0034	-0,34	відповідає
20	0,9985	0,0017	0,01	відповідає
$m_{\text{сер.}}, \text{ Г}$	1,0002			

Продовження табл. 5.17

1	2	3	4	5
S, г	0,0028			
RSD, %	0,2841			
Критичне значення RSD _{max} , %	2,4	2,4 > 0,59		відповідає

Враховуючи результати табл. 5.17, ГЖЛ «Лізодент С» відповідають вимогам ДФУ на тест «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу», оскільки відхилення від середньої маси для кожної з 20-ти досліджуваних одиниць гумки не перевищувало допустиме значення.

Вимоги статті 2.9.5 не регламентують і припустиму величину відносного стандартного відхилення дозування (RSD_{max}), яка є статистично більш коректною, та більш стійка до грубих випадкових помилок. Відповідно до вимог ДФУ до однорідності маси ГЖЛ [33], відносне стандартне відхилення при зважуванні 20 індивідуальних гумок не повинно перевищувати RSD = 2,4 %, що відповідає двобічному довірчому інтервалу, рівному $t(95,19) = 2,0930$. Отримані результати оцінювали, порівнюючи статистичні характеристики цієї серії RSD = 0,28 % з критичним значенням RSD_{max} = 2,4 % (табл. 5.17), невизначеність однорідності маси ГЖЛ складає $1,0002 \text{ г} \pm 0,59 \%$. Відмітимо, що середня маса досліджуваних ГЖЛ ($m_{\text{сер.}} = 1,0002 \text{ г}$) практично співпадає з номінальною масою ($m_{\text{ном}} = 1,0000 \text{ г}$).

5.5 Дослідження однорідності вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів у гумках жувальних лікувальних

Тест «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» (ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.6 [33]) є найважливішим для дозованих ЛЗ із малим дозуванням діючої речовини. Це випробування ґрунтується на кількісному визначенні вмісту АФІ в індивідуальних дозованих одиницях ГЖЛ з метою з'ясування, чи знаходиться цей вміст в межах, встановлених стосовно середнього вмісту у випробуваному зразку [33].

У складі досліджуваних ГЖЛ як АФІ використовується лізоциму гідрохлорид – 0,01 г та аскорбінова кислота – 0,02 г на 1 гумку масою 1,0 г, тобто їх кількість складає $\leq 2\%$ від загальної маси. За вимогами ДФУ вміст лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти визначали в кожній з 10 ГЖЛ. Згідно з вимогами ДФУ п. 2.9.6 ГЖЛ витримує випробування, якщо вміст АФІ у кожній одnodозовій одиниці знаходиться у межах від 85 % до 115 % від середнього вмісту [33].

Опис аналітичних методик кількісного визначення АФІ у ГЖЛ «Лізодент С» наведено у розд. 2. Вміст аскорбінової кислоти у % в кожній ГЖЛ відносно середнього вмісту у випробуваній серії ГЖЛ розраховували за формулою (2.10). Вміст аскорбінової кислоти у % в кожній ГЖЛ відносно номінального вмісту АФІ у випробуваній серії ГЖЛ розраховували за формулою (2.11). Розрахунок вмісту аскорбінової кислоти у г в одній ГЖЛ проводять за формулою (2.12).

Отримані результати усереднювали, розраховуючи середні значення $\overline{C_{г/m_i}}$, $\overline{C_{\%/\overline{C_{сеп}}}}$, $\overline{C_{\%/C_{ном}}}$, відносні стандартні відхилення $RSD_{г/m_i}$, $RSD_{\%/\overline{C_{сеп}}}$, $RSD_{\%/C_{ном}}$, відносні довірчі інтервали середнього $\Delta_{г/m_i}$, $\Delta_{\%/\overline{C_{сеп}}}$, $\Delta_{\%/C_{ном}}$.

Результати випробування аскорбінової кислоти (АК) на «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» наведено у табл. 5.18.

Оцінку однорідності вмісту аскорбінової кислоти в одиниці дозованого ЛЗ у формі ГЖЛ проводили двома способами. По-перше, відповідно до вимог ДФУ п. 2.9.6, порівнюючи результати визначення відхилення вмісту аскорбінової кислоти в індивідуальній дозованій одиниці у % від середнього вмісту з допустимими межами від 85 % до 115 % ($\Delta C < 15,0\%$). Відзначимо, що при проведенні випробування за вимогами цієї статті величина відхилення від номінального вмісту не враховується. По-друге, оцінку проводили за статистичними параметрами отриманих результатів, порівнюючи їх із критичними значеннями для цих метрологічних характеристик (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

**Результати дослідження однорідності вмісту АК в одиниці дозованого ЛЗ
у формі ГЖЛ «Лізодент С»**

n	m _i , г	V _T , мл	Вміст АК у г в кожній окремій одиниці $C_{г/m_i}$	Вміст АК у % відносно середнього вмісту АК в ГЖЛ $C_{\%}/\overline{C_{сер}}$	Вміст АК у % відносно номінального вмісту АК в ГЖЛ $C_{\%}/C_{ном}$	Відхилення вмісту в індивідуальній дозованій одиниці у % від середнього вмісту ΔC	Відповідність вимогам ДФУ (п. 2.9.6) $\Delta C < 15,0 \%$
1	0,9995	2,30	0,0203	100,61	101,56	-0,61	відповідає
2	0,9981	2,32	0,0205	101,63	102,58	-1,63	відповідає
3	1,0009	2,23	0,0197	97,41	98,33	2,59	відповідає
4	1,0011	2,34	0,0206	102,20	103,16	-2,20	відповідає
5	1,0009	2,30	0,0203	100,47	101,41	-0,47	відповідає
6	0,9975	2,28	0,0202	99,94	100,87	0,06	відповідає
7	0,9987	2,25	0,0199	98,50	99,43	1,50	відповідає
8	1,0004	2,23	0,0197	97,46	98,38	2,54	відповідає
9	1,0027	2,32	0,0204	101,16	102,11	-1,16	відповідає
10	0,9995	2,30	0,0203	100,61	101,56	-0,61	відповідає
m _{сер.} , г	0,99993		0,0202	100,00	100,94		
S, г	0,0016		0,0003	1,67	1,69		
RSD, %	0,16		1,67	1,67	1,67		
Критичне значення RSD _{max} , %	6,6 %		1,67 < 6,6	1,67 < 6,6	1,67 < 6,6		відповідає
$\Delta C_{\%}/\overline{C_{сер}}$			3,78	3,78	3,78		

Вміст аскорбінової кислоти у % відносно середнього вмісту в дозованих одиницях ГЖЛ знаходиться в межах $0,0202 \text{ г} \pm 3,78 \%$, вміст аскорбінової кислоти у % відносно її номінального вмісту у ГЖЛ – $0,0200 \text{ г} \pm 3,78 \%$, тобто зміщення середнього вмісту аскорбінової кислоти у випробуваній серії ($100,94 - 100,00 = 0,94 \%$) значуще не впливає на розподіл індивідуального вмісту в однодозових

одиницях й знаходиться в припустимих межах відповідно до вимог ДФУ [33].

Кількісне визначення лізоциму гідрохлориду у досліджуваних гумках проводили відповідно до методики, наведеної у JP XVII, С. 1181 – монографія на лізоциму гідрохлорид [363]. Результати випробування лізоциму гідрохлориду (ЛГ) на «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» наведено у табл. 5.19.

Таблиця 5.19

Результати дослідження однорідності вмісту ЛГ в одиниці дозованого ЛЗ у формі ГЖЛ «Лізодент С»

n	m_i , г	Вміст ЛГ у г в кожній окремій одиниці ГЖЛ $C_{г/m_i}$	Вміст ЛГ у % відносно середнього вмісту ЛГ в ГЖЛ $C_{\%}/\overline{C_{сер}}$	Вміст ЛГ у % відносно номінального вмісту ЛГ в ГЖЛ $C_{\%}/C_{ном}$	Відхилення вмісту в індивідуальній дозованій одиниці у % від середнього вмісту ΔC	Відповідність вимогам ДФУ (п. 2.9.6) $\Delta C < 15,0 \%$
1	0,9975	0,0099	98,51	99,00	1,49	відповідає
2	0,9961	0,0101	100,50	101,00	-0,50	відповідає
3	0,9992	0,0098	97,51	98,00	2,49	відповідає
4	0,9981	0,0097	96,52	97,00	3,48	відповідає
5	1,0017	0,0102	101,49	102,00	-1,49	відповідає
6	1,0091	0,0097	96,52	97,00	3,48	відповідає
7	1,0023	0,0110	109,45	110,00	-9,45	відповідає
8	0,9994	0,0099	98,51	99,00	1,49	відповідає
9	1,0036	0,0103	102,49	103,00	-2,49	відповідає
10	0,9985	0,0099	98,51	99,00	1,49	відповідає
$m_{сер.}$, Г	1,0006	0,01005	100,00	100,50		
S, г	0,0038	0,0004	3,88	3,89		
RSD, %	0,38	3,88	3,88	3,88		
Критичне значення $RSD_{max}, \%$	6,6 %	$3,88 < 6,6$	$3,88 < 6,6$	$3,88 < 6,6$		відповідає
$\Delta C_{\%}/\overline{C_{сер}}$		8,76		8,76		

Згідно з отриманими результатами досліджувані ГЖЛ витримують вимоги ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.6 (Тест А) [33] – вміст АФІ у кожній гумці знаходиться в межах 85-115 % від середнього вмісту (табл. 5.18-5.19).

Нами також було визначено відносне стандартне відхилення (RSD) та відносний довірчий інтервал однорідності вмісту лізоциму гідрохлориду від середнього вмісту та від номінального вмісту відповідно: $100,00 \pm 8,76 \%$ та $100,50 \pm 8,76 \%$ (табл. 5.20). Тобто, зміщення середнього вмісту лізоциму гідрохлориду в ГЖЛ від номінального складає: $\Delta = |0,0100 - 0,01005| = 0,00005$ г або $\Delta = |100,00 - 100,50| = 0,5 \%$.

Отже за усіма випробуваннями, які повинні бути проведені для гумок жувальних лікувальних, розроблений лікарський засіб під умовною назвою «Лізодент С» відповідає вимогам ДФУ, що говорить про прийнятність технології отримання ГЖЛ.

5.6 Розроблення проєкту методик контролю якості, дослідження стабільності та визначення терміну придатності пресованих гумок жувальних лікувальних «Лізодент С»

До складу проєкту МКЯ на розроблений ЛЗ внесено показники, які дозволяють оцінити якість та критерії стабільності ГЖЛ упродовж усього періоду придатності, а саме: опис, ідентифікація та кількісне визначення АФІ, однорідність маси, однорідність вмісту, однорідність дозованих одиниць, стираність, мікробіологічна чистота (табл. 5.20).

Таблиця 5.20

**Специфікація на гумки жувальні лікувальні під умовною назвою
«Лізодент С»**

Показник якості	Критерії прийнятності	Методи контролю
1	2	3
Опис	ГЖЛ білого кольору плоскоциліндричної форми, на поверхні допускається наявність риси та	Органолептичний ДФУ, вид. 2

1	2	3
	мармуровості. Діаметр гумки ($13,01 \pm 0,01$) мм, товщина ($5,50 \pm 0,02$) мм.	
Ідентифікація <i>Кислота аскорбінова</i>	При взаємодії приготованого у фосфатному буфері (рН 6,2) розчину S: 1) з розчином срібла нітрату – утворюється сірий осад металевого срібла; 2) з розчином 2,6-дихлорфеноліндофенолу – зникає синє забарвлення реагенту; 3) з натрій гідрокарбонатом та заліза (II) сульфатом – спостерігається виділення бульбашок газу і поява брудно-фіолетового забарвлення аскорбінату заліза (II).	ДФУ, вид. 2, Т. 2, С. 62
<i>Лізоциму гідрохлорид</i>	1) Спектр поглинання приготованого у ацетатному буфері (рН 5,4) розчину S (1 на 10000) повинен демонструвати однакову інтенсивність поглинання на однакових довжинах хвиль з еталонним спектром лізоциму гідрохлориду. 2) При додаванні до 5 мл приготованого у ацетатному буфері (рН 5,4) розчину S (1 на 500) 1 мл нінгідрину TS та нагріванні протягом 10 хв утворюється синьо-фіолетовий колір.	JP XVII, С. 1181
Однорідність маси	$1,0 \text{ г} \pm 5 \%$ ЛЗ засіб витримав випробування, якщо не більше 2-х індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на $\pm 5,0 \%$, при цьому жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої маси на $\pm 10,0 \%$.	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.5
Однорідність вмісту	вміст АФІ у кожній ГЖЛ повинен знаходитись у межах від 85 % до 115 % від середнього вмісту ($\Delta C < 15,0 \%$).	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.6
Однорідність дозованих одиниць	$L1 = 15,0 \% > AV$.	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.40

Продовження табл. 5.20

1	2	3
Стираність	Не більше 1 %.	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.7
Мікробіологічна чистота	Загальне число вмісту аеробних мікроорганізмів у 1 ГЖЛ не повинно перевищувати 10^2 . Загальне число дріжджових і плісневих грибів в 1 ГЖЛ не повинно перевищувати 10^1 . Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 гумці.	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.6.12-2.6.13
Кількісне визначення <i>Вміст аскорбінової кислоти</i>	20,0 мг $\pm$ 10 % в 1 ГЖЛ	Метод прямої йодатометрії ДФУ, вид. 2, Т. 3, С. 548
<i>Вміст лізоциму гідрохлориду</i>	10,0 мг $\pm$ 10 % в 1 ГЖЛ	СФ-метод JP XVII, С. 1181

Наступним етапом дослідження стало вивчення стабільності ГЖЛ та встановлення умов зберігання і терміну придатності розробленого ЛЗ. Враховуючи чутливість компонентів гумок жувальних до вологи, а також здатність аскорбінової кислоти змінювати колір під дією світла [141] з метою запобігання зниження якості ЛЗ при зберіганні як первинне пакування було обране контурне безкоміркове – стріп-пакування з фольги алюмінієвої, яка забезпечує високу герметичність за рахунок термозварювання, а отже, захист від вологи та газів. Дослідження стабільності ГЖЛ «Лізодент С» проводили шляхом довгострокового зберігання, впродовж 27 місяців, при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносній вологості повітря $(60 \pm 5) \%$ за параметрами, наведеними у розробленій специфікації (табл. 5.20). При випробуванні контролювали показники якості ГЖЛ кожні 3 місяці упродовж першого року зберігання та кожні 6 місяців упродовж другого року. Результати вивчення стабільності ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С» наведені у табл. 5.21.

Таблиця 5.21

**Результати вивчення стабільності ГЖЛ «Лізодент С» у процесі зберігання
при температурі (25 ± 2) °С та відносній вологості повітря (60 ± 5) %**

Показник якості	Термін зберігання, міс.						
	Норми МКЯ	3	6	12	18	24	27
Опис	ГЖЛ білого кольору плоскоциліндричної форми, на поверхні допускається наявність риси та мармуровості. Діаметр гумки (13,01 ± 0,01) мм, товщина (5,50 ± 0,02) мм.						
Ідентифікація аскорбінової кислоти	1) з розчином срібла нітрату – утворюється сірий осад металевого срібла; 2) з розчином 2,6-дихлорфеноліндофенолу – зникає синє забарвлення реагенту; 3) з натрій гідрокарбонатом та заліза (II) сульфатом – спостерігається виділення бульбашок газу і поява брудно-фіолетового забарвлення аскорбінату заліза (II).	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація лізоциму гідрохлориду	1) Спектр поглинання приготованого у ацетатному буфері (рН 5,4) розчину S (1 на 10000) повинен демонструвати однакову інтенсивність поглинання на однакових довжинах хвиль з еталонним спектром лізоциму гідрохлориду. 2) При додаванні до 5 мл приготованого у ацетатному буфері (рН 5,4) розчину S (1 на 500) 1 мл нінгідрину TS та нагріванні протягом 10 хв утворюється синьо-фіолетовий колір.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Однорідність маси	1,0000 г ± 5 %	1,0004 ± 0,0002	0,9995 ± 0,0007	1,0001 ± 0,0001	0,9998 ± 0,0003	1,0000 ± 0,0001	0,9997 ± 0,0002
Однорідність вмісту	85%-115%	101,56 ± 0,61	100,87 ± 0,06	102,11 ± 1,16	101,41 ± 0,47	103,16 ± 2,20	99,43 ± 1,50
Однорідність дозованих одиниць	L1 = 15,0 % > AV	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Стираність	Не більше 1%	0,102 ± 0,001	0,105 ± 0,002	0,102 ± 0,001	0,100 ± 0,001	0,110 ± 0,003	0,121 ± 0,001
Кількісний вміст аскорбінової кислоти	20,0 мг ± 10 % в 1 ГЖЛ	0,0203 ± 0,002	0,0205 ± 0,002	0,0202 ± 0,001	0,0199 ± 0,001	0,0201 ± 0,001	0,0197 ± 0,002
Кількісний вміст лізоциму гідрохлориду	10,0 мг ± 10 % в 1 ГЖЛ	0,0101 ± 0,001	0,0102 ± 0,001	0,0099 ± 0,001	0,0103 ± 0,001	0,0100 ± 0,001	0,0097 ± 0,001
Мікробіологічна чистота	Аеробні м/о не > 100, гриби не > 10 в 1 гумці, <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i> не допускаються	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Примітка. Кількість вимірювань n = 5, P = 95%.

Результати досліджень показали, що впродовж 6 місяців зберігання вміст вологи у гумках збільшився до 0,9 %, а через 12 місяців – до 2 % і в подальшому, на протязі експерименту, не змінювався. Крім того, не спостерігалось зміни кольору гумок, що свідчить про раціональність вибору стріп-пакування з фольги алюмінієвої для ГЖЛ. За встановленими параметрами (табл. 5.21) ГЖЛ «Лізодент С» відповідають вимогам ДФУ та специфікації розробленого проєкту МКЯ, що дозволяє встановити термін їх придатності – 2 роки у стріп-пакуванні з фольги алюмінієвої за температури не вище 25 °С.

Висновки до розділу 5

1. У результаті проведених досліджень були розроблені методики якісного та кількісного аналізу флавоноїдів настойки «Фітодент» у дентальному гелі «Холідент». Ідентифікацію БАР запропоновано проводити методом ТШХ в системі розчинників *оцтова кислота Р – мурашина кислота безводна Р – вода Р – етилацетат Р* (11 : 11 : 27 : 100). Як маркер використовували стандарт рутину. Кількісне визначення суми флавоноїдів в гелі проводили методом диференціальної спектрофотометрії за реакцією комплексоутворення з алюмінію хлоридом у перерахунку на рутин. Встановлена кількість флавоноїдів у 9 зразках гелю склала від 0,029 % до 0,11 %, що відповідає нижній межі вмісту цієї групи БАР в настойці згідно специфікації препарату «Фітодент» (не менше 0,01 %). Для методики кількісного визначення були вивчені валідаційні характеристики, які відповідали встановленим критеріям.
2. Розроблено новий точний аналітичний метод ВЕРХ для одночасного аналізу АФІ – холіну саліцилату і лідокаїну гідрохлориду та консервантів – ніпагіну та ніпазолу в дентальному гелі «Холідент». Розроблений метод ВЕРХ перевірено на лінійність, збіжність, прецизійність, правильність та внутрішньолабораторну прецизійність. Запропонований аналітичний метод був успішно застосований для аналізу тестових зразків дентального гелю і показав, що він може бути ефективним для кваліфікації цих речовин

у фармацевтичних ЛФ. Розроблений метод відрізняється достатньою вибірковістю, лінійністю та високою точністю в діапазоні аналізованих концентрацій з коефіцієнтом кореляції вище 0,9990.

3. Розроблено проєкт МКЯ на дентальний гель «Холідент», до складу якого внесено такі показники: опис, ідентифікація та кількісне визначення активних і допоміжних речовин, однорідність, рН, мікробіологічна чистота, маса вмісту одиниці пакування.
4. За розробленими показниками якості проведено визначення стабільності дентального гелю «Холідент» при двох температурних режимах (25 ± 2 °C та 5 ± 3 °C). Експериментальним шляхом встановлено термін придатності ЛЗ – 2 роки у тубах алюмінієвих за температури, що не перевищує 25°C.
5. Розроблено методики якісного та кількісного аналізу кислоти аскорбінової та лізоциму гідрохлориду у складі ГЖЛ «Лізодент С». Запропоновані хімічні реакції дозволяють надійно ідентифікувати наявність цих АФІ у ЛЗ. Кількісне визначення аскорбінової кислоти запропоновано проводити методом редокс-йодатометричного титрування, а лізоциму гідрохлориду – спектрофотометричним методом. Вивчені валідаційні характеристики встановили відтворюваність, точність, селективність та швидкість розроблених методів.
6. Розроблений ЛЗ за випробуваннями на однорідність маси та однорідність вмісту АФІ відповідає вимогам ДФУ, що говорить про прийнятність технології отримання ГЖЛ.
7. Визначено стабільність ГЖЛ «Лізодент С» за показниками, внесеними у проєкт МКЯ, та встановлено термін придатності ЛЗ – 2 роки у стріп-пакуванні з фольги алюмінієвої за температури не вище 25 °C.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Maslii Yu., Materiienko A., Ruban O., Bezruk I., Ivanauskas L. Development of methods for analysis of the amount of flavonoids and their stability

study in the combined dental gel. *Вісник фармації*. 2021. №1 (101). P. 3–10. DOI: 10.24959/nphj.21.40 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

2. Maslii Y., Bezruk I., Materiienko A., Ruban O., Ivanauskas L., Velia M. Development of the simultaneous analysis of choline salicylate, lidocaine hydrochloride and preservatives in a new dental gel by HPLC method. *Chemija*. 2021. Vol. 32. No. 2. P. 57–62. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

3. Чернякова В. Ю., Матерієнко А. С., Грудько В. О., Маслій Ю. С. Розробка методик аналізу холіну саліцилату в складі комбінованого стоматологічного гелю. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня народження д.фарм.н., проф. О. М. Гайдукевича, м. Харків, 12-13 квіт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 352.

4. Chernyakova V., Materiienko A., Grudko V., Masliy Ju. Development the determination procedure for lidocaine hydrochloride in the new dental dosage form. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 18-20, 2018. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2018. P. 88.

5. Adeola A. Y., Burian G. O., Materiienko A. S., Masliy Yu. S. Approaches to standardization flavonoids in the composition of medical preparation. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 18-20, 2018. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2018. P. 84–85.

6. Ханіна Н. В., Ханін В. А., Матерієнко А. С., Маслій Ю. С., Смілова Н. М., Губарь С. М. Розробка методики кількісного визначення холіну саліцилату та лідокаїну гідрохлориду у комбінованих препаратах методом

рідинної хроматографії. *Управління якістю в фармації* : матеріали XIII наук.-практ. конф., м. Харків, 17 трав. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 165–166.

7. Чернякова В. А., Материенко А. С., Маслий Ю. С., Грудько В. А. Разработка методик анализа лидокаина гидрохлорида в составе многокомпонентного стоматологического геля. *Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика* : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию со дня образования Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, 11-12 окт. 2019 г. Шымкент, 2019. С. 83–86.

8. Bezruk I., Maslii Y., Materiienko A., Ruban O., Ivanauskas L. Simultaneous determination of active pharmaceutical ingredients and preservatives in a new dental gel by HPLC method. *The role of the pharmaceutical society in the health system: the past, current, future* : Abstracts of the 34th Congress and International Scientific-Practical conference of Lithuanian Pharmaceutical Association, Vilnius, October 19-20, 2019. Vilnius, 2019. P. 14.

9. Грудько В. А., Маслий Ю. С., Материенко А. С., Рубан Е. А., Сергейкина Е. Д. Разработка методик анализа кислоты аскорбиновой в составе лечебных жевательных резинок «Лизодент С». *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. К. А. Абдуллина, г. Алматы, 22 нояб. 2019 г. Алматы, 2019. С. 3–7.

10. Маслій Ю. С., Матерієнко А. С., Грудько В. О., Рубан О. А. Розробка методики кількісного визначення суми флавоноїдів у складі нового стоматологічного гелю. *PLANTA+. Досягнення та перспективи* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д.хім.н., проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження), м. Київ, 20-21 лют. 2020 р. Київ : ПАЛИВОДА А. В., 2020. С. 171–173.

11. Безрук І. В., Маслій Ю. С., Матерієнко А. С., Рубан О. А. Визначення антиоксидантної активності комбінованого стоматологічного гелю ABTS методом. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення*

населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження : матеріали наук.-практ. дистанц. Міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 трав. 2020 р. Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2020. С. 117–119.

12. Maslii Y., Yevtifieieva O., Ruban O., Hrudko V. Optimization and validation of assay method of vitamin C in composition of medicated chewing gums "Lysodent C". *100 років успіху та якості* : матеріали Міжнар. наук.-практ. симпозіуму, присвяч. 100-річчю каф. фармацевт. хімії Нац. фармацевт. ун-ту, м. Харків, 18 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 64.

13. Bolehan L., Maslii Y., Yevtifieieva O., Ruban O., Petrushova L. Development of spectrophotometric method for determination of lysozyme hydrochloride by specific absorbance. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 20 трав. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 8–9.

14. Maslii Y., Yevtifieieva O., Ruban O., Kasparaviciene G., Herbina N. Development and evaluation of test for identification of lysozyme hydrochloride in the composition of medicated chewing gums with ascorbic acid / *Contemporary Pharmacy: Issues Challenges and Expectations 2022* : Abstracts of International conference, Kaunas, October 21st, 2022. Kaunas, 2022. P. 38.

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ І ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ФОРМІ ГЕЛЮ ТА ГУМОК ЖУВАЛЬНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ

6.1 Дослідження специфічної фармакологічної активності дентального гелю «Холідент»

6.1.1 Дослідження аналгетичної активності дентального гелю

Аналгетичну активність дентального гелю «Холідент», що містить 1,5% концентрацію лідокаїну гідрохлориду, вивчали у порівнянні з препаратом іноземного виробництва у формі гелю «Камістад[®]» (Stada Arzneimittel AG, Німеччина), що містить у своєму складі 2,0 % кількість даного анестетика. Результати наведені у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Результати вивчення аналгетичної активності тест-зразків (n = 5)

Зразок	Стат. показник	Вихідні дані	1 год.	1 год. 15 хв.	1 год. 30 хв.	2 год.
Гель «Холідент»	М	235,4	209,6	294,6	273,8	234,2
	±m	42,8	21,2	57,4	17,9	35,5
	% ¹	-	-	+40,5%*	+30,6%*	+11,7%
	% ²	-	-11,1%	+25,1%	+16,2%	-0,4%
Гель «Камістад [®] »	М	414,3	263,0	360,7	362,7	387,0
	±m	13,5	11,7	22,8	20,2	13,7
	% ¹	-	-	+36,8%*	+37,9%*	+47,1%*
	% ²	-	-36,5%	-12,4%	-12,5%	-6,7%

Примітки: ¹ – відсоток зміни до максимуму больової реакції; ² – відсоток зміни до вихідного рівня тактильної чутливості; * p ≤ 0,05.

За результатами дослідження (табл. 6.1), заявлений дентальний гель на моделі каолінового набряку виявив виражений місцевоанестезуючий ефект – через 15 хвилин після його нанесення больові відчуття зменшились на 40,5 %, в той час як при застосуванні референтного препарату «Камістад®», що містив у своєму складі більшу кількість лідокаїну гідрохлориду, – на 37 %. Крім того, на відміну від препарату-порівняння, через 1 годину після нанесення досліджуваній гель повністю відновив початковий больовий поріг, тобто зчинив повне знеболення.

6.1.2 Дослідження антиексудативної дії дентального гелю

Вивчення антиексудативної дії дентального гелю «Холідент» проводили у порівнянні з гелем «Камістад®» – препаратом з місцевоанестезувальною, протимікробною і протизапальною дією для місцевого застосування у стоматології [27]. Препарати наносилися через 1 год після введення флогогенного агента (ФА), в період запальної реакції, що характеризується домінуванням гістамінового і серотонінового компонента запальної реакції. Результати наведені у табл. 6.2.

Отримані результати, наведені у табл. 6.2, свідчать, що у дослідній групі через 1 год після введення карагеніну відзначений помірний набряк, який проявляється у збільшенні об'єму лапи на 29,4 %. Через 0,5–1 год після нанесення дентального гелю «Холідент» (1,5–2 год після введення флогогенного агента) відзначався помірний антиексудативний ефект, що виражався в зниженні об'єму запаленої лапи на 9,3–10,2 %. У подальші періоди часу антиексудативний ефект був відсутній.

У групі тварин, що отримували препарат-порівняння, через 1 год після введення карагеніну об'єм лапи збільшувався на 32,1 %. Гель «Камістад®» виявив помірний антиексудативний ефект лише через 2 год після введення флогогенного агента (1 год після аплікації препарату на лапу). Відзначалося

зменшення об'єму лапи на 10,2 % у порівнянні з патологією (1 год після введення флогогенного агента). При цьому об'єм лапи на 18,5 % перевищував його початкове значення, що можна розглядати як тенденцію до виявлення протизапальної активності. В інші періоди спостереження антиексудативний ефект був відсутній.

Таблиця 6.2

Динаміка антиексудативної активності тест-зразків (n = 6)

Експериментальна група	Стат. показник	Вихідні дані	Через 60 хв після введення ФА	Час після нанесення гелю			
				30 хв	60 хв	90 хв	120 хв
Гель «Холідент»	М	0,82	1,07	0,97	0,96	1,12	1,11
	±m	0,034	0,044	0,022	0,021	0,031	0,042
	% ¹	-	-	-9,3	-10,2	+4,6	+3,7
	% ²	-	+29,4*	+18,2	+16,1	+36,4	+35,6
Гель «Камістад®»	М	0,81	1,07	1,06	0,96	1,12	1,12
	±m	0,35	0,39	0,54	0,27	0,32	0,39
	% ¹	-	-	-0,93	-10,2	+5,6	+5,6
	% ²	-	+32,01*	+30,9	+18,5	+47,9	+47,9

Примітки: ¹ – відсоток зміни об'єму лапи до 1-ї години ексудативної реакції; ² – відсоток зміни до вихідного об'єму лапи; * $p \leq 0,05$.

Таким чином, заявлений дентальний гель виявив помірний антиексудативний ефект через 1,5–2 год після введення флогогенного агенту; ймовірний механізм його дії пов'язаний з гальмуванням вивільнення медіаторів ранньої фази запалення, таких як кініни, гістамін, але не простагландини. За виразністю протизапальної активності досліджувані тест-зразки виявили співставну дію, але гель «Холідент» перевершував препарат-порівняння «Камістад®» за тривалістю антиексудативного ефекту.

6.1.3 Оцінка регенеративного потенціалу дентального гелю

Здатність препарату впливати на процеси регенерації перевірялась на моделі опікової рани [26]. Результати експерименту наведені у табл. 6.3.

Таблиця 6.3

Напівкількісна оцінка регенерації шкіри за даними гістологічного дослідження, ($M \pm m$)

Експериментальні групи	Реепітелізація (мітози у пограничній зоні)	Мітози у волосяних фолікулах пограничної зони	Ангіогенез у пограничній зоні	Інфільтрація макрофагів у дерму зони опіку
КП, 4 доба	$0,50 \pm 0,28$	$1,00 \pm 0,00$	-	$1,00 \pm 0,00$
КП, 7 доба	$0,75 \pm 0,25$	$0,50 \pm 0,28$	$0,75 \pm 0,25$	$2,75 \pm 0,25$
КП, 14 доба	$0,75 \pm 0,25$	$0,50 \pm 0,28$	$1,00 \pm 0,40$	$2,25 \pm 0,25$
КП, 21 доба	$1,50 \pm 0,28$	$1,00 \pm 0,00$	$1,00 \pm 0,00$	$2,75 \pm 0,25$
КП + Холідент, 4 доба	$0,75 \pm 0,25^*$	-	$0,50 \pm 0,28$	$1,25 \pm 0,25$
КП + Холідент, 7 доба	$1,75 \pm 0,25^*$	$1,50 \pm 0,28$	$0,50 \pm 0,28$	$2,00 \pm 0,00$
КП + Холідент, 14 доба	$1,50 \pm 0,28$	$1,50 \pm 0,28^*$	$1,00 \pm 0,00$	$1,25 \pm 0,25$
КП + Холідент, 21 доба	$1,75 \pm 0,25^*$	$1,00 \pm 0,00$	$1,25 \pm 0,25^*$	$2,25 \pm 0,25$

Примітка: * – відхилення достовірні по відношенню до тварин групи КП, $p \leq 0,05$.

Аналіз результатів гістологічного дослідження (табл. 6.3) засвідчив збільшення клітинної інфільтрації у дермі під місцем термічного опіку та пограничній ділянці від 4 до 21 доби експерименту. Ознак регенерації епідермісу над термічним ураженням у терміни 4 і 7 діб не виявлено, лише окремі мітози у пограничній зоні, у волосяних фолікулах. На 14 і 21 добу виявлено регенеруючий епітеліальний вал у пограничній ділянці шкіри в результаті мітотичної активності клітин базального шару епідермісу, ознаки формування демаркаційної зони. Регенерація полягала у збільшенні кількості епітеліальних клітин, збільшенні висоти епідермісу у пограничній зоні і

формування тонкого пласту клітин у ділянку опіку, під зруйнований епідерміс, але в жодному з випадків не досягав повного заміщення по площі опікового дефекту. Реєстрували збільшення щільності новоутворених судин у дермі пограничної зони і клітинного інфільтрату у всіх ділянках шкіри. Фібробласти були дифузно розподілені між колагеновими волокнами.

Після нанесення гелю виявлено тенденцію зменшення інфільтрації макрофагів, що є морфологічним проявом зменшення місцевої запальної реакції. Дещо більшим було відновлення у пограничній зоні, але це не досягало рівня реепітелізації зони дефекту. Реєстрували збільшення мітозів у волосяних фолікулах на 7 і 14 добу. Мітоз і міграцію клітин з фолікулів оцінюють як прояви репаративної реакції у гострій фазі опіку і є джерелом відновлення епідермісу [42]. У пограничній зоні відмічено ознаки ангиогенезу, формування окремих кровоносних судин.

Отже, одержані результати свідчать, що досліджуваний дентальний гель «Холідент» зменшує місцеву запальну реакцію, виявляє достовірний знеболювальний ефект та має тенденцію сприяти регенерації клітин і тканин.

6.2 Дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних «Лізодент С» на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини

Біотоп ротової порожнини характеризується чисельною кількістю (більш ніж 700 видів) мікроорганізмів, які колонізують наліт на зубах та створюють зубну бляшку. Згідно останніх досліджень зубну бляшку слід розглядати як біоплівку [20, 140, 212, 367, 447]. За даними наукової літератури, здатність мікроорганізмів до утворення біоплівок притаманна більш ніж 90 % вивчених видів бактерій, а формування останніх виявлено майже у 80 % випадків хронічних захворювань мікробної етіології [103, 396].

Виникнення та розповсюдження інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини та патологій твердих тканин зубів тісно пов'язане із здатністю патогенних мікроорганізмів до адгезії та біоплівкоутворення [166,

366, 389]. Тому проблема подолання здатності до біоплівкоутворення бактеріями становить одну з актуальних задач сучасної антимікробної терапії.

Оскільки при формуванні зубних бляшок особлива роль належить оральним стрептококам, умовно-патогенним стафілококам, грибам роду *Candida* та лактобактеріям [99, 103, 240, 256], як мікробіологічні моделі були використані штами наступних мікроорганізмів: *S. mutans*, *S. aureus*, *S. epidermitidis*, *L. plantaris*, *C. albicans*.

Дослідження впливу АФІ гумок на біоплівкоутворення було проведене у 2 етапи [20, 93].

Метою першого етапу було визначення впливу як окремих складових компонентів зразка жувальної гумки так й їхнього сумісного застосування на процес біоплівкоутворення. Результати представлені у табл. 6.4.

Таблиця 6.4

**Оптична щільність добових біоплівок мікробних культур за дії
складових компонентів ГЖЛ при дослідженні здатності до
біоплівкоутворення**

Мікробні культури	Контроль (без складових компонентів ГЖЛ)	Складові компоненти ГЖЛ		
		Аскорбінова кислота	Лізоциму гідрохлорид	Комбінація АФІ
<i>L. plantaris</i>	0,96 ± 0,02	0,96 ± 0,01	0,93 ± 0,03	0,15 ± 0,05
<i>S. mutans</i>	1,23 ± 0,05	1,18 ± 0,03	1,22 ± 0,03	0,22 ± 0,03
<i>S. aureus</i>	1,05 ± 0,05	1,03 ± 0,06	0,42 ± 0,03	0,22 ± 0,03
<i>S. epidermitidis</i>	1,02 ± 0,08	1,00 ± 0,09	1,06 ± 0,06	0,23 ± 0,02
<i>C. albicans</i>	0,88 ± 0,39	0,72 ± 0,03	0,88 ± 0,03	0,25 ± 0,01

Примітка. n = 3, p < 0,05.

Проведені дослідження показали (табл. 6.4), що застосування лізоциму гідрохлориду не продемонструвало вираженої дії на можливість попереджати

біоплівкоутворення, під впливом цього АФІ лише одиниці оптичної щільності (од.ощ.) стафілококових біоплівок знижувалися у 2,5 рази у порівнянні з контрольними результатами. Здатність аскорбінової кислоти попереджати біоплівкоутворення показало менш виражений ефект у порівнянні з лізоциму гідрохлоридом – ОЩ добових біоплівок усіх випробовуваних мікробних культур не відрізнялася від відповідних показників контролю. Одночасно, результати вивчення впливу комбінації АФІ на рівень біоплівкоутворення продемонстрували тенденцію до пригнічення формування біоплівок мікроорганізмами, задіяними в експерименті. Так установлено, що поєднане застосування аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду супроводжувалося зниженням ОЩ добових біоплівок *L. plantaris* у 6,4 рази порівняно з ОЩ біоплівки до застосування цієї комбінації АФІ ($0,15 \pm 0,05$ та $0,96 \pm 0,02$ од.ощ., відповідно), *S. mutans* – у 5,6 разів порівняно з контролем ($0,22 \pm 0,03$ та $1,23 \pm 0,05$ од.ощ., відповідно). Стосовно представників мікроорганізмів роду стафілококів також реєструвалася здатність комбінованого застосування АФІ до попередження біоплівкоутворення: ОЩ добових біоплівок *S. aureus* знижувалася у 4,7 рази, а *S. epidermidis* – у 4,4 рази порівняно з контролем. Тенденція до пригнічення формування біоплівок була встановлена й стосовно *C. albicans* – ОЩ знижувалась у 3,5 рази відповідно контролю.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення здатності активних компонентів ГЖЛ до руйнування біоплівки мікроорганізмів. Результати наведені у табл. 6.5.

Як показали результати, представлені у табл. 6.5, комбінація аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду показала здатність до руйнування добових біоплівок *L. plantaris* та *C. albicans*, яка перевищувала контрольні результати у 8,3 та 4,2 рази, відповідно. Стосовно добових біоплівок інших мікроорганізмів установлено, що досліджувані речовини, як самотійно, так і у поєднанні, не виявляють статистично достовірної різниці у порівнянні з контролем.

Таблиця 6.5

**Оптична щільність добових біоплівки мікробних культур за дії
складових компонентів ГЖЛ при дослідженні здатності до руйнування
біоплівки мікроорганізмів**

Мікробні культури	Контроль (без складових компонентів ГЖЛ)	Складові компоненти зразка ГЖЛ		
		Аскорбінова кислота	Лізоциму гідрохлорид	Комбінація АФІ
<i>L. plantaris</i>	0,99 ± 0,01	1,07 ± 0,03	0,76 ± 0,03	0,12 ± 0,03
<i>S. mutans</i>	1,25 ± 0,05	1,35 ± 0,05	1,26 ± 0,03	1,26 ± 0,06
<i>S. aureus</i>	1,05 ± 0,05	1,13 ± 0,06	1,13 ± 0,06	1,05 ± 0,09
<i>S. epidermitidis</i>	0,98 ± 0,03	1,13 ± 0,03	1,13 ± 0,06	1,03 ± 0,06
<i>C. albicans</i>	0,88 ± 0,03	1,00 ± 0,10	0,78 ± 0,06	0,21 ± 0,03

Примітка. n = 3, p < 0,05.

Отже, враховуючи одержані результати, можна вважати перспективним застосування комбінації аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду у складі ГЖЛ для попередження локалізованих інфекційно-запальних процесів ротової порожнини та профілактики карієсу.

6.3 Фармакологічні дослідження гумок жувальних лікувальних «Лізодент С»

Враховуючи, що жувальна гумка як ЛФ має певні обмеження для фармакологічного дослідження, що пов'язано з особливостями поведінки лабораторних тварин, то об'єктом експериментального вивчення стали аліквоти зразків, отримані після тесту на розчинення з відповідними концентраціями АФІ, що відповідають їх кількості у складі ГЖЛ.

6.3.1 Доклінічне дослідження анти/проліферативних ефектів діючих речовин лікувальних жувальних гумок «Лізодент С» на культивованих клітинах

Багаточисельні досягнення фундаментальних та прикладних досліджень у біології та медицині в останні десятиліття пов'язані з використанням сучасних технологій із застосуванням культивованих клітин різного генезу. З метою визначення анти/проліферативних ефектів аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду ГЖЛ «Лізодент С» були використані різні клітинні лінії, а саме: Нек293 (ембріональні клітини нирки людини), НерG2 (клітини гепатокарциноми людини) та МАЕС (аортальні ендотеліальні клітини миші).

Дослідження цитотоксичного впливу АФІ на ембріональні клітини нирки людини лінії Нек293

Нек293 – це лінія клітин ембріонального походження з нирок людини, яка в основному складається з ендотеліальних, епітеліальних і фібробластних клітин. Ці клітини чутливі до цитотоксичних ефектів і тому широко використовуються в тест-системах в оригінальних дослідженнях перспективних фармакологічних препаратів [17, 18, 495, 509].

Визначення цитотоксичності/проліферативної активності відносно клітин Нек293 під впливом лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти проводили за допомогою МТТ-тесту [514]. Колориметричний аналіз МТТ базується на активності мітохондріальних ферментів перетворювати сіль 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію броміду (монотетразолієву сіль) жовтого кольору у кристали формазану лілового забарвлення, за інтенсивністю якого і визначають цитотоксичність / проліферацію культивованих клітин. У відновленні МТТ в основному беруть участь мітохондріальна сукцинатдегідрогеназа та цитохром С. Отже, сполуки, які впливають на інтенсивність відновлення МТТ можуть виступати у якості модифікаторів мітохондріального дихання і, відповідно, застосовуватись для визначення життєздатних клітин [509].

Для вивчення дії досліджуваних АФІ на клітини та підтвердження запропонованих концентрацій у цьому експерименті до складу ГЖЛ додавали лізоциму гідрохлорид та аскорбінову кислоту в більш широкому діапазоні концентрацій – 1–40 мг/гумку [509]. Дослідження проводили у порівнянні з контролем – клітини без додавання досліджуваних сполук. Результати впливу АФІ на ембріональні клітини людини лінії Нек293 наведені на рис. 6.1-6.3.

Як свідчать результати (рис. 6.1), лізоциму гідрохлорид не виявив токсичності в усьому досліджуваному діапазоні концентрацій – відносні значення життєздатності клітин порівняно з контролем були в межах 79,87–92,43%; однак ці дані не були статистично значущими.

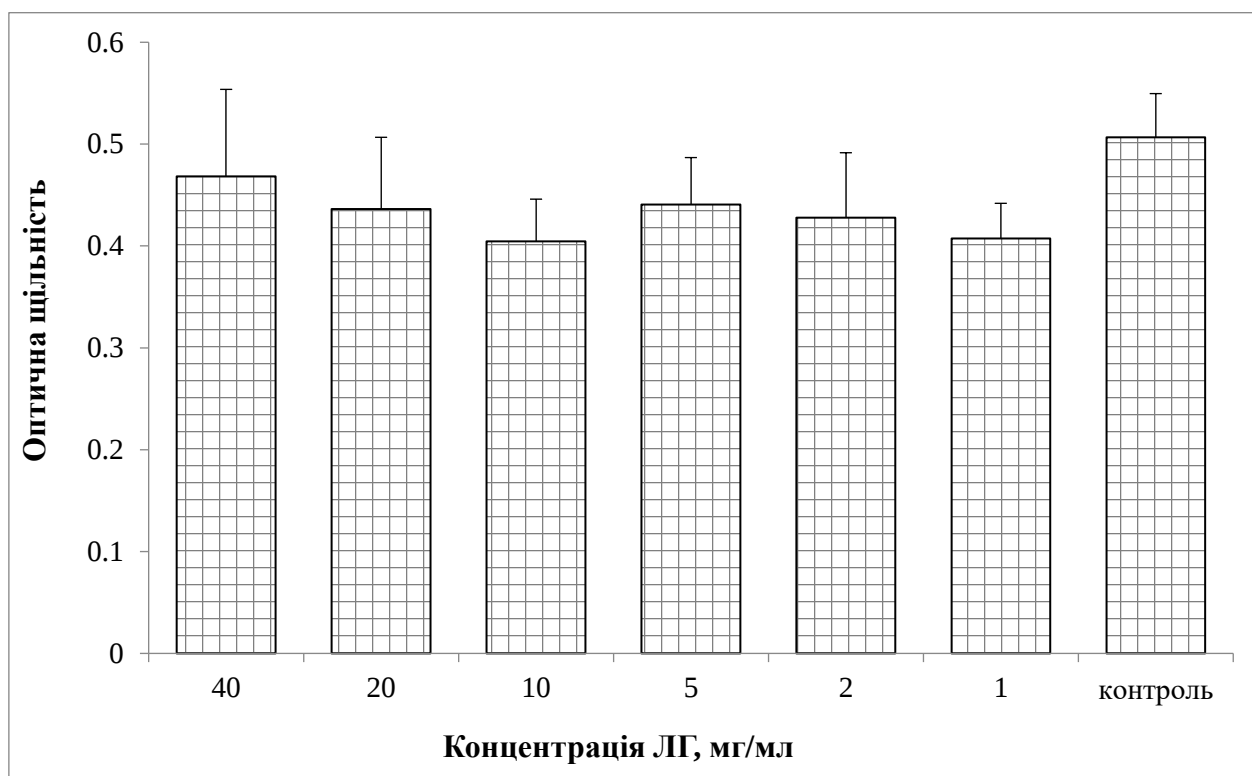


Рис. 6.1 Вплив лізоциму гідрохлориду (ЛГ) на ембріональні клітини людини лінії Нек293

При застосуванні аскорбінової кислоти в концентраціях від 1 до 20 мг/мл токсичних ефектів не виявлено, але спостерігалось пригнічення проліферації – відносні значення життєздатності клітин від контролю були в межах 79,3–106,8 %. Коли до клітин додавали аскорбінову кислоту (рис. 6.2), оптичне поглинання, визначене в тесті МТТ, зменшувалося у 1,3 рази порівняно з

контролем, але цей ефект був цитостатичним. Так, при підрахунку клітин трипановим синім концентрація клітин становила $(12,7 \pm 1,4)$ тис. проти $(16,4 \pm 2,1)$ тис. у контролі, але відсоток загиблих клітин не відрізнявся від контролю і становив $(5,7 \pm 2,4)$ %. Отже, максимальна кількість аскорбінової кислоти, необхідної для вивчення комбінованої дії АФІ на лінію клітин Hek293, становила 20 мг/мл.

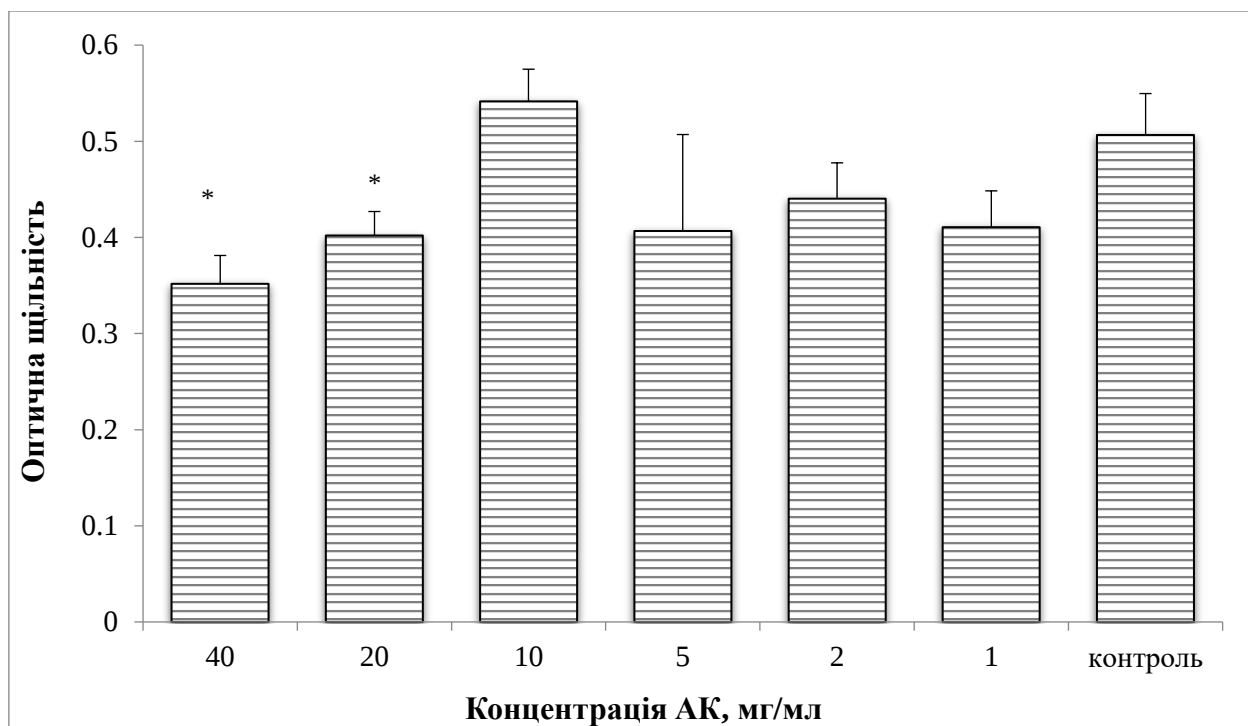


Рис. 6.2 Вплив аскорбінової кислоти (АК) на ембріональні клітини людини лінії Hek293

Однак, не можна стверджувати про пряму токсичну дію аскорбінової кислоти на досліджувані клітини – пригнічення проліферації більш високими її концентраціями можна пояснити зсувом рН у кислу сторону (≈ 4), оскільки відбулось закислення середовища, що в подальшому не дало змогу для нормального відновлення клітин (оптимальне значення рН культурального середовища повинно знаходитись в межах 6,8-7,2 [18, 411]). Так, визначення життєздатності клітин підрахунком живих та мертвих клітин після забарвлення останніх трипановим синім становило близько (15 ± 4) %, в той

час як у контролі даний показник становив $(11 \pm 2) \%$, що є статистично незначущим.

Одержані результати корелюють із експериментальними даними інших науковців, якими встановлено, що концентрації аскорбінової кислоти 30 мг та 60 мг є занадто низькими, щоб негативно впливати на тверді тканини зубів, при цьому доведений позитивний ефект при кровоточивості ясен та значне зменшення утворення каменів і зубного нальоту після використання жувальної гумки з вітаміном С у цих концентраціях [506]. Крім того, проведеними нами біофармацевтичними дослідженнями підтверджено незначний зсув рН (з 6,07 до 5,70) під час «жування» гумок у приладі впродовж 10 хв. [323].

Комбіноване застосування лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти в діапазоні досліджуваних концентрацій також не призводило до зменшення кількості життєздатних клітин (рис. 6.3).

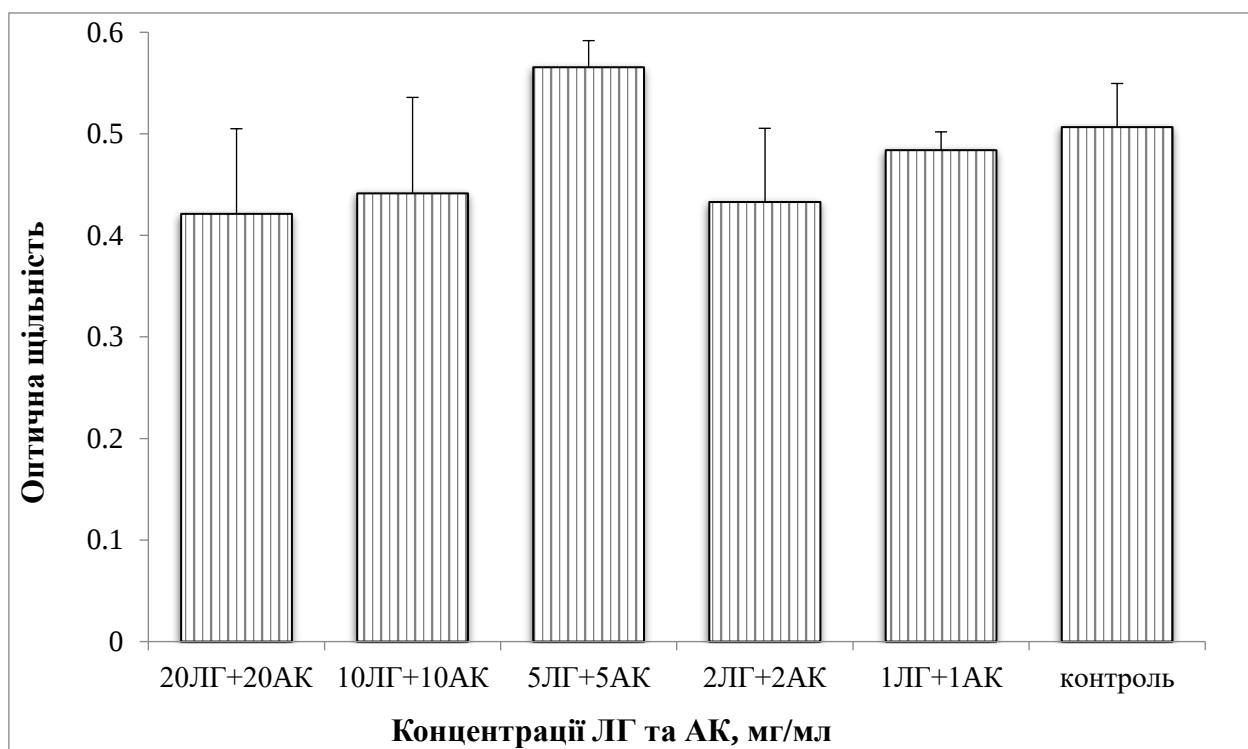


Рис. 6.3 Вплив комбінації лізоциму гідрохлориду (ЛГ) та аскорбінової кислоти (АК) на ембріональні клітини людини лінії Hek293

Отже, тестування комбінації лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти як компонентів ГЖЛ на клітинах ембріонального походження лінії

Нек293 довело ефективність цих сполук: вони не виявляють токсичних антипроліферативних ефектів, незначно стимулюють проліферацію клітин, що позитивно впливатиме на клітини ротової порожнини при деструктивно-запальних захворюваннях пародонта та слизової оболонки.

Вивчення активності ферментів антиоксидантної системи у середовищі культивування клітин за дії АФІ

У патогенезі запальних захворювань тканин пародонта значну роль відіграє порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що проявляється активацією процесів перекисного окиснення ліпідів і зменшенням активності ферментів антиоксидантного захисту [247, 349, 427].

З-поміж основних представників активних форм кисню у живій клітині виділяють: супероксидний аніон-радикал ($O_2^{\bullet-}$), гідроксильний радикал ($\bullet OH$) та пероксид водню (H_2O_2). Пероксид водню є найменш токсичним та довгоживучим (10^{-2} с) активним кисневим метаболітом і належить до окиснювачів середньої сили. Генерація H_2O_2 відбувається, в основному, на ядерній, плазматичній та мітохондріальній мембранах. Пероксид водню легко проникає через клітинні мембрани і здатен дифундувати у клітині на значні відстані. Для попередження надлишкового утворення АФК, нейтралізації їх пошкоджуваної дії та підтримки клітинного гомеостазу у організмі існує антиоксидантна захисна система.

Компонентами цієї системи є низько- та високомолекулярні сполуки, які здатні перехоплювати вільні радикали кисню, перетворюючи їх у менш шкідливі сполуки, або нейтралізувати джерело їх виникнення. Ензиматичні антиоксиданти містять у активному центрі метали зі змінною валентністю та характеризуються високою специфічністю до певних АФК. Одним із представників антиоксидантної системи є каталаза.

Під час вивчення системного метаболізму лікарських засобів використовуються лінії клітин гепатоцитарного походження, наприклад лінія клітин HepG2 [187, 188, 487], яку ми використовували для визначення можливих ризиків комбінації аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду

на SH-групи, рівень ТБК-активних компонентів та активність каталази як важливих показників антиоксидантного захисту [278, 509].

Для індукції оксидативного стресу в клітинах використовували 1 мМ розчин пероксиду водню. Для цього частину клітин, що досягали 80% конфлюенту інкубували протягом 4 годин з перексидом водню, після чого додавали аскорбінову кислоту, лізоциму гідрохлорид та їх комбінацію. Інша половина клітин інкубувалась без додавання пероксиду водню [509].

У цьому дослідженні використовували фіксовані концентрації АФІ – 10 мг лізоциму гідрохлориду та 20 мг аскорбінової кислоти, що відповідає їх кількості у ГЖЛ «Лізодент С».

Отримані дані свідчать про те, що в клітинах, які зазнавали дії пероксиду водню, рівень ТБК-активних продуктів, SH-груп та каталазної активності були нижчими порівняно з контролем без впливу пероксиду водню (рис. 6.4–6.6). Додавання аскорбінової кислоти, лізоциму гідрохлориду та їх комбінації до клітин, індукованих перексидом водню, підвищувало рівень усіх досліджуваних показників, що було співрозмірним контролю без попередньої інкубації з перексидом водню. Найбільший нормалізуючий ефект було зафіксовано при використанні комбінації аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду в концентраціях, що дорівнювали їх вмісту в жувальній гумці.

Як показали результати (рис. 6.4Б), без індукції перексидом водню активність каталази під впливом окремих речовин порівняно з контролем знижувалася – на 30 % у лізоциму гідрохлориду та на 18 % у аскорбінової кислоти. Активність ферменту під дією комбінації обох діючих речовин майже не змінилася порівняно з контролем. Отже, комбінація лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти повністю гальмувала спалах перекисного окиснення ліпідів і відновлювала антиоксидантний захист, на відміну від застосування цих речовин окремо. При інкубації перексидом водню активність каталази зростала під дією лізоциму гідрохлориду, аскорбінової кислоти та їх комбінації і досягала значень активності цього ферменту в контролі з індукцією окисного стресу перексидом водню (рис. 6.4А).

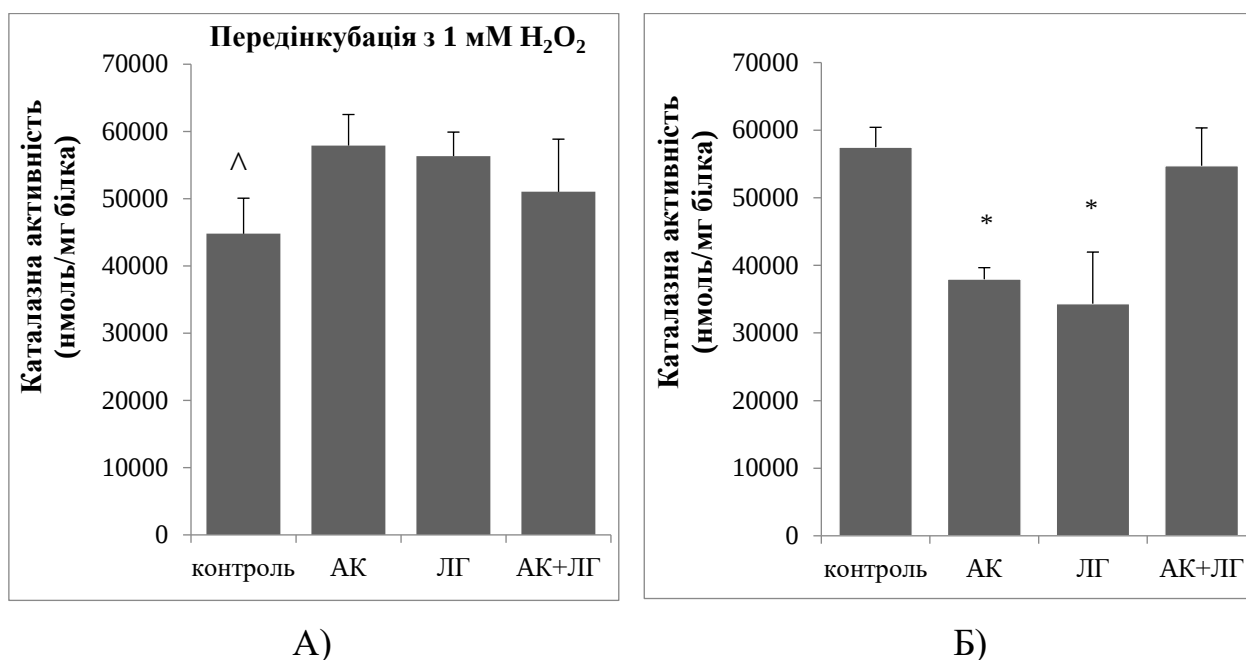


Рис. 6.4 Вплив аскорбінової кислоти (АК), лізоциму гідрохлориду (ЛГ) та їх комбінації (АК+ЛГ) на каталазну активність за (А) та без (Б) дії пероксиду водню, * – $p < 0,05$ проти контролю, ^ – $p < 0,05$ проти комбінації обох діючих речовин (ЛГ+АК), $n = 3$.

У клітинах без дії пероксиду водню рівень SH-груп, який є кількісною характеристикою одного з основних водорозчинних антиоксидантів відновленого глутатіону, порівняно з контролем дещо знижується під дією лізоциму гідрохлориду, а аскорбінова кислота в моноефекті та в комбінації з лізоциму гідрохлоридом підвищує рівень SH-груп на 35 % і 83 %, відповідно (рис. 6.5Б). Підвищення активності SH-груп у живильному середовищі контрольного зразка свідчило про ймовірне виснаження цієї ланки антиоксидантного захисту. Показано, що застосування комбінації лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти покращує захист від перекисного окиснення ліпідів та запобігає розвитку оксидативного стресу, що патогенетично обґрунтовує застосування цих АФІ для профілактики та лікування запальних захворювань пародонта. В умовах індукції пероксидом водню окисного стресу в клітинах рівень SH-груп вдвічі нижчий, ніж у відповідному контролі без індукції (рис. 6.5А). Проте за дії досліджуваних

АФІ у моностастосуванні та в комбінації рівень SH-груп, порівняно з контролем, індукованим пероксидом водню, підвищувався. Так, лізоциму гідрохлорид підвищував рівень SH-груп майже вдвічі, аскорбінова кислота – майже втричі, а комбінація цих АФІ призводила до чотириразового підвищення SH-груп (рис. 6.5А).

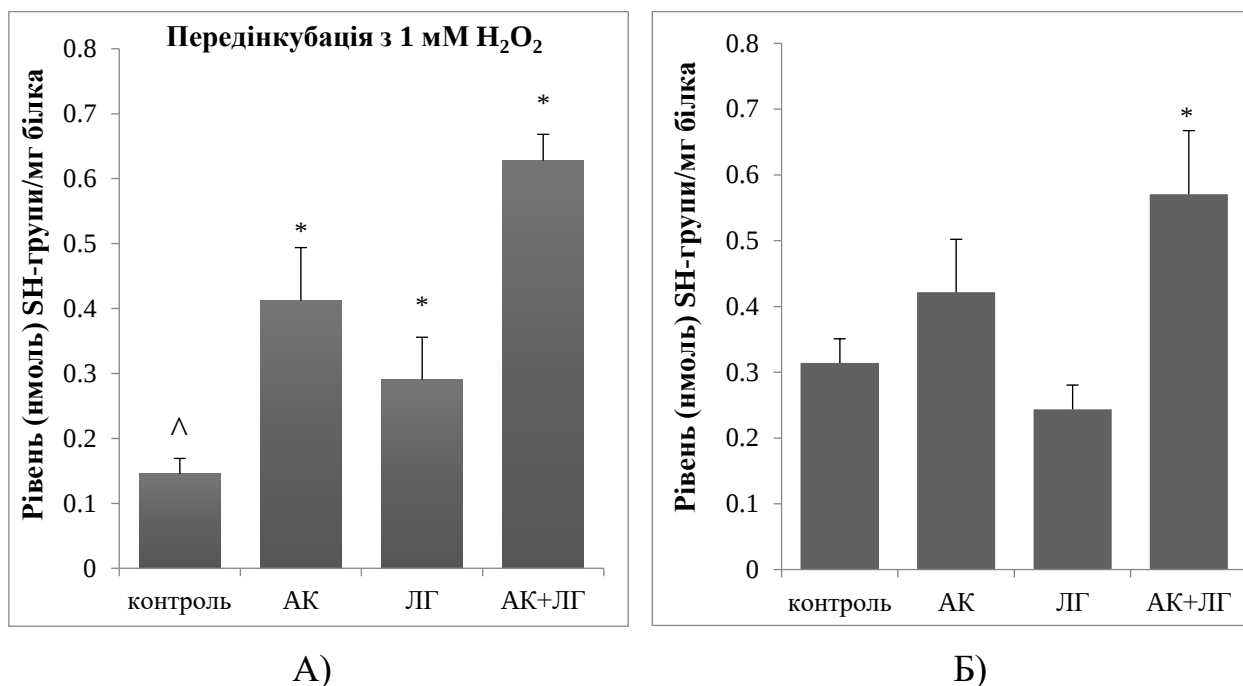


Рис. 6.5 Вплив аскорбінової кислоти (АК), лізоциму гідрохлориду (ЛГ) та їх комбінації (АК+ЛГ) на рівень SH-груп в культуральному середовищі клітин за (А) та без (Б) дії пероксиду водню, * – $p < 0,05$ проти контролю, ^ – $p < 0,05$ проти комбінації обох діючих речовин (ЛГ+АК), $n = 3$

Оскільки гідропероксиди нестійкі, їх розпад призводить до появи різноманітних вторинних і кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів, які є високотоксичними сполуками (дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, основи Шиффа), що спричиняють ушкоджувальну дію на мембрани та клітинні структури. Простим і доступним методом визначення продуктів перекисного окиснення ліпідів є визначення ТБК-активних продуктів [200].

ТБК-активні продукти завжди мають постійний вміст у тканинах і клітинах, але при патологіях їх рівень може як підвищуватися, так і знижуватися. Під час вивчення ТБК-активних продуктів встановлено, що їх

рівень за дії лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти (окремо обох) не відрізнявся від контролю (рис. 6.6Б), а за сумісної дії лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти виявлено збільшення ТБК-активних продуктів на 30 % порівняно з контролем. Індукція окисного стресу пероксидом водню призвела до зниження ТБК-активних продуктів на 52 % порівняно з відповідним контролем без перексиду водню (рис. 6.6А), а додавання аскорбінової кислоти, лізоциму гідрохлориду та їх комбінації підвищило рівень ТБК-активних продуктів на 78 %, 46 % і 75 %, відповідно, порівняно з відповідним контролем (за дії перексиду водню).

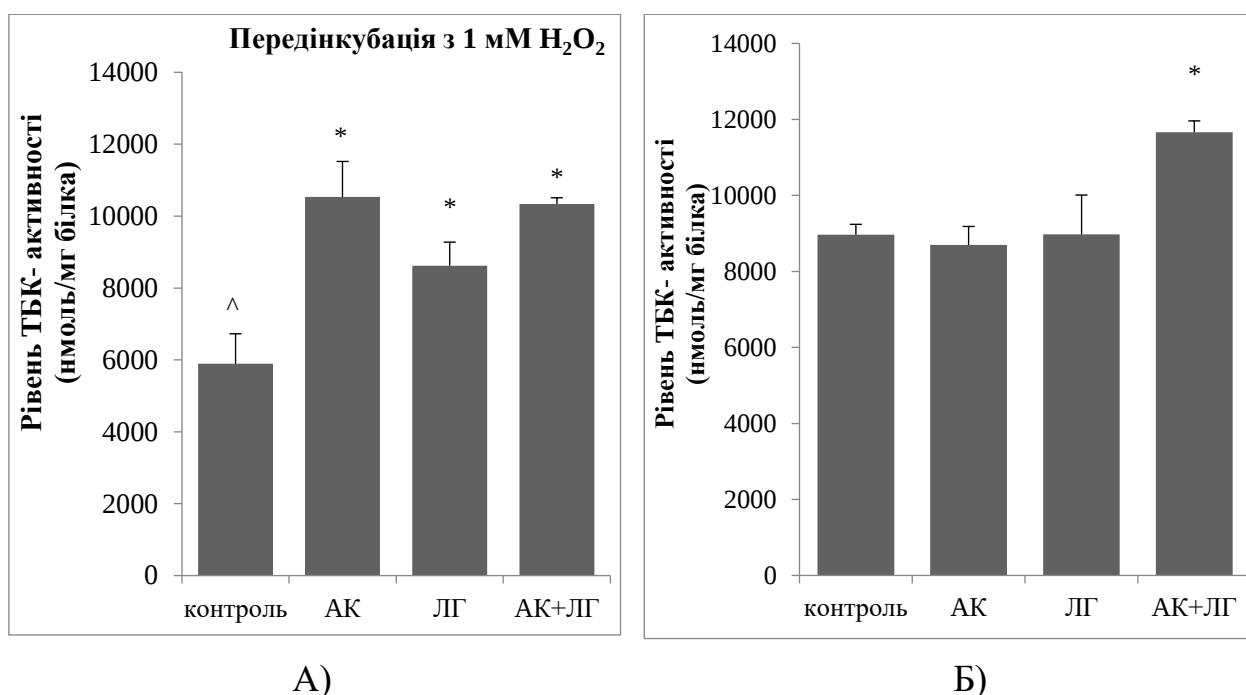


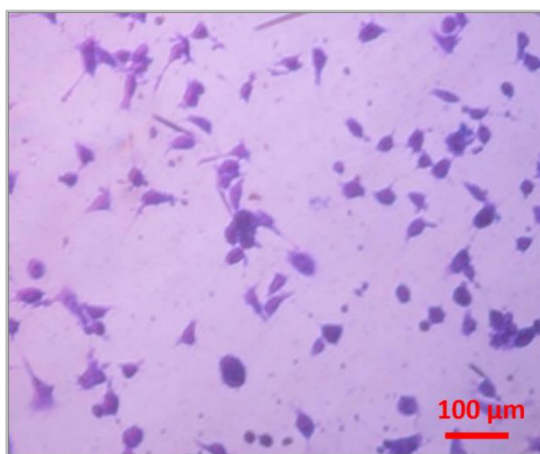
Рис. 6.6 Вплив аскорбінової кислоти (АК), лізоциму гідрохлориду (ЛГ) та їх комбінації (АК+ЛГ) на рівень ТБК-активних продуктів в культуральному середовищі клітин за (А) та без (Б) дії перексиду водню, * – $p < 0,05$ проти контролю, ^ – $p < 0,05$ проти комбінації обох діючих речовин (ЛГ+АК), $n = 3$

Отже, можна стверджувати, що сумісне використання аскорбінової кислоти і лізоциму гідрохлориду призведе до врівноваження антиоксидантного захисту та пригнічення процесів перекисного окиснення ліпідів.

Вивчення впливу АФІ на морфологічні характеристики ендотеліальних клітин аорти мишей

Для визначення можливих змін морфофункціональних особливостей клітин під дією аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду використовували лінію МАЕС як модельну систему, яка відіграє важливу роль в ендотеліальному бар'єрі проникності ліків [36, 37, 310, 509].

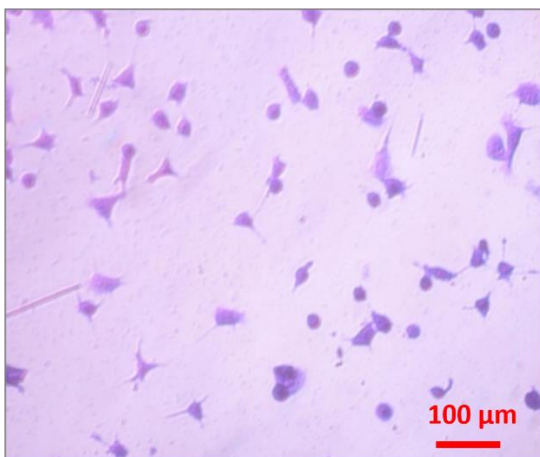
На рис. 6.7 наведено мікрофотографії ендотеліальних клітин (лінії МАЕС), забарвлених кристалічним фіолетовим, під дією лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти в концентраціях, обраних у складі ГЖЛ (10 мг і 20 мг, відповідно).



контроль



АК (20 мг)



ЛГ (10 мг)



АК + ЛГ

Рис. 6.7 Мікрофотографії ендотеліальних клітин (лінії МАЕС), забарвлених фіолетовим кристалічним за дії лізоциму гідрохлориду (ЛГ) та аскорбінової кислоти (АК), окремо та у комбінації

З фото, наведених на рис. 6.7, видно, що під впливом лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти за ступенем розпластання клітини МАЕС не відрізнялись від відповідного контролю. Проте, додавання аскорбінової кислоти окремо та у комбінації з лізоциму гідрохлоридом змінювало забарвленість клітин ендотелію до яскраво-рожевого на відміну від контролю, де забарвлення клітин було фіолетовим – характерним для даного барвника [270]. Фіолетове забарвлення клітин МАЕС також спостерігалось при введенні лише лізоциму гідрохлориду. При цьому ніяких морфологічних змін не спостерігалось, кількість загиблих клітин не збільшувалась. Зміну кольору барвника можна пояснити зсувом рН середовища в кислу сторону через проникнення аскорбінової кислоти у клітини.

Отже, проведеними дослідженнями доведено відсутність цитотоксичної дії АФІ на клітини МАЕС, що підтверджує одержані дані відносно впливу комбінації лізоциму гідрохлориду та кислоти аскорбінової на клітини іншого походження.

6.3.2 Фармакологічне обґрунтування композиції активних фармацевтичних інгредієнтів у складі гумок жувальних лікувальних на тлі експериментальної ксеростомії у щурів

Сучасна стратегія терапії ксеростомії, перш за все, спрямована на штучне зволоження слизової оболонки ротової порожнини та стимуляцію вироблення слини [275, 498, 520]. За літературними даними, аскорбінова кислота відноситься до речовин, що здатні стимулювати слиновиділення [231, 417], а розчини лізоциму використовуються з метою зволоження порожнини рота при гіпосалівації [299, 392]. Тому інтерес представляло вивчення впливу аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду на параметри салівації й функціональний стан слинних залоз щурів з експериментальною атропін-індукованою ксеростомією [72, 373].

Екстраполюючи результати біофармацевтичних досліджень розроблених ГЖЛ [252], нанесення композиції проводили у вигляді зрошення ротової порожнини водним розчином АФІ, що за контрольними критеріями було еквівалентно застосуванню гумки.

Щоденне нанесення на поверхню ротової порожнини атропіну сульфату у кількості 0,05 мл впродовж 14 днів призводило до істотного зменшення швидкості спонтанного слиновиділення й до зменшення об'єму виділеної слини в цілому (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Параметри саливації щурів з експериментальною ксеростомією

Експериментальна група	Швидкість спонтанного слиновиділення, мл/хв	pH слини
ІК	$0,016 \pm 0,001$	$8,11 \pm 0,06$
КП	$0,006 \pm 0,001^*$	$7,80 \pm 0,11$
КП+АК	$0,007 \pm 0,001^*$	$7,66 \pm 0,08^*$
КП+ЛГ	$0,007 \pm 0,001^*$	$7,90 \pm 0,06$
КП+АК+ЛГ	$0,013 \pm 0,001^{**/##/###}$	$8,00 \pm 0,07^{\#}$

Примітка:

* – відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи ІК, Tukey HSD test, $p < 0,05$

** – відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи КП, Tukey HSD test, $p < 0,05$

– відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи КП+АК, Tukey HSD test, $p < 0,05$

– відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи КП+ЛГ, Tukey HSD test, $p < 0,05$

При зрошеннях ротової порожнини щурів індивідуальними розчинами аскорбінової кислоти (група КП + АК) та лізоциму гідрохлориду (група КП + ЛГ), не відмічалось жодного впливу на патологічно зменшений параметр швидкості слиновиділення у тварин на тлі експериментальної ксеростомії (табл. 6.6). Крім того, у тварин, яким поверхню ротової порожнини обробляли розчином аскорбінової кислоти, відмічалось незначне зменшення значення pH

слини у порівнянні з інтактним контролем (ІК), що можна пояснити кислотним характером цього АФІ [15].

У разі лікувально-профілактичного застосування розчину комбінованої композиції аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду (група КП + АК + ЛГ) помічалася вірогідне збільшення виділення об'єму слини за час спостереження – у 2,17 разів у порівнянні з аналогічним значенням в групі контрольної патології (КП). При цьому статистичних відмінностей від нормального значення ІК не помічалася. Такий результат свідчить про сумачію ефектів активних інгредієнтів, на що вказує наявність вірогідних відмінностей від обох груп порівняння. При цьому слід зазначити, що рН слини не змінювалася у порівнянні з ІК (табл. 6.6).

Під дією щоденного зрошування ротової порожнини атропін сульфатом у експериментальних тварин спостерігалася статистично значуще збільшення масових коефіцієнтів навколоушних та підщелепних слинних залоз (табл. 6.7). За даними літератури такий ефект обумовлений звуженням слинних протоків, накопиченням слини та розвитком локального запального процесу в слинних залозах [406, 407, 460]. Слід зазначити, що середнє значення масового коефіцієнту під'язикової слинної залози також виявляло слабку тенденцію до збільшення, але відмінності від обох контролів все ж таки були не вірогідними.

Зрошування розчином аскорбінової кислоти або розчином лізоциму гідрохлориду окремо в досліджуваному режимі не призводило до жодних змін, а середні значення масових коефіцієнтів усіх вилучених слинних залоз в цих групах статистично не відрізнялися від аналогічних показників групи КП.

Застосування композиції аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду сприяло вірогідному зменшенню масового коефіцієнту навколоушних слинних залоз у порівнянні з цим показником у групі КП (13,0 %; $p < 0,05$), проте вірогідних відмінностей від аналогічних показників в обох референтних групах не спостерігалася.

Масовий коефіцієнт підщелепної слинної залози під впливом комбінації аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду нормалізувався і був статистично менший за аналогічні у групі КП (на 18,1 %; $p < 0,05$) та обох групах порівняння (на 15,4 %, $p < 0,05$ проти КП+АК; на 13,6 %, $p < 0,05$ проти КП+ЛГ), що також свідчить про потенціювання та сумачію ефектів активних інгредієнтів композиції. Результати представлені у табл. 6.7.

Таблиця 6.7

Масові коефіцієнти слинних залоз щурів з експериментальною ксеростомією

Експериментальна група	Масові коефіцієнти слинних залоз		
	Навколоушна, г/100 г	Підщелепна, г/100 г	Під'язикова, г/100 г
ІК	0,221 ± 0,011	0,181 ± 0,009	0,046 ± 0,005
КП	0,276 ± 0,012*	0,249 ± 0,009*	0,058 ± 0,005
КП+АК	0,268 ± 0,006*	0,241 ± 0,005*	0,055 ± 0,004
КП+ЛГ	0,255 ± 0,006	0,236 ± 0,006*	0,053 ± 0,005
КП+АК+ЛГ	0,240 ± 0,006**	0,204 ± 0,008**/###	0,050 ± 0,005

Примітка:

* – відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи ІК, Tukey HSD test, $p < 0,05$

** – відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи КП, Tukey HSD test, $p < 0,05$

– відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи КП+АК, Tukey HSD test, $p < 0,05$

– відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи КП+ЛГ, Tukey HSD test, $p < 0,05$

В гомогенаті підщелепної слинної залози щурів з експериментальною ксеростомією відмічався істотний дисбаланс маркерів про-/антиоксидантної системи. Так в ході даного експерименту відмічалось вірогідне збільшення вмісту реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів), зменшення вмісту відновленого глутатіону (ВГ) та пригнічення активності каталази, що

вказує на посилення перебігу вільнорадикальних процесів в уражених тканинах (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Маркери ПОЛ/АОС в гомогенаті підщелепної слинної залози щурів з експериментальною ксеростомією

Експериментальна група	ТБК-реактанти, мкмоль/г	ВГ, мкмоль/г	Каталаза, мкмоль/(хв*л)/г
ІК	15,43 ± 0,76	2,69 ± 0,16	34,94 ± 2,61
КП	35,16 ± 3,74*	1,75 ± 0,11*	21,78 ± 1,40*
КП+АК	26,10 ± 1,30*/**	2,16 ± 0,13*	23,54 ± 1,10*
КП+ЛГ	19,78 ± 1,10**	1,95 ± 0,11*	26,89 ± 1,53*
КП+АК+ЛГ	17,01 ± 1,10**/#	2,36 ± 0,13**	32,89 ± 1,36**/#

Примітка:

* – відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи ІК, Tukey HSD test, $p < 0,05$

** – відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи КП, Tukey HSD test, $p < 0,05$

– відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи КП+АК, Tukey HSD test, $p < 0,05$

– відмінності вірогідні відносно відповідних значень групи КП+ЛГ, Tukey HSD test, $p < 0,05$

Так, на тлі застосування розчину аскорбінової кислоти в гомогенаті слинної залози вірогідно зменшувався вміст ТБК-реактантів на 25,8 % порівняно з даним показником в групі КП. В той же час при використанні розчину лізоциму гідрохлориду аналогічний показник зменшувався на 43,7 % ($p < 0,05$ проти КП). При цьому помітного впливу ані на вміст ВГ, ані на активність каталази в жодній з груп порівняння не відмічалось (табл. 6.8).

На відміну від монотерапії окремими компонентами при застосуванні розчину композиції аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду реєструвалася нормалізація антиоксидантного статусу досліджуваної тканини практично до інтактного рівня. Так, у цій групі рівень ТБК-реактантів в гомогенаті тканин вірогідно зменшувався на 51,6 %, вміст ВГ вірогідно

збільшувався на 34,9 %, а активність каталази вірогідно зростала на 51,0 % у порівнянні з аналогічними показниками з групи КП (табл. 6.8).

Отже, встановлені фармакологічні ефекти розроблених препаратів у формі дентального гелю та ГЖЛ та, відповідно, показання до їх застосування можна представити у вигляді загальної схеми, наведеної на рис. 6.8.

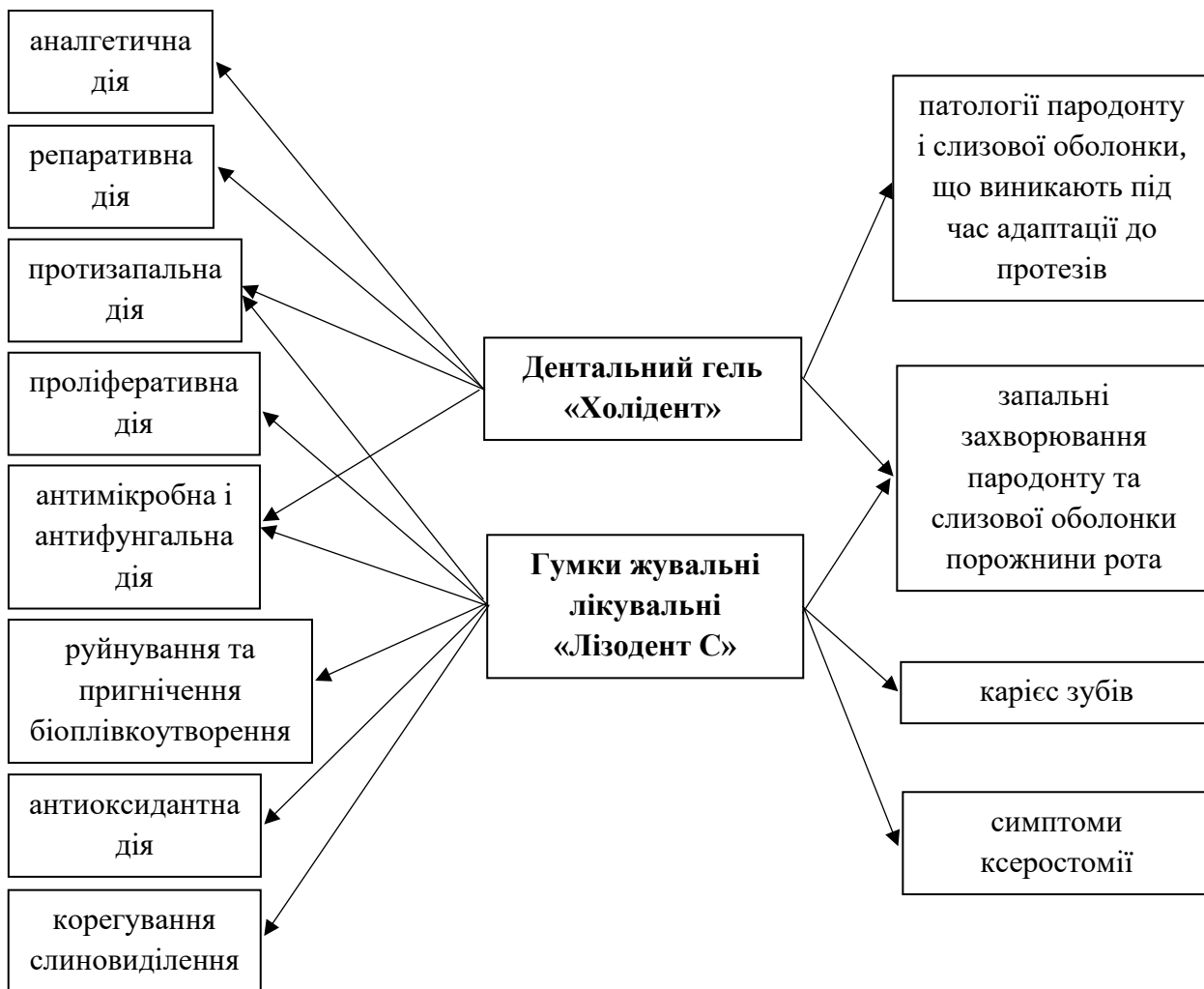


Рис. 6.8 Схематичне зображення зв'язку фармакологічних ефектів розроблених препаратів та показання до їх застосування

Як видно з результатів, представлених на рис. 6.8, обидва розроблених препарати, завдяки своїй мультимодальній дії, можна використовувати у комбінації або по чергово при профілактиці та лікуванні запальних захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота.

Висновки до розділу 6

1. Незважаючи на нижчу концентрацію лідокаїну (1,5 %) у складі дентального гелю «Холідент», ніж у референтному препараті (2,0 %), заявлений ЛЗ перевершує «Камістад[®]» за виразністю антиноцицептивного ефекту одразу після нанесення та швидше відновлює больовий поріг, виявляючи достовірний знеболювальний ефект.
2. На моделі карагенінового набряку стопи у щурів досліджуваний дентальний гель «Холідент» достовірно зменшував місцеву запальну реакцію, виявляв помірну антиексудативну дію, що реалізувалася через 1,5–2 год після введення флогогенного агенту, та мав більш тривалу дію у порівнянні з референтним препаратом «Камістад[®]».
3. На моделі опікової рани підтверджена здатність гелю «Холідент» стимулювати репаративні процеси та зменшувати місцеву запальну реакцію, що проявлялися збільшенням мітозів та посиленням ангиогенезу у зоні ураження.
4. На основі мікробіологічних досліджень ГЖЛ встановлено, що під впливом комбінації аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду, на відміну від їх окремого використання, спостерігається тенденція до пригнічення утворення біоплівки всіх досліджуваних мікроорганізмів (бактерії *L. plantarum*, *S. mutans*, *S. aureus*, *S. epidermidis* та гриби роду *Candida*), що свідчить про потенціювання та підсумовування дії активних компонентів ГЖЛ. Комбінація АФІ також продемонструвала надійну здатність руйнувати добові біоплівки бактерій *L. plantarum* та грибів роду *Candida*.
5. Індивідуальний та комбінований вплив АФІ ГЖЛ на ембріональні клітини нирки людини лінії Нек293 дозволив встановити відсутність токсичних антипроліферативних ефектів.
6. При дослідженні прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу на культурах клітин НерG2 доведено, що аскорбінова кислота та лізоциму гідрохлорид в установлених концентраціях сприяють підвищенню

антиоксидантного захисту та перешкоджають розвитку оксидативного стресу – однієї із провідних ланок розвитку запальних захворювань тканин пародонта.

7. На морфологію клітин не впливають ні лізоциму гідрохлорид, ні аскорбінова кислота, ні їх комбінація, що підтверджує безпечний вибір концентрацій АФІ та свідчить про відсутність побічної дії ГЖЛ на життєздатність клітин. Одержані експериментальні дані дозволяють вважати запропоновану комбінацію діючих речовин перспективним засобом для профілактики і лікування захворювань тканин пародонта запального генезу.
8. На тлі зрошування ротової порожнини щурів з експериментальною атропін-індукованою ксеростомією розчином композиції лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти у тварин відбувалася корекція показника швидкості спонтанного слиновиділення, значень масових коефіцієнтів навколоушних та підщелепної слинних залоз та антиоксидантного статусу тканин підщелепної слинної залози до рівня інтактних тварин. Установлено, що при застосуванні монокомпонентної терапії кожним з активних інгредієнтів значущого ефекту на досліджувані показники не відмічалось, однак їх поєднання в одній композиції призводить до модифікації та посилення терапевтичного ефекту. Крім того, застосування досліджуваної композиції не призводило до змін показника рН слини, що є додатковим фактором задовільного профілю безпеки.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Hrudnytska O. O., Maslii Yu. S., Zaychenko G. V., Ruban O. A. Pharmacological studies of the dental gel of combined composition. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. №. 3. С. 13–19. DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11577 (Особистий внесок: планування

експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

2. Maslii Y., Lytkin D., Ruban O., Garmanchuk L. Pharmacological substantiation of the active substances in the composition of medicated chewing gum against the background of experimental xerostomia in rats. *Pharmakeftiki*. 2021. Vol. 33 (IV). P. 296–303. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

3. Маслій Ю. С., Філімонова Н. І., Рубан О. А., Тіщенко І. Ю., Куценко С. А. Вплив діючих речовин лікувальної жувальної гумки на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. №4. С. 40–44. DOI: 10.33617/2522-9680-2021-4-40 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

4. Maslii Y., Garmanchuk L., Ruban O., Dovbynychuk T., Herbina N., Kasparaviciene G., Bernatoniene J. The Study of the Cytotoxicity, Proliferative and Microbiological Activity of the Medicated Chewing Gum with Ascorbic Acid and Lysozyme Hydrochloride Using Different Culture of Cells. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15. P. 1894. DOI: 10.3390/pharmaceutics15071894 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

5. Грудницька О. О., Маслій Ю. С., Зайченко Г. В., Рубан О. А. Дослідження репаративної активності нового стоматологічного гелю комбінованого складу. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 22–23 жовт. 2019 р. Харків. : НФаУ, 2019. С. 293.

6. Грудницька О. О., Маслій Ю. С., Зайченко Г. В., Рубан О. А. Дослідження неспецифічної протизапальної активності нового стоматологічного гелю комбінованого складу. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали II наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21 листоп. 2019 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 126.

7. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Беляєва А. В., Довбинчук Т. В. Визначення анти/проліферативних ефектів аскорбінової кислоти у поєднанні з лізоциму гідрохлоридом на ембріональні клітини лінії НЕК293. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology* : матеріали Міжнар. дистанц. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 лют. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 129–130.

8. Маслій Ю. С., Литкін Д. В., Рубан О. А. Фармакологічне обґрунтування композиції діючих речовин у складі лікувальної жувальної гумки на тлі експериментальної ксеростомії у щурів. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, присвяч. 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка, м. Харків, 18-19 бер. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 287–288.

9. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Павлюк О. В., Довбинчук Т. В. Визначення анти/проліферативних ефектів діючих речовин гумки жувальної лікувальної на ембріональні клітини лінії Нек293 за умов стабілізації рН середовища. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали III наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 12 трав. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 131.

10. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Довбинчук Т. В., Павлюк О. В. Дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних на морфологічні характеристики аортальних ендотеліальних клітин мишей. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Нац. фармацевт. ун-ту, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 500–501.

11. Маслій Ю. С., Філімонова Н. І., Рубан О. А., Тіщенко І. Ю. Вивчення впливу діючих речовин гумки жувальної лікувальної на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 148–150.

12. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Довбинчук Т. В., Островська Г. В. Дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних на морфологічні характеристики клітин миші лінії 3Т3-L1. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 11-12 лист. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 394–395.

13. Maslii Y., Garmanchuk L., Ruban O., Herbina N., Kasparaviciene G. Evaluation of the antioxidant activity of the compressed medicated chewing gum with ascorbic acid and lysozyme hydrochloride. *Modern Pharmacy: Science and Practice* : Abstracts of 3rd International Scientific and Practical Internet Conference within the celebrating 90 years of the Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, September 5-30, 2023. Kutaisi, 2023. P. 93–97.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено наукову проблему теоретичного обґрунтування та практичної реалізації науково-методологічного підходу до фармацевтичної розробки стоматологічних лікарських засобів комплексної дії у формі гелю та гумок жувальних лікувальних.

1. Установлено, що на сьогоднішній день стоматологічні захворювання залишаються в числі найбільш поширених хвороб в сучасному суспільстві, які призводять до різних ускладнень не тільки місцевого, а й загального характеру. При цьому важливе значення в терапії стоматологічних патологій має вибір лікарської форми і оптимального складу активних фармацевтичних інгредієнтів для забезпечення необхідного терапевтичного ефекту.

2. Проаналізовано та узагальнено дані наукової літератури щодо сучасних методів лікування і профілактики захворювань зубів, пародонта, слизової оболонки ротової порожнини та симптомів ксеростомії. Охарактеризовано причини і патології, що виникають у разі використання протезами різної конструкції та розглянуто методи і ЛЗ для їх попередження та усунення.

3. На підставі аналізу фармацевтичного ринку стоматологічних ЛЗ установлено доцільність розробки вітчизняних препаратів у формі дентального гелю і ГЖЛ та їх впровадження у виробничу програму фармацевтичних підприємств України.

4. Теоретично та експериментально обґрунтовано методологічний підхід до розробки стоматологічних ЛЗ місцевої дії з пролонгованим ефектом у вигляді дентального гелю і ГЖЛ, що складається з інформаційно-пошукового, дослідницького та стандартизаційно-фармакологічного блоків.

5. Шляхом проведення комплексу фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень розроблено оптимальний склад дентального гелю під умовною назвою «Холідент» та ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С».

6. Установлено основні критичні параметри для виготовлення стоматологічних ЛЗ у формі гелю та ГЖЛ, розроблено раціональну технологію їх одержання та складено технологічні схеми виробництва.

7. Розроблено методики якісного та кількісного визначення АФІ у складі стоматологічних ЛЗ. Запропоновано наступні методи кількісного аналізу: для визначення суми флавоноїдів в гелі – метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра; для холіну саліцилату, лідокаїну гідрохлориду, ніпагіну і ніпазолу в гелі – метод ВЕРХ; для аскорбінової кислоти у ГЖЛ – метод редокс-йодатометричного титрування, для лізоциму гідрохлориду у ГЖЛ – спектрофотометричний метод.

8. На підставі проведених випробувань основних показників якості дентального гелю та ГЖЛ розроблено відповідні специфікації, що внесені до проєкту МКЯ на розроблені ЛЗ.

9. Досліджено стабільність дентального гелю «Холідент» та ГЖЛ «Лізодент С», установлено відповідність їх показників якості вимогам ДФУ та проєкту МКЯ, визначено умови і термін зберігання ЛЗ: дентального гелю «Холідент» – 2 роки у тубах алюмінієвих за температури, що не перевищує 25°C, та ГЖЛ «Лізодент С» – 2 роки у стріп-пакуванні з фольги алюмінієвої за температури не вище 25 °C.

10. Досліджено специфічну дію розроблених ЛЗ та доведено їх нешкідливість. Наявність позитивних ефектів відносно досліджуваних мікробіологічних та фармакологічних показників обумовила доцільність використання дентального гелю під умовною назвою «Холідент» для лікування та профілактики запальних захворювань пародонта, слизової оболонки порожнини рота і патологій, що виникають під час адаптації до протезів, а також ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С» для профілактики та лікування запальних захворювань пародонта, слизової оболонки, карієсу і симптомів ксеростомії.

11. Розроблено проєкт технологічної документації на виробництво дентального гелю «Холідент» та ГЖЛ «Лізодент С». Технологія одержання розроблених ЛЗ та методики контролю їх якості апробовано в умовах

промислового виробництва: дентального гелю «Холідент» на ПАТ «ХФЗ “Червона зірка”», м. Харків та ГЖЛ «Лізодент С» на АТ «Фармак», м. Київ. Результати дисертаційних досліджень упроваджено у наукову роботу та навчально-освітній процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного і медичного профілю України та закордону.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Авдєєв О. В., Бойків А. Б., Древницька Р. О. Сучасні напрямки лікування та профілактики карієсу зубів. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 4. С. 26–32.
2. Альманах з ортопедичної стоматології : навч. посіб. / П. А. Гасюк та ін. Тернопіль : Навч. кн. Богдан, 2016. 352 с.
3. Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І., Осолодченко Т. П., Мегалінський В. Л. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки вагінального гелю. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2016. № 1 (45). С. 8–13.
4. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 79–86.
5. Баула О. П., Деркач Т. М. Сучасні підходи до контролю елементних домішок у лікарських засобах рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. Вип. 3-4. С. 43–52.
6. Безрук І. В., Маслій Ю. С., Матерієнко А. С., Рубан О. А. Визначення антиоксидантної активності комбінованого стоматологічного гелю ABTS методом. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження* : матеріали наук.-практ. дистанц. Міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 трав. 2020 р. Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2020. С. 117–119.
7. Білінський О. Я., Костенко Є. Я. Генетичні та епігенетичні фактори виникнення карієсу. *Сучасна стоматологія*. 2021. № 1. С. 18–22.
8. Бобирьов В. М., Дев'яткіна Н. М. Нові механізми дії ромашки й календули як основа їхнього застосування в сучасних лікарських засобах для стоматологічної практики. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 1. С. 3–9.

9. Бондар Т. Антибіотики в стоматології (Огляд літератури). *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2020. № 2 (116). С. 15–24.
10. Борисенко А. В. Вплив захворювань пародонта на загальний стан організму. *Здоров'я суспільства*. 2013. № 1. С. 32–37.
11. Борисенко А. В. Нова класифікація захворювань пародонта і періімплантних станів (2017). *Сучасна стоматологія*. 2019. № 3. С. 24–27.
12. Борисенко А. В., Батіг І. В., Кузняк Н. Б., Батіг В. М. Вплив ортодонтичного лікування на пародонт (огляд літератури). *Сучасна стоматологія*. 2022. № 1-2. С. 68–75.
13. Бульбук О. В., Рожко М. М., Бульбук О. І. Сучасні підходи до вибору методу стоматологічного лікування дефектів твердих тканин зубів (огляд літератури). *Art of medicine*. 2018. № 2. С. 130–136.
14. Васько А. А. Вдосконалення діагностики та лікування каріозних уражень зубів у дітей, які проживають в низинній частині ендемічної зони : дис ... канд. мед. наук. Ужгород, 2017. 174 с.
15. Васько Л. В., Кіптенко Л. І., Гортинська О. М., Гринцова Н. Б. Гістологічна будова органів ротової порожнини. Будова зубів : навч. посіб. Суми : Сумський державний університет, 2016. 57 с.
16. Вивчення коригуючого потенціалу допоміжних речовин у складі сиропу / Л. Л. Давтян та ін. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017. № 28. С. 438–446.
17. Визначення анти/проліферативних ефектів аскорбінової кислоти у поєднанні з лізоциму гідрохлоридом на ембріональні клітини лінії НЕК293 / Ю. С. Маслій та ін. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology* : матеріали Міжнар. дистанц. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 лют. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 129–130.
18. Визначення анти/проліферативних ефектів діючих речовин гумки жувальної лікувальної на ембріональні клітини лінії Нек293 за умов стабілізації рН середовища / Ю. С. Маслій та ін. *Від експериментальної та*

клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації : матеріали ІІІ наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 12 трав. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 131.

19. Виноградова О. М. Використання сучасних антимікробних і протизапальних препаратів місцевої дії в лікуванні запальних захворювань пародонта. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013. № 2. С. 47–49.

20. Вплив діючих речовин лікувальної жувальної гумки на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини / Ю. С. Маслій та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. № 4. С. 40–44.

21. Вплив оральних аплікацій лізоцимвмісних гелів на стан слизової оболонки порожнини рота щурів після дії ліпополісахариду / С. С. Декіна та ін. *Вісник стоматології*. 2016. № 3. С. 13–17.

22. Герасименко С. Б., Семенова А. К., Єрошенко Г. А., Гасюк Н. В. Сучасні погляди на проблематику передчасної втрати зубів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 2 (1). С. 174–179.

23. Германюк Т. А., Івко Т. І. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку: теорія та практика. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. Т. 19, № 2. С. 493–497.

24. Годованець О. І. Застосування препаратів макро- та мікроелементів у комплексі лікування карієсу зубів у дітей. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 3 (53). С. 33–35.

25. Годований О., Мартовлос А., Годована О. Захворювання пародонта та аномалії і деформації зубощелепної системи у хворих різного віку (стан проблеми та шляхи її вирішення). *Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки*. 2019. Т. 55, № 1. С. 10–30.

26. Грудницька О. О., Маслій Ю. С., Зайченко Г. В., Рубан О. А. Дослідження репаративної активності нового стоматологічного гелю комбінованого складу. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної*

фармації : матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 22–23 жовт. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 293.

27. Грудницька О. О., Маслій Ю. С., Зайченко Г. В., Рубан О. А. Дослідження неспецифічної протизапальної активності нового стоматологічного гелю комбінованого складу. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали II наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21 листоп. 2019 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 126.

28. Двуліт І. П. Актуальність застосування фітопрепаратів як лікувально-профілактичних засобів у пародонтологічних хворих. *Клінічна стоматологія*. 2016. № 2. С. 8–13.

29. Державна Фармакопея України / ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". 2-е вид. Доп. 3. Харків : Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2018. 416 с.

30. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доп. 1. Харків : РІРЕГ, 2004. 494 с.

31. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

32. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 3. 732 с.

33. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

34. Державний реєстр лікарських засобів України URL:

<http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 14.03.2024).

35. Дичко Е. Н., Ковач І. В., Хотімська Ю. В., Федоряк Н. В. Частота стоматологічних захворювань у дітей. *Медичні перспективи*. 2012. Т. 17, № 2. С. 114–116.

36. Дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних на морфологічні характеристики клітин миші лінії 3Т3-L1 / Ю. С. Маслій та ін. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 394–395.

37. Дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних на морфологічні характеристики аортальних ендотеліальних клітин мишей / Ю. С. Маслій та ін. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Нац. фармацевт. ун-ту, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 500–501.

38. Дослідження кінетики вивільнення аскорбінової кислоти і лізоциму гідрохлориду з пресованих гумок жувальних лікувальних / Ю. С. Маслій та ін. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII наук.-практ. конф. з Міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 верес. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 99–100.

39. ДСТУ-Н CODEX STAN 192:2014. Харчові добавки. Номенклатура та загальні вимоги (CODEX STAN 192-1995, Rev.9-2008, IDT). Чинний від 2015-07-01. Київ : Мінекономрозвитку України, 2016. IV, 246 с.

40. Залози внутрішньої секреції та обмін речовин : навч. посіб. / С. Є. Швайко та ін. Луцьк : Вежа-Друк, 2015. 512 с.

41. Зарівна Н. О. Розробка проєктів методик контролю якості на готові лікарські засоби залежно від виду лікарської форми при вивченні дисципліни «Стандартизація лікарських засобів». *Медична освіта*. 2023. № 1. С. 29–34.

42. Звягинцева Т. В., Кривошопка А. В., Наумова О. В. Морфологические изменения кожи крыс после термического ожога при

применении мазевых препаратов с разным механизмом действия. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2011. Т. 11, № 2 (34). С. 34–38.

43. Ингредиенты для фармации. Neusilin®. *Фармацевтическая отрасль*. 2014. № 5 (46). С. 25–27.

44. Інтегральна характеристика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота / А. Л. Мельник та ін. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. № 1. С. 215–220.

45. Карлин Б. Анализ рисков, связанных со вспомогательными веществами: входим ли в новую эру? *Фармацевтична галузь*. 2014. № 6 (47). С. 70–75.

46. Каськова Л. Ф., Садовські М. О. Фактори ризику виникнення карієсу тимчасових зубів у дітей. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2022. Т. 22, Вип. 3-4. С. 117–120.

47. Коваль В. М., Денис А. І., Грошовий Т. А., Вронська Л. В. Гумки жувальні лікувальні: призначення, технологія і аналіз. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 152–160.

48. Козир Г. Р., Васенда М. М., Міц І. Р., Козир Р. Л. Дослідження асортименту лікарських засобів для місцевого застосування в стоматології. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 74–80.

49. Коленко Ю. Г., Воловик І. А., М'ялківський К. О. Вплив захворювань тканин пародонта на якість життя пацієнтів. *Сучасна стоматологія*. 2021. № 2. С. 36–42.

50. Компендіум on-line. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>. (дата звернення: 14.03.2024).

51. Крутських Т. В., Кобилінська В. І., Шаламай А. С. Вивчення допоміжних речовин для створення оромукозальних таблеток на основі субстанції Альтабор. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С. 26–30.

52. Круть Ю. О., Фесенко В. І. Фармакологічні засоби для місцевого лікування в практиці лікаря пародонтолога. *Středoevropský věstník pro vědu a výzkum*. 2019. № 8. С. 52–60.

53. Кузенко Є. В., Романюк А. М. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез : монографія. Суми : Сумський державний університет, 2016. 137 с.

54. Кухтенко Г. П., Попова Т. В., Гладух Е. В., Кухтенко А. С. Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики : (обзор). *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 3. С. 431–436.

55. Куценко С. А., Рубан Е. А., Ковалевская И. В. Обоснование вида гелеобразователя мягкой лекарственной формы для лечения варикозного расширения вен. *Научные ведомости*. 2013. № 25 (168). С. 75–79.

56. Ларіонов В. Б., Цісак А. О., Еберле Л. В., Бенет С. С. Адаптогенний вплив гелів з екстрактом *Cetraria islandica* L. на регенеративні властивості шкіри на моделі термічного опіку. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2022. №16(4). С. 240–247.

57. Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини : настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 / Уклад.: О. Безугла, Ю. Підпружников, Н. Тахтаулова, А. Ляпунова. Київ : МОЗ України, 2016. 14 с.

58. Лук'янчук В. Д., Гордійчук Д. О. Сучасний стан питання патогенезу пародонтиту та його фармакокорекції (огляд літератури). *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. № 2 (67). С. 14–22.

59. Муса В., Зирко А., Дёмин М. Полимеры Carborol™ в качестве функциональных гелеобразователей. *Фармацевтична галузь*. 2021. № 3(86). С. 30–33.

60. Мазур И. П., Слободяник М. В. Применение местных антисептических препаратов в лечении заболеваний пародонта. *Дентаклуб*. 2015. № 12. С.4–6.

61. Мазур І. П., Левченко А.-О. Ю., Слободяник М. В., Мазур П. В. Сучасні підходи до лікування захворювань пародонта з використанням

препарату місцевої дії з протизапальними та антибактеріальними властивостями. *Oral and General Health*. 2022. Т. 3, № 3. С. 47–51.

62. Мазур І. П., Мазур П. В. Ефективність та безпечність засобів догляду за порожниною рота. *Oral and General Health*. 2021. Т. 2, № 3. 17–21.

63. Мазур І. П., Павленко О. В., Близнюк В. Г. Сучасний стан стоматологічної допомоги в Україні. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2017. № 18(415). С. 74–75.

64. Мазур І. П., Слободяник М. В. Протизапальні лікарські засоби для місцевого застосування у стоматології. *Современная стоматология*. 2014. № 5. С. 28–33.

65. Мазур І. П., Хайтович М. В., Голопихо Л. І. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в стоматології : навч. посіб. для мед. ун-тів, інст., акад. 2-ге вид. Київ, 2019. 376 с.

66. Макєєв В. Ф., Гуньовський Я. Р. Особливості адаптації пацієнтів до часткових знімних протезів на основі динамічного вивчення стану слизової оболонки порожнини рота в нових умовах функціонування. *Сучасна стоматологія*. 2022. № 3-4. С. 33–37.

67. Маланяк Б. Р., Кордіяк А. Ю. Клінічні ознаки рівня якості незнімних зубних протезів у процесі користування та обґрунтування доцільності їх заміни. *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 2. С. 120–127.

68. Маскировка вкуса горьких субстанций в прессованной жевательной резинке. *Фармацевтическая галузь*. 2017. № 2 (61). С. 92–94.

69. Маслий Ю. С., Колисник Т. Е., Рубан Е. А. Изучение органолептических показателей прессованных лечебных жевательных резинок. *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф., д-ра фармацевт. наук., акад. Казахстанской Нац. академии естественных наук Даулеткельды Каримовича Кияшева, в рамках «90-летия Казахского Нац. мед. ун-та им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, 27 нояб. 2020 г. Алматы, 2020. С. 150–151.

70. Маслій Ю. С., Рубан Е. А. Изучение влияния усилия прессования на механические свойства лечебных жевательных резинок. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : материалы VII Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 10-11 дек. 2020 г. Шымкент, 2020. С. 140.

71. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Вивчення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів у настоянці «Фітодент» та стоматологічному гелі, що розробляється. *Вісник фармації*. 2017. № 4 (78). С. 89–93.

72. Маслій Ю. С., Литкін Д. В., Рубан О. А. Фармакологічне обґрунтування композиції діючих речовин у складі лікувальної жувальної гумки на тлі експериментальної ксеростомії у щурів. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, присвяч. 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка, м. Харків, 18-19 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 287–288.

73. Маслій Ю. С., Матерієнко А. С., Грудько В. О., Рубан О. А. Розробка методики кількісного визначення суми флавоноїдів у складі нового стоматологічного гелю. *PLANTA+. Досягнення та перспективи* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д.хім.н., проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження), м. Київ, 20-21 лют. 2020 р. Київ : ПАЛИВОДА А. В., 2020. С. 171–173.

74. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Визначення оптимальної концентрації гелеутворювача у складі стоматологічного гелю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 верес. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 111–113.

75. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків : метод. рек. Харків, 2019. 18 с.

76. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Дослідження впливу рН на реологічні показники стоматологічного гелю. *Науковий підхід до сфери практичної*

косметології: актуальні питання й тренди : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 144–146.

77. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Жувальна гумка – оптимальна лікарська форма для профілактики та лікування стоматологічних захворювань. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 504–511.

78. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Розробка технології стоматологічного гелю комбінованого складу : інформ. лист № 131-2019. Київ, 2019. 4 с.

79. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології : пат. № 122936 України на винахід. № а201903160 ; заявл. 29.03.2019 ; опубл. 20.01.2021, Бюл. № 3.

80. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології: пат. № 136727 України на корисну модель. № u201903158 ; заявл. 29.03.2019 ; опубл. 27.08.2019, Бюл. № 16.

81. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Грудницька О. О. Вибір раціональної концентрації лідокаїну гідрохлориду у складі стоматологічного гелю. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали І наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2018. С. 152.

82. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Євтіфєєва О. А., Грудько В. О. Вивчення однорідності дозування лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти у гумках жувальних лікувальних «Лізодент С». *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-річчю заснування Дня фармацевт. працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 135–136.

83. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Євтушенко О. М. Маркетингове обґрунтування доцільності розробки нових вітчизняних препаратів для місцевого застосування у стоматології. *Сучасні досягнення фармацевтичної*

технології і біотехнології : матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 7-8 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 311.

84. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Зайченко Г. В., Грудницька О. О. Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю : пат. № 122021 України на винахід. № а201812408 ; заявл. 13.12.2018 ; опубл. 25.08.2020, Бюл. № 16.

85. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Зайченко Г. В., Грудницька О. О. Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю: пат. № 135187 України на корисну модель. № u201812406 ; заявл. 13.12.2018 ; опубл. 25.06.2019, Бюл. № 12.

86. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Калюжная О. С., Хохленкова Н. В. Вибір консервантів у складі стоматологічного гелю під умовною назвою «Холідент». *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині* : матеріали дистанц. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 52.

87. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Вибір інтенсивного підсолоджувача у складі лікувальної жувальної гумки, що розробляється. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 5-6. С. 70–79.

88. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є. Дослідження з метою одержання маси для пресування гумок жувальних лікувальних «Лізодент С». *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 122–124.

89. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є. Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження АФІ у складі гумки жувальної лікувальної. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку* : матеріали XI наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 24 трав. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 68–69.

90. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є., Ляпунова О. О. Обґрунтування способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової

кислоти у склад гумок жувальних лікувальних «Лізодент С». *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3 (60). С. 14–22.

91. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Матерієнко А. С. Дослідження впливу рН на кількісний вміст флавоноїдів у дентальному гелі на основі карбомеру. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 22-23 жовт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 121.

92. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Стрілець О. П. Мікробіологічне обґрунтування вибору АФІ та їх концентрації у складі стоматологічного гелю. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 1 (48). С. 54–59.

93. Маслій Ю. С., Філімонова Н. І., Рубан О. А., Тіщенко І. Ю. Вивчення впливу діючих речовин гумки жувальної лікувальної на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галізі фармацевтичної технології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 148–150.

94. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Дослідження з вибору мукоадгезивних полімерів у складі стоматологічного гелю. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 129.

95. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Ольховська А. Б. Маркетинговий аналіз асортименту лікувальних жувальних гумок на сучасному фармацевтичному ринку. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика*. 2017. Вип. 27. С. 286–298.

96. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку стоматологічних препаратів. *Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку* : матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 1 листоп. 2016 р. Харків : Монограф, 2016. С. 191–193.

97. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Куценко С. А., Гонтова Т. М., Філімонова Н. І. До питання розробки стоматологічного гелю з рослинними компонентами. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 21-23 берез. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 168–169.

98. Маслій, Ю. С., Рубан О. А. Жувальна гумка – оптимальна лікарська форма для профілактики та лікування стоматологічних захворювань. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 504–511.

99. Мачоган В. Р. Мікрофлора порожнини рота та її роль у патогенезі генералізованого пародонтиту. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 4, Т. 4 (116). С. 25–29.

100. Мельник В. С., Горзов Л. Ф., Білищук Л. М. Профілактика стоматологічних захворювань : навч. посіб. Вид. 3-тє, перероб., доп. Ужгород : Ужгородський національний університет, 2020. 140 с.

101. Мельник В. С., Ізай М. Е., Дуганчик Я. І. Аналіз поширеності захворювань зубощелепної системи, які формують попит на стоматологічні послуги. *Молодий вчений*. 2016. № 12.1 (40). С. 166–169.

102. Нідзельський М. Я., Давиденко Г. М., Кузнецов В. В. Ортопедична стоматологія для лікарів-інтернів : навч. посіб. Полтава : ФОП Болотін А. В., 2016. 216 с.

103. Нормальна мікрофлора та мікрофлора при патологічних процесах порожнини рота : метод. вказ. для студентів II–III курсів за спеціальностями «Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія» освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр» / упоряд. Н. І. Коваленко. Харків : ХНМУ, 2021. 52 с.

104. Обізнаність з питань профілактики карієсу зубів у дітей грудного та молодшого віку студентів-стоматологів та лікарів-інтернів / В. С. Мельник та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. Т. 23, Вип. 2(1). С. 127–131.

105. Особливості формування пародонтозу в осіб першого періоду

зрілого віку під впливом факторів ризику / О. В. Фера та ін. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина*. 2016. Вип. 1. С. 118–120.

106. Оцінювання стійкості до руйнування матеріалів базисів знімних протезів / В. Р. Скальський та ін. *Фізико-хімічна механіка матеріалів*. 2022. Т. 58, № 2. С. 79–86.

107. Петрушанко Т. О., Мошель Т. М., Ганчо О. В. Порівняльна характеристика дії стоматологічних гелів для застосування в пародонтологічній практиці. *Сучасна стоматологія*. 2018. № 1. С. 26–29.

108. Підтримуюча терапія у комплексному лікуванні пародонтиту / С. І. Бойцанюк та ін. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 2. С. 57–61.

109. Попович З. Б., Рожко М. М., Чубій І. З., Кукурудз Н. І. Екологія та стоматологічне здоров'я населення України: причинно-наслідковий зв'язок. *Сучасна стоматологія*. 2022. № 1-2. С. 42–46.

110. Поширеність карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту в дітей шкільного віку в різних регіонах України / І. О. Трубка та ін. *Український стоматологічний альманах*. 2023. № 3. С. 79–84.

111. Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів" : наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ6809>. (дата звернення: 14.03.2024).

112. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.

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

114. Профілактика стоматологічних захворювань : підруч. для студентів вищих мед. навч. закл. / Л. Ф. Каськова та ін. ; за ред. проф. Л. Ф. Каськової. Харків : Факт, 2019. 392 с.

115. Разработка методик анализа кислоты аскорбиновой в составе лечебных жевательных резинок «Лизодент С» / В. А. Грудько и др. *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. К. А. Абдуллина, г. Алматы, 22 нояб. 2019 г. Алматы, 2019. С. 3–7.

116. Ремезюк І. Г., Авдєєв О. В. Оцінка ефективності застосування лікувальних засобів на основі хлоргексидину в пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом. *Український стоматологічний альманах*. 2023. № 2. С. 5–9.

117. Реологічні дослідження гелю, що містить водний витяг з ксенодерми, для місцевого лікування опіків / Б. В. Вонс та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2. С. 30–35.

118. Розробка методики кількісного визначення холіну саліцилату та лідокаїну гідрохлориду у комбінованих препаратах методом рідинної хроматографії / Н. В. Ханіна та ін. *Управління якістю в фармації* : матеріали XIII наук.-практ. конф., м. Харків, 17 трав. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 165–166.

119. Романовська І. І., Левицький А. П., Декіна С. С., Овсепян А. М. Мукоадгезивний гель з іммобілізованими лізоцимом і кверцетином. *Мікробіологія і біотехнологія*. 2015. № 3. С. 30–40.

120. Рубан О. А., Акрам Ель Гуеддор, Маслій Ю. С., Кавушевська Н. С. Дослідження з метою розробки м'якої лікарської форми з лізоцимом для застосування у стоматології. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 373–380.

121. Рубан О. А., Маслій Ю. С. До проблеми створення медичної жувальної гумки. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 7-8 листоп. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 150–151.

122. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А., Маслій Ю. С. Допоміжні

речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

123. Рябушко Н. О., Дворник В. М. Основні етіологічні фактори ксеростомії. *Український стоматологічний альманах*. 2018. № 4. С. 78–81.

124. Саліводіагностика: реалії та перспективи / О. І. Залюбовська та ін. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. № 4 (73). С. 15–19.

125. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень : ДСН 3.3.6.042-99 : постанова від 01.12.99 № 42. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va042282-99#Text>

126. Сліпченко Г. Д. Комплексна оцінка реологічних властивостей подрібненої сировини шоломниці байкальської. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 5. С. 58–62.

127. Соколова І. І., Герман С. І., Герман С. А. Деякі питання поширеності та структури дефектів зубних рядів у населення України. *Український стоматологічний альманах*. 2013. № 6. С. 116–119.

128. Соколова І. І., Ярошенко О. Г., Олейнічук В. В. Вітамінотерапія в стоматології : навч.-метод. посіб. для лікарів-інтернів, лікарів-стоматологів та студентів стомат. фак-ту. Харків : ХНМУ, 2020. 32 с.

129. Соколовська В. М., Нідзельський М. Я., Дудченко М. О. Вплив акрилових пластмас на слизову оболонку порожнини рота. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2015. № 3-4. С. 212–215.

130. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.

131. Стоматологічні захворювання: терапевтична стоматологія : підручник (ВНЗ І–ІІІ р. а.) / А. В. Борисенко та ін. ; за ред. А. В. Борисенка. Київ : Медицина, 2017. 664 с.

132. Стоматологія : підручник : у 2х кн. Кн. 2. / М. Рожко та ін. Київ, 2018. 992 с.

133. Супрун Э. В., Пиминов А. Ф., Ролик С. Н. Заболевания пародонта:

современные подходы к рационализации местной терапии в рамках комплексного лечения воспалительных заболеваний полости рта. *Еженедельник Аптека*. 2013. № 44 (915). С. 12–13.

134. Сучасні аспекти застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань пародонта / Н. В. Чорній та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. № 4 (147). С. 89–93.

135. Сучасні аспекти захворюваності гінгівітом та пародонтитом дітей та підлітків України, ефективність лікування та профілактики / В. О. Зюзін та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. Т. 7, № 2 (36). С. 150–158.

136. Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спец. 8.110201 “Фармація” / під ред. О. А. Рубан. Харків : Вид-во НФаУ, 2015. 249 с.

137. Терапевтическая стоматология : учебник : в 4 т. Т. 3. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский и др. Киев : ВСИ «Медицина», 2011. 616 с.

138. Терапевтична стоматологія дитячого віку / Л. О. Хоменко та ін. Київ : Книга плюс, 2014. 816 с.

139. Терапевтична стоматологія для лікарів-інтернів. Ч. 1. Карієс та його ускладнення : навч. посіб. / П. М. Скрипников та ін. ; УМСА. Полтава : ТОВ “АСМІ”, 2018. 278 с.

140. Тончева К. Д. Біоплівка в стоматології. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2015. Т. 15, Вип. 4(52). С. 338–343.

141. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. ради та автор передмови В. П. Черних та ін. 3-тє вид., перероб. і доп. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.

142. Фітодент[®], настойка по 100 мл. URL: <https://zvezda.kharkov.ua/ua/catalog/fitodent-nastoyka-po-100-ml.html>. (дата звернення: 14.03.2024).

143. Хоменко Л. О., Голубєва І. М., Остапко О. І. Терапевтична стоматологія дитячого віку. Київ : Книга плюс, 2015. Т. 2. 329 с.

144. Хоменко Л. О., Остапко О. І., Голубєва І. М. Сучасний погляд на

класифікацію, діагностику та клінічні прояви гінгівіту в дітей і підлітків. *Сучасна стоматологія*. 2022. № 3-4. С. 50–55.

145. Часткові знімні пластинкові протези (технології виготовлення та ускладнення при їх виготовленні): монографія / Є. Ю. Локота та ін. Ужгород : Вид-во УжНУ «Говерла», 2021. 112 с.

146. Чернякова В. А., Матерієнко А. С., Маслій Ю. С., Грудько В. А. Разработка методик анализа лидокаина гидрохлорида в составе многокомпонентного стоматологического геля. *Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика* : матеріали Міжнарод. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию со дня образования Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, 11-12 окт. 2019 г. Шымкент, 2019. С. 83–86.

147. Чернякова В. Ю., Матерієнко А. С., Грудько В. О., Маслій Ю. С. Розробка методик аналізу холіну саліцилату в складі комбінованого стоматологічного гелю. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня народж. фармацевт. наук., проф. О. М. Гайдукевича, м. Харків, 12-13 квіт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 352.

148. Чоудхари Ю., Редди У., Монсуур Ф. Силикагели Syloid® FP – вспомогательные вещества в производстве таблеток. *Фармацевтична галузь*. 2016. № 2 (264). С. 42–46.

149. Чумакова Ю. Г., Антощук В. О. Вплив рівня гігієни ротової порожнини на показники захворюваності на карієс зубів та гінгівіт у дітей і підлітків сільської місцевості Одеської області. *Український стоматологічний альманах*. 2023. № 1. С. 83–87.

150. Шкляр Х. В., Авдєєв О. В. Порівняльна оцінка клінічної ефективності лікувально-профілактичних засобів при ранньому дитячому карієсі. *Клінічна стоматологія*. 2023. № 2-3. С. 95–101.

151. Шкляр Х. В., Авдєєв О. В. Ранній дитячий карієс зубів. Сучасний погляд на проблему. *Одеський медичний журнал*. 2022. № 1-2. С. 79–86.

152. Шманько В. В., Котик М. І., Микитів М. В. Сучасні підходи до лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 71–74.
153. Яковлева Л. В., Ткачова О. В., Бутко Я. О., Лар'яновська Ю. Б. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рек. Харків : Вид-во НФаУ, 2013. 52 с.
154. Яров Ю. Ю. Сучасні принципи і засоби медикаментозного лікування при генералізованому пародонтиті (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2020. № 4. С. 64–72.
155. A Clinical Study on the Efficacy and Tolerability of a New Topical Gel and Toothpaste in Patients with Xerostomia: A Randomized Controlled Trial / P. L. Jornet et al. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10. P. 5641.
156. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the world workshop on oral medicine VI / A. Wolff et al. *Drugs R&D*. 2017. Vol. 17. P. 1–28.
157. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation / S. Stepanovic et al. *J. Microbiol. Methods*. 2000. № 40. P. 175–179.
158. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions Introduction and key changes from the 1999 classification / J. G. Caton et al. *J. Periodontol.* 2018. Vol. 89 (Suppl. 1). P. 1–8.
159. A Pilot Study Examining Vitamin C Levels in Periodontal Patients / M-R. Munday et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12(8). P. 2255.
160. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study for evaluating the effects of fixed-dose combinations of vitamin C, vitamin E, lysozyme, and carbazochrome on gingival inflammation in chronic periodontitis patients / J. Y. Hong et al. *BMC Oral Health*. 2019. Vol. 19. P. 40.
161. A Review of Dental Caries Classification Systems / M. Shruthi et al. *Res. J. Pharm. Technol.* 2022. Vol. 15(10). P. 4819–4824.
162. A Review of the Role of Natural Products as Treatment Approaches for

Xerostomia / K. N. Kontogiannopoulos et al. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023. Vol. 16(8). P. 1136.

163. A Review on Xerostomia and Its Various Management Strategies: The Role of Advanced Polymeric Materials in the Treatment Approaches / A. Kapourani et al. *Polymers (Basel)*. 2022. Vol. 14(5). P. 850.

164. A Review: Pharmaceutical Gels and Its Types with Prominence Role of Its Drug Delivery Systems / S. Metta et al. *IJRAR*. 2023. Vol. 10, Issue 2. P. 686–701.

165. A systematic review and meta-analysis of the role of sugar-free chewing gum in dental caries / J. T. Newton et al. *JDR Clin. Trans. Res.* 2020. Vol. 5. P. 214–223.

166. Abebe G. M. Oral Biofilm and Its Impact on Oral Health, Psychological and Social Interaction. *Int. J. Oral Dent. Health*. 2021. Vol. 7. P. 127.

167. Abhinav Bhasker, Abhishek Sharma, Ishan Prabhakar. Trace Elements in Dentistry: A Review. *Int. Healthcare Res. J.* 2018. Vol. 1(10). P. 309–314.

168. Adeola A. Y., Burian G. O., Materiienko A. S., Masliy Yu. S. Approaches to standardization flavonoids in the composition of medical preparation. *Topical issues of new drugs development : Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 18-20, 2018. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2018. P. 84–85.*

169. Advances in Oral Drug Delivery Systems: Challenges and Opportunities / J. Lou et al. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15(2). P. 484.

170. Aggarwal G., Nagpal M. Pharmaceutical Polymer Gels in Drug Delivery-chp-10, Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2018. P. 249–284.

171. Agrawal A. A. Gingival enlargements: Differential diagnosis and review of literature. *World J. Clin. Cases*. 2015. Vol. 3(9). P. 779–788.

172. Aguilar J., De Leon D., Borges C. R. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *J. Vis. Exp.* 2020. Vol. 159. P. 61122.

173. Ahmady A., Abu Samah N. H. A review: Gelatine as a bioadhesive

material for medical and pharmaceutical applications. *Int. J. Pharm.* 2021. Vol. 608. P. 121037.

174. Akbal Ö., Cevher E., Araman A. O. The development and in vitro evaluation of benzydamine hydrochloride medicated chewing gum formulations. *Istanbul J. Pharm.* 2017. Vol. 47(2). P. 45–51.

175. Al Hagbani T., Nazzal S. Development of postcompressional textural tests to evaluate the mechanical properties of medicated chewing gum tablets with high drug loadings. *J. Texture Stud.* 2018. Vol. 49. P. 30–37.

176. Al Hagbani T., Nazzal S. Medicated Chewing Gums (MCGs): Composition, Production, and Mechanical Testing. *AAPS PharmSciTech.* 2018. Vol. 19(7). P. 2908–2920.

177. Al-Ghananeem A. M., Leung K. P., Faraj J., DeLuca P. P. Development of a sustained antiplaque and antimicrobial chewing gum of a decapeptide. *AAPS PharmSciTech.* 2017. Vol. 18. P. 2240–2247.

178. Allen A. P., Smith A. P. Chewing gum: cognitive performance, mood, well-being, and associated physiology. *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. P. 654806.

179. Almoshari Y. Novel Hydrogels for Topical Applications: An Updated Comprehensive Review Based on Source. *Gels.* 2022. Vol. 8(3). P. 174.

180. Alqahtani M. S., Kazi M., Alsenaidy M. A., Ahmad M. Z. Advances in Oral Drug Delivery. *Front Pharmacol.* 202. Vol. 12. P. 618411.

181. Amer A. Taqa, Faehaa Azher Al-Mashhadane. Vitamins and their relations to oral health: A review study. *Int. J. Res. Public.* 2019. Vol. 22, № 1. P. 3–15.

182. An Overview of Chitosan and Its Role in Periodontics / A. Thangavelu et al. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2021. Vol. 13. P. S15–S18.

183. An Overview of Taste-Masking Technologies: Approaches, Application, and Assessment Methods / S. Hu et al. *AAPS PharmSciTech.* 2023. Vol. 24(2). P. 67.

184. Antibacterial effects of saliva substitutes containing lysozyme or

lactoferrin against *Streptococcus mutans* / K. Tonguc Altin et al. *Arch. Oral Biol.* 2021. Vol. 129. P. 105183.

185. Antibacterial metals and alloys for potential biomedical implants / E. Zhang et al. *Bioact. Mater.* 2021. Vol. 6(8). P. 2569–2612.

186. Antimicrobial Activity and Synergism of Lactoferrin and Lysozyme Against Cariogenic Microorganisms / F. B. de Andrade et al. *Braz. Dent. J.* 2014. Vol. 25(2). P. 165–169.

187. Antioxidant activity and cytotoxicity property of extracts from various coastal plants against HepG2 cell lines / L. K. Vyna et al. *Curr. Res. Biosci. Biotechnol.* 2020. Vol. 1. P. 45–52.

188. Antioxidant Activity, Functional Properties, and Cytoprotective Effects on HepG2 Cells of Tree Peony (*Paeonia suffruticosa* Andr.) Seed Protein Hydrolysate as Influenced by Molecular Weights Fractionation / Y. Wang et al. *Foods.* 2022. Vol. 11. P. 2592.

189. Antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity of natural products in periodontal disease: a comprehensive review / N. López-Valverde et al. *Front Bioeng. Biotechnol.* 2023. Vol. 11. P. 1226907.

190. Approaches for Establishing Clinically Relevant Dissolution Specifications for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms / A. Hermans et al. *AAPS J.* 2017. Vol. 19. P. 1537–1549.

191. Arifa M. K., Ephraim R., Rajamani T. Recent Advances in Dental Hard Tissue Remineralization: A Review of Literature. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* 2019. Vol. 12(2). P. 139–144.

192. Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia / D. Łysik et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20(13). P. 3199.

193. Arumugam B., Subramaniam A., Alagaraj P. A Review on Impact of Medicinal Plants on the Treatment of Oral and Dental Diseases. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2020. Vol. 18(2). P. 79–93.

194. Aslani A., Rostami F. Medicated chewing gum, a novel drug delivery system. *J. Res. Med. Sci.* 2015. Vol. 20. P. 403–411.

195. Aspartame – True or False? Narrative Review of Safety Analysis of General Use in Products / K. Czarnecka et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13(6). P. 1957.
196. Association between periodontal pathogens and systemic disease / F. Q. Bui et al. *Biomed. J.* 2019. Vol. 42. P. 27–35.
197. Association of polymicrobial interactions with dental caries development and prevention / Y. Zhu et al. *Front Microbiol.* 2023. Vol. 14. P. 1162380.
198. Atkinson F. S., Khan J. H., Brand-Miller J. C., Eberhard J. The Impact of Carbohydrate Quality on Dental Plaque pH: Does the Glycemic Index of Starchy Foods Matter for Dental Health? *Nutrients*. 2021. Vol. 13(8). P. 2711.
199. Aupova R., Sakipova Z., Zemlicka M. Study of rheological properties of carbomer gels. *Life Sci. J.* 2014. Vol. 11. P. 25–27.
200. Ayala A., Muñoz M. F., Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondial-dehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014. Vol. 2014. P. 360438.
201. Bacanlı M., Anlar H. G., Başaran A. A., Başaran N. Assessment of Cytotoxicity Profiles of Different Phytochemicals: Comparison of Neutral Red and MTT Assays in Different Cells in Different Time Periods. *Turk. J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 14. P. 95–107.
202. Baik A., Alamoudi N., El-Housseiny A., Altuwirqi A. Fluoride Varnishes for Preventing Occlusal Dental Caries: A Review. *Dent. J. (Basel)*. 2021. Vol. 9(6). P. 64.
203. Baker J. L., Edlund A. Exploiting the oral microbiome to prevent tooth decay: has evolution already provided the best tools? *Front Microbiol.* 2019. Vol. 9. P. 3323.
204. Baliga S., Muglikar S., Kale R. Salivary pH: A diagnostic biomarker. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2013. Vol. 17. P. 461–465.
205. Banas J. A., Drake D. R. Are the mutans streptococci still considered relevant to understanding the microbial etiology of dental caries? *BMC Oral Health*. 2018. Vol. 18. P. 129.

206. Barbe A. G., Ludwar L., Hamacher S., Noack M. J. Efficacy of a newly developed mouth gel for xerostomia relief – A randomized double-blind trial. *Oral Dis.* 2019. Vol. 25(6). P. 1519–1529.
207. Bartold P. M., Van Dyke T. E. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol. 2000.* 2013. Vol. 62(1). P. 203–217.
208. Batchelor P. Is periodontal disease a public health problem? *Br. Dent. J.* 2014. Vol. 217. P. 405–409.
209. Belmar J., Ribé Marc. Eye on Excipients. Health in Gum by Cafosa. Barcelona, Spain. As appeared in Tablets & Capsules. January 2013. URL: <http://www.healthingum.com/pdf/Eye%20on%20excipients.pdf>. (Date of access: 01.11.2023).
210. Beneficial Effects of Vitamin C in Maintaining Optimal Oral Health / J. Murererehe et al. *Front Nutr.* 2022. Vol. 8. P. 805809.
211. Bergamo A., Sava G. Lysozyme: A Natural Product with Multiple and Useful Antiviral Properties. *Molecules.* 2024. Vol. 29(3). P. 652.
212. Berger D., Rakhamimova A., Pollack A., Loewy Z. Oral Biofilms: Development, Control, and Analysis. *High Throughput.* 2018. Vol. 7. P. 24.
213. Bigels as drug delivery systems: From their components to their applications / A. Martín-Illana et al. *Drug Discov. Today.* 2022. Vol. 27(4). P. 1008–1026.
214. Biofilm formation by *Salmonella ssp.* and *Listeria monocytogenes* on plastic surface / S. Stepanovic et al. *Lett. Appl. Microbiol.* 2004. Vol. 38(5). P. 428–432.
215. Boyce R. A., Kirpalani T., Mohan N. Updates of topical and local anesthesia agents. *Dent. Clin.* 2016. Vol. 60(2). P. 445–471.
216. British Pharmacopoeia. London, 2015. P. I-537.
217. Cafosa Health Решения на базе жевательной резинки для здоровья и хорошего самочувствия. URL: <http://www.cafosa.com> or <http://www.healthingum.com>. (Date of access: 01.11.2023).

218. Carey C. M. Focus on Fluorides: Update on the Use of Fluoride for the Prevention of Dental Caries. *J. Évid.-Based Dent. Pract.* 2014. Vol. 14. P. 95–102.
219. Carounanidy U. Caries Risk Assessment: A Critical Look. *J. Oper. Dent. Endod.* 2018. Vol. 3(1). P. 22–27.
220. Cellulose derivatives and natural gums as gelling agents for preparation of emulgel-based dosage forms: A brief review / M. A. Raeisi Estabragh et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2023. Vol. 241. P. 124538.
221. Chamani G., Zarei M. R., Yazdani-Anaraki N., Mafi S. Comparison of the effect of chewing mastic and spearmint sugar-free chewing gum on salivary flow rate and pH. *J. Oral Health Oral Epidemiol.* 2019. Vol. 8. P. 138–144.
222. Characterization of the Oral Microbiome in Wearers of Fixed and Removable Implant or Non-Implant-Supported Protheses in Healthy and Pathological Oral Conditions: A Narrative Review / F. D'Ambrosio et al. *Microorganisms.* 2023. Vol. 11(4). P. 1041.
223. Chattopadhyay S., Raychaudhuri U., Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. *J. Food Sci. Technol.* 2014. Vol. 51(4). P. 611–621.
224. Chen Z. R. C. Dental caries revisited. *J. Oral. Sci. Res.* 2020. Vol. 36. P. 1–6.
225. Chernyakova V., Materiienko A., Grudko V., Masliy Ju. Development the determination procedure for lidocaine hydrochloride in the new dental dosage form. *Topical issues of new drugs development : Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 18-20, 2018. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2018. P. 88.*
226. Chewing gum base: A comprehensive review of composition, production, and assessment methods: Advances and approaches in biodegradability / M. Kaveh et al. *J. Texture Stud.* 2023. Vol. 54(6). P. 789–807.
227. Chewing Gums as a Drug Delivery Approach for Oral Health / M. Banakar et al. *Int. J. Dent.* 2022. Vol. 2022. P. 9430988.
228. Chewing in adolescents with overweight and obesity: An exploratory study with behavioral approach / A. Pedroni-Pereira et al. *Appetite.* 2016. Vol. 107. P. 527–533.

229. Chinsebu K. C. Plants and other natural products used in the management of oral infections and improvement of oral health. *Acta Trop.* 2016. Vol. 154. P. 6–18.

230. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis / L. da Costa et al. *J. Am. Dent. Assoc.* 2017. Vol. 148(5). P. 308–318.

231. Choi J.-S., Hyun I. Y., Lim J.-Y., Kim Y.-M. Salivary gland hypofunction in elderly patients with xerostomia. *B-ENT.* 2017. Vol. 13. P. 143–150.

232. Choice of mucosal adhesive in the composition of a new dental gel / Maslii Y. et al. *Pharmakeftiki.* 2020. Vol. 32, Issue 1. P. 40–49.

233. Comparative Assessment of Antibacterial Efficacy of Commercially Available Different Dental Gels: An In-vitro Study / M. M. Kshirsagar et al. *Rev. Recent Clin. Trials.* 2021. Vol. 16, Issue 2. P. 206–211.

234. Comparing the cariogenic species *Streptococcus sobrinus* and *S. mutans* on whole genome level / G. Conrads et al. *J. Oral Microbiol.* 2014. Vol. 6(1). P. 26189.

235. Conducting postcompressional tests to evaluate the quality of compressed medicated chewing gum for dental use / Y. Maslii et al. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation. 2020 Autumn : Abstracts of International E-conference, Kaunas, October 23rd, 2020. Kaunas, 2020.* P. 50.

236. Correlative study of the levels of salivary *Streptococcus mutans*, *lactobacilli* and *Actinomyces* with dental caries experience in subjects with mixed and permanent dentition / A. Chokshi et al. *Joral Maxillofac. pathol.* 2016. Vol. 20(1). P. 25.

237. Council of Europe. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. 7941 p.

238. Council of Europe. European Pharmacopoeia. 7th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2010. 3309 p.

239. Council of Europe. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2016.

240. Cruz Q. S. M, Díaz S. P., Arias S. D., Mazón B. G. M. Microbiota of oral cavity ecosystems. *Rev. Cubana Estomatol.* 2017. Vol. 54(1). P. 84–99.
241. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis / A. A. Abdulkareem et al. *J. Oral Microbiol.* 2023. Vol. 15(1). P. 2197779.
242. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: In vitro, in vivo and clinical studies / E. T. Moghadam et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 889. P. 173665.
243. Da Silva A. F., de Faria Horta H., de Souza Oliveira C., de Faria Pinto P. Carbohydrates, saliva and oral health: a literature: Review. *UNINGÁ J.* 2021. Vol. 58. P. eUJ4026.
244. Da Silva L., Kupek E., Peres K.G. General health influences episodes of xerostomia: A prospective population-based study. community dent. *Oral Epidemiol.* 2017. Vol. 45. P. 153–159.
245. De Souza Barbosa T., Gavião M. B. D., Mialhe F. L. Gingivitis and oral health-related quality of life: a literature review. *Braz. Dent. Sci.* 2015. Vol. 18. P. 7–16.
246. Decloux D., Ouanounou A. Local anaesthesia in dentistry: a review. *Int. Dent. J.* 2020. Vol. 71(2). P. 87–95.
247. Demkovych A., Bondarenko Y., Hasiuk P. A. Oxidative modification of proteins in the process of experimental periodontitis development. *Interv. Med. Appl. Sci.* 2017. Vol. 9. P. 218–221.
248. Dental caries / N. B. Pitts et al. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017. Vol. 3. P. 17030.
249. Dental caries in primary and permanent teeth in children's worldwide, 1995 to 2019: a systematic review and meta-analysis / M. Kazeminia et al. *Head Face Med.* 2020. Vol. 16(1). P. 22.
250. Determination of Aspartame, Acesulfame Potassium, and Sucralose in Chewing Gum by Dialysis Extraction / T. Sasaki et al. *Food Hyg. Safe. Sci. (Shokuhin Eiseigaku Zasshi).* 2019. Vol. 60, Issue 6. P. 176–182.

251. Development and evaluation of test for identification of lysozyme hydrochloride in the composition of medicated chewing gums with ascorbic acid / Y. Maslii et al. *Contemporary Pharmacy: Issues Challenges and Expectations 2022* : Abstracts of International conference, Kaunas, October 21st, 2022. Kaunas, 2022. P. 38.

252. Development and uniformity evaluation of low-dose medicated chewing gums prepared by compression method / Y. Maslii et al. *Česká a slovenská farmacie*. 2020. Vol. 69, Issue 1. P. 33–42.

253. Development of methods for analysis of the amount of flavonoids and their stability study in the combined dental gel / Yu. Maslii et al. *Вісник фармації*. 2021. № 1(101). P. 3–10.

254. Development of spectrophotometric method for determination of lysozyme hydrochloride by specific absorbance / L. Bolehan et al. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 20 трав. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 8–9.

255. Development of the simultaneous analysis of choline salicylate, lidocaine hydrochloride and preservatives in a new dental gel by HPLC method / Y. Maslii et al. *Chemija*. 2021. Vol. 32, No 2. P. 57–62.

256. Dhanasekaran D., Thajuddin N. *Microbial Biofilms – Importance and Applications*. London, 2016. P. 524.

257. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010. L276. P. 33–79.

258. Dispersing carbomers, mixing technology matters! / M. Houilleberghs et al. *RSC Adv*. 2022. Vol. 12(13). P. 7830–7834.

259. Dissolution Test for Medicated Chewing Gums : Monograph 2.9.25. *European Pharmacopoeia*. 9th ed.

260. Dodds M. W. J., Haddou M. B., Day J. E. L. The effect of gum chewing on xerostomia and salivary flow rate in elderly and medically compromised subjects: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2023. Vol. 23(1). P. 406.

261. Dry Mouth Diagnosis and Saliva Substitutes – A Review from a Textural Perspective / J. Hu et al. *J. Texture Stud.* 2021. Vol. 52. P. 141–156.
262. D'souza A. A., Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2016. Vol. 13(9). P. 1257–1275.
263. Effect of antiseptic gels in the microbiologic colonization of the suture threads after oral surgery / S. Rodríguez Zorrilla et al. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. P. 8360.
264. Effect of hyaluronan and metronidazole gels in management of chronic periodontitis / A. A. Mahmood et al. *J. Int. Oral Health.* 2019. № 11. P. 158–163.
265. Effect of sweetener containing Stevia on the development of dental caries in enamel and dentin under a microcosm biofilm model / C. A. do Nascimento et al. *J. Dent.* 2021. Vol. 115. P. 103835.
266. Effect of tobacco on periodontal disease and oral cancer / Y. Zhang et al. *Tob. Induc. Dis.* 2019. Vol. 17. P. 40.
267. Effects of Chewing Gum Base on Oral Hygiene and Mental Health: A Pilot Study / A. Takenouchi et al. *Bull. Tokyo Dent. Coll.* 2021. Vol. 62(1). P. 7–14.
268. Effects of chewing gum on gastrointestinal function in patients following spinal surgery: A meta-analysis and systematic review / X. Liao et al. *European Spine Journal.* 2022. Vol. 31(10). P. 2536–2546.
269. Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome / R. Bescos et al. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10(1). P. 5254.
270. Effects of glycosaminoglycans on cell proliferation of normal osteoblasts and human osteosarcoma cells depend on their type and fine chemical compositions / D. Nikitovic et al. *Anti-cancer Res.* 2005. Vol. 25. P. 2851–2856.
271. Ellman G. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959. Vol. 82. P. 70–77.
272. Emerging Role of Hydrogels in Drug Delivery Systems, Tissue Engineering and Wound Management / S. Jacob et al. *Pharmaceutics.* 2021. Vol. 13(3). P. 357.

273. Enhancing the dissolution of phenylbutazone using Syloid® based mesoporous silicas for oral equine applications / L. J. Waters et al. *J. Pharm. Anal.* 2018. Vol. 8, № 3. P. 181–186.

274. Epple M., Enax J., Meyer F. Prevention of Caries and Dental Erosion by Fluorides-A Critical Discussion Based on Physico-Chemical Data and Principles. *Dent. J. (Basel)*. 2022. Vol. 10(1). P. 6.

275. Escobar A., Aitken-Saavedra J. P. Xerostomia: An Update of Causes and Treatments. *Salivary Glands – New Approaches in Diagnostics and Treatment* / I. A. Güvenç, ed. 1st ed. IntechOpen, 2018. P. 15–35.

276. European Commission, 2011. Regulation of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) No 1924/2006 and (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council, and repealing Commission Directive 87/250/EEC, Council Directive 90/496/EEC, Commission Directive 1999/10/EC, Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council, Commission Directives 2002/67/EC and 2008/5/EC and Commission Regulation (EC) No 608/2004, 1169/2011/EU. *Official Journal*. L 304/18. 22/11/2011.

277. European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe. Strasbourg, 2016. P. 340–344.

278. Evaluation of the antioxidant activity of the compressed medicated chewing gum with ascorbic acid and lysozyme hydrochloride / Y. Maslii et al. *Modern Pharmacy: Science and Practice* : Abstracts of 3rd International Scientific and Practical Internet Conference within the celebrating 90 years of the Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, September 5-30, 2023. Kutaisi, 2023. P. 93–97.

279. Examining the Artificial Sweeteners in Commonly Consumed Beverages, Chewing Gums, Chocolates, and Mouthwashes using HPLC and TLC Methodology / R. Naik et al. *Indian J. Public Health Res. Dev.* 2024. Vol. 15, № 1. P. 294–300.

280. Expert consensus on dental caries management / L. Cheng et al. *Int. J. Oral Sci.* 2022. Vol. 14(1). P. 17.

281. Feldens C. A., Kramer P., Vargas-Ferreira F. The role of diet and oral hygiene in dental caries. *Pediatric Restorative Dentistry* / Coelho Leal S, Takeshita EM, ed. Cham: Springer International Publishing, 2019. P. 31–55.
282. Felicity T. Masking Taste: A Key Attribute to Success. *Pharm. Technol.* 2020. Vol. 44(10). P. 24–27.
283. Fenny S., Desy N., Dina F. Overview: Application of Carbopol 940 in Gel. *Advances in Health Sciences Research*. Vol. 34. *Proceedings of the International Conference on Health and Medical Sciences (AHMS 2020)*. 2021. P. 80–84.
284. Fiorillo L. Chlorhexidine Gel Use in the Oral District: A Systematic Review. *Gels*. 2019. Vol. 5(2). P. 31.
285. Fiorillo L., Romano G. L. Gels in Medicine and Surgery: Current Trends and Future Perspectives. *Gels*. 2020. Vol. 6(4). P. 48.
286. Fixed Prosthetic Restorations and Periodontal Health: A Narrative Review / V. Srimaneepong et al. *J. Funct. Biomater.* 2022. Vol. 13. P. 15.
287. Flow behavior, thixotropy and dynamical viscoelasticity of sodium alginate aqueous solutions / J. Ma et al. *Food Hydrocoll.* 2014. Vol. 38. P. 119–128.
288. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries / T. Walsh et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. Vol. 4, № 3(3). P. CD007868.
289. Food and Drug Administration. 21 CFR Ch. I (4-1-12 Ed.), Section 172.615. *Chewing gum base*. 2012. P. 68–70.
290. Formulation and Characterization of Potential Antifungal Oleogel with Essential Oil of Thyme. *Evid. / G. Kasparaviciene et al. Based Complementary Altern. Med.* 2018. Vol. 3. P. 1–6.
291. Formulation and *in vitro* evaluation of carbopol 934-based modified clotrimazole gel for topical application / M. Ubaid et al. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2016. Vol. 88(4). P. 2303–2317.
292. Fotaki N. Flow-Through Cell Apparatus (USP Apparatus 4): Operation and Features. *Dissolution Technol.* 2011. Vol. 18. P. 46–49.

293. Functional disorders of the salivary glands in patients with compression and dislocation dysfunction of the temporomandibular joint and their correction / O. V. Rybalov et al. *Wiad Lek.* 2021. Vol. 74(7). P. 1695–1698.
294. Garg T., Goyal A. Medicated chewing gum: patient compliance oral drug delivery system. *Drug Deliv. Lett.* 2014. Vol. 4. P. 72–78.
295. Ge W., Chen G., Ding Y. T. Effect of chewing gum on the postoperative recovery of gastrointestinal function. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8(8). P. 11936–11942.
296. Genco R. J., Borgnakke W. S. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013. Vol. 62. P. 59–94.
297. Giacaman R. A. Sugars and beyond. The role of sugars and the other nutrients and their potential impact on caries. *Oral Dis.* 2018. Vol. 24, Issue 7. P. 1185–1197.
298. Gill J. Dental Caries: The Disease and its Clinical Management, Third Edition. *Br. Dent. J.* 2016. Vol. 221. P. 443.
299. Gil-Montoya J. A., Silvestre F. J., Barrios R., Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2016. Vol. 21. P. 355–366.
300. Ginns P., Kim T., Zervos E. Chewing gum while studying: Effects on alertness and test performance. *Appl. Cogn. Psychol.* 2018. Vol. 33(4). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acp.3467>. (Date of access: 01.11.2023).
301. Global Burden and Inequality of Dental Caries, 1990 to 2019 / P. Y. F. Wen et al. *J. Dent. Res.* 2022. Vol. 101(4). P. 392–399.
302. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis a comprehensive review / J. E. Frencken et al. *J. Clin. Periodontol.* 2017. Vol. 44(Suppl. 18). P. S94–S105.
303. Global, regional, and national levels and trends in burden of oral conditions from 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease 2017 study / C. Bernabe et al. *J. Dent. Res.* 2020. Vol. 99. P. 362–373.
304. Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal

products for human use (2015/C 95/02). *Official Journal of the European Union*. 21.3.2015. C 95/10-C 95/13.

305. Gum chewing while walking increases fat oxidation and energy expenditure / S. Kanno et al. *J. Phys. Ther. Sci.* 2019. Vol. 31(5). P. 435–439.

306. Gupta M. Sugar Substitutes: Mechanism, Availability, Current Use and Safety Concerns-An Update. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2018. Vol. 6(10). P. 1888–1894.

307. Gupta P., Shukla A., Mishra M. K. Taste masking of drugs: an extended approach. *Int. J. Curr. Adv. Res.* 2017. Vol. 6(3). P. 2571–2578.

308. Gupta V., Pant V. A., Pandey S., Pant A. B. Efficacy and safety evaluation of alcohol-containing and alcohol-free mouth rinses: A clinicocytological study. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2021. Vol. 25(2). P. 128–132.

309. Hadwan M. H. Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity in biological tissues. *BMC Biochem.* 2018. Vol. 19. P. 7.

310. Haidary M. H. M., Md. Islam S. Effect on Mouse Aortic Endothelial Cells (MAEC) and Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) of Xanthohumol Flavonoid Isolated from Hops (*Humulus lupulus* L.). *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* 2019. Vol. 23. P. 17189–17196.

311. Hamed R., Abu Rezeq A., Tarawneh O. Development of hydrogels, oleogels, and bigels as local drug delivery systems for periodontitis. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2018. Vol. 44(9). P. 1488-1497.

312. Hasnain M. S. Chapter 15 – Use of alginates for drug delivery in dentistry. *Alginates in Drug Delivery Elsevier*. 2020. P. 387–404.

313. Hassan T. A., Aldik H. B. M. Release of fluoride in saliva the use chewing gums with different fluoride compounds NaMFP, SnF₂ and naf. *Indian J. Public Health Res. Dev.* 2019. Vol. 10. P. 22.

314. Hattab F. N. Chewing Gum for Oral and Dental Health: A Review. *J. Oral Health Comm. Dent.* 2023. Vol. 17(1). P. 12–19.

315. Helmis M., Mohamad B., Kumpugdee-Vollrath M. Influence of Several Excipients on Drug Release of Tablets Containing Resveratrol. *M. J. Pharm.* 2016. Vol. 1(2). P. 1–7.

316. Hirano Y., Onozuka M. Chewing and attention: a positive effect on sustained attention. *Biomed Res. Int.* 2015. Vol. 2015. P. 367026.
317. Horst J. A., Tanzer J. M., Milgrom P. M. Fluorides and Other Preventive Strategies for Tooth Decay. *Dent. Clin. N. Am.* 2018. Vol. 62. P. 207–234.
318. Hrudnytska O. O., Maslii Yu. S., Zaychenko G. V., Ruban O. A. Pharmacological studies of the dental gel of combined composition. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 3. С. 13–19.
319. Hurler J., Engesland A., Kermay B. P., Škalko-Basnet N. Improved Texture Analysis for Hydrogel Characterization: Gel Cohesiveness, Adhesiveness, and Hardness. *J. Appl. Polym. Sci.* 2012. Vol. 125. P. 180–188.
320. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine / T. C. Ho et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27(9). P. 2902.
321. Hyo-Seol Lee. Recent advances in topical anaesthesia. *J. Dent. Anesth. Pain. Med.* 2016. Vol. 16(4). P. 237–244.
322. Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery / E. Mašková et al. *J. Control Release*. 2020. Vol. 324. P. 695–727.
323. Impact of compression force on mechanical, textural, release and chewing perception properties of compressible medicated chewing gums / Y. Maslii et al. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(11). P. 1808.
324. Impact of smoking on experimental gingivitis. A clinical, microbiological and immuno-logical prospective study / D. C. Peruzzo et al. *J. Periodontal Res.* 2016. Vol. 51. P. 1800–1811.
325. *In Vitro* Release of Nicotine from Chewing Gum Formulations / Y. Morjaria et al. *Dissolution Technol.* 2004. Vol. 11. P. 12–15.
326. Indhumathi S., Kumar K. S. A review on medicated chewing gum and its role in mouth ulcers. *Res. J. Pharm. Technol.* 2020. Vol. 13. P. 481–484.
327. Ingle E. N. Artificial Saliva for Therapeutic Management of Xerostomia: A Structured Review. *J. Oral Health Comm. Dent.* 2020. Vol. 14(1). P. 32–36.

328. Injectable and topical local anesthetics for acute dental pain: 2 systematic reviews / A. Miroshnychenko et al. *J. Am. Dent. Assoc.* 2023. Vol. 154(1). P. 53–64.

329. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: Consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / I. L. Chapple et al. *J. Clin. Periodontol.* 2017. Vol. 44(Suppl. 18). P. S39–S51.

330. Is Stevia rebaudiana Bertoni a Non Cariogenic Sweetener? A Review / G. F. Ferrazzano et al. *Molecules.* 2016. Vol. 21(1). P. 38.

331. Ishnava K. B. Role of herbal medicine in dental health. *J. Environ. Chem. Toxicol.* 2018. Vol. 2(1). P. 28–29.

332. ISO 10873:2021. Dentistry. Denture adhesives. URL: <https://www.iso.org/standard/72380.html> (Date of access: 16.04.2024).

333. Jesse J. T., Suguna S. S., Steffi S. R. Antimicrobial Activity of Lysozyme Against Oral Pathogens. *Asian J. Pharm. Res. Health Care.* 2016. Vol. 8(2). P. 42–46.

334. John A., Kumar K. K., Dinesh Kumar B. Medicated chewing gum: modern drug delivery system. *Univers. J. Pharm. Sci. Res.* 2019. Vol. 5. P. 29–39.

335. John V., Alqallaf H., De Bedout T. Periodontal Disease and Systemic Diseases. An Update for the Clinician. *J. Indiana Dent. Assoc.* 2016. № 95(1). P. 16–23.

336. Jójárt I., Kása P., Jr, Kelemen A., Pintye-Hódi K. Study of the compressibility of chewing gum and its applicability as an oral drug delivery system. *Pharm. Dev. Technol.* 2016. Vol. 21. P. 321–327.

337. Kadhum M. A., Hadwan M. H. A precise and simple method for measuring catalase activity in biological samples. *Chem. Pap.* 2021. Vol. 75. P. 1669–1678.

338. Kása P., Jójárt I., Kelemen A., Pintye-Hódi K. Formulation study of directly compressible chewable polymers containing ascorbic acid. *Pharm. Dev. Technol.* 2013. Vol. 18. P. 384–389.

339. Kaushik P., Kaushik D. Medicated Chewing Gums: Recent Patents and Patented Technology Platforms. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2019. Vol. 13(3). P. 184–191.
340. Khatiwara D., Ranabhat P., Paul M., Bagchi A. An emerging technique of medicated chewing gum in drug delivery system: a review. *J. App. Pharm. Res.* 2021. Vol. 9. P. 1–8.
341. Kim B. S. Chang J. Y., Kim Y. Y., Kho H. S. The effects of xylitol and sorbitol on lysozyme and peroxidase-related enzymatic and candidacidal activities. *Arch. Oral Biol.* 2015. Vol. 60(7). P. 998–1006.
342. Kim Y. J. Xerostomia and Its Cellular Targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24(6). P. 5358.
343. Kinane D., Stathopoulou P., Papapanou P. Periodontal diseases. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017. Vol. 3. P. 17038.
344. Kistler J. O., Booth V., Bradshaw D. J., Wade W. G. Bacterial community development in experimental gingivitis. *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8. P. e71227.
345. Könönen E., Gursoy M., Gursoy U. K. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. P. 1135.
346. Kotowska-Rodziewicz A., Zalewska A., Maciejczyk M. A Review of Preclinical and Clinical Studies in Support of the Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Dentistry. *Med. Sci. Monit.* 2023. Vol. 29. P. e940635.
347. Kovalenko S. M., Khokhlenkova N. V., Azarenko J. M. Methodological Aspects of Development of Gels for Treating Inflammatory Dental Diseases. *Asian J. Pharm.* 2017. Vol. 11(1). P. S129–S135.
348. Kryvtsova M. V., Kostenko Ye. Ya. Dominant microbial associations of oral cavity at periodontitis and features of their sensitivity to antibacterial drugs. *Biol. Stud.* 2020. Vol. 14(1). P. 51–62.
349. Kumar J., Teoh S. L., Das S., Mahaknaukrah P. Oxidative stress in oral diseases: Understanding its relation with other systemic diseases. *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8. P. 693.

350. Kumar R., Islam T., Nurunnabi M. Mucoadhesive carriers for oral drug delivery. *J. Control Release*. 2022. Vol. 351. P. 504–559.
351. Kumarswamy A. Multimodal management of dental pain with focus on alternative medicine: A novel herbal dental gel. *Contemp. Clin. Dent*. 2016. Vol. 7(2). P. 131–139.
352. Kwon T.-H., Lamster I. B., Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int. Dent. J.* 2021. Vol. 71, Issue 6. P. 462–476.
353. Kyrgidis A., Triaridis S. Methods and Biostatistics: a concise guide for peer reviewers. *Hippokratia*. 2010. Vol. 14. P. 13–22.
354. Lang N. P., Bartold P. M. Periodontal health. *J. Periodontol*. 2018. Vol. 89(Suppl 1). P. S9–S16.
355. Laudenbach J. M., Kumar S. S. Common Dental and Periodontal Diseases. *Dermatol. Clin*. 2020. Vol. 38(4). P. 413–420.
356. Laudenbach J. M., Simon Z. Common dental and periodontal diseases: evaluation and management. *Med. Clin. North Am*. 2014. Vol. 98(6). P. 1239–1260.
357. Lee H. S. Recent advances in topical anaesthesia. *J. Dent. Anesth. Pain Med*. 2016. Vol. 16(4). P. 237–244.
358. Lesnierowski G., Yang T. Lysozyme and its modified forms: A critical appraisal of selected properties and potential. *Trends Food Sci. Technol*. 2021. Vol. 107. P. 333–342.
359. Local Anaesthesia in Dentistry / ed. J. A. Baart, H. S. Brand. Cham : Springer International Publishing, 2017. p. 1–17.
360. Local drug delivery modalities in treatment of periodontitis: a review / J. I. Pattanshetti et al. *J. Int. Oral Health*. 2016. Vol. 8, № 2. P. 296.
361. Loos B. G., Van Dyke T. E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020. Vol. 83(1). P. 26–39.
362. Luo J., Xia M., Zhang C. The Effects of Chewing Gum on Reducing Anxiety and Stress: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Healthc Eng*. 2022. Vol. 2022. P. 8606693.
363. Lysozyme hydrochloride. Official monograph / The Japanese

Pharmacopoeia, 17th ed. (JP17) ; Ministry of Health, Labour and Welfare. Tokyo, 2016. P. 1181.

364. Magnuson B. A., Roberts A., Nestmann E. R. Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food Chem. Toxicol.* 2017. Vol. 106, Part A. P. 324–355.

365. Marrocco I., Altieri F., Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017. Vol. 2017. P. 6501046.

366. Marsh P. D., Egija Zaura. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J. Clin. Periodontol.* 2017. Vol. 44, № 18. P. S12–S22.

367. Marsh P. D., Head D. A., Devine D. A. Dental plaque as a biofilm and a microbial community – Implications for treatment. *J. Oral Bioscie.* 2015. Vol. 57, Issue 4. P. 185–191.

368. Martínez-García M., Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol.* 2021. Vol. 12. P. 709438.

369. Martins C. C., Riva J. J., Firmino R. T., Schünemann H. J. Formulations of desensitizing toothpastes for dentin hypersensitivity: a scoping review. *J. Appl. Oral Sci.* 2022. Vol. 30. P. e20210410.

370. Marzouk M. A., Darwish M. K., Abd El-Fattah M. A. Development of medicated chewing gum of taste masked levocetirizine dihydrochloride using different gum bases: in vitro and in vivo evaluation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2020. Vol. 46(3). P. 395–402.

371. Maslii Y. S., Ruban O. A. The choice of intense sweetener in the composition of medicated chewing gum under development. *Synthesis and analysis of drugs* : Abstracts of 47th Conference, Brno, 12th – 14th September 2018. Brno : University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, 2018. P. 61–62.

372. Maslii Y., Kolisnyk T., Ruban O. The influence of compression force on mechanical and textural properties of compressible medicated chewing gums. *Modern Pharmacy Science and Practice* : Abstracts of the II International scientific-

practical Internet-conference, Kutaisi, December 01-21, 2020. Kutaisi : Akaki Tsereteli State University, 2020. P. 79–81.

373. Maslii Y., Lytkin D., Ruban O., Garmanchuk L. Pharmacological substantiation of the active substances in the composition of medicated chewing gum against the background of experimental xerostomia in rats. *Pharmakeftiki*. 2021. Vol. 33 (IV). P. 296–303.

374. Maslii Y., Ruban O., Bernatoniene J., Kasparavičienė G. Determination of rational pH for carbomer-based dental gel by texture analysis. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation* : Abstracts of International distance conference, Kaunas, May 8th, 2020. Kaunas, 2020. P. 34.

375. Maslii Y., Ruban O., Kutsenko S. Selection of flavour additives and method of their introduction in the composition of compressed medicated chewing gums. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. P. 59–66.

376. Maslii Y., Yevtifieieva O., Ruban O., Hrudko V. Optimization and validation of assay method of vitamin C in composition of medicated chewing gums "Lysodent C". *100 років успіху та якості* : матеріали Міжнар. наук.-практ. симпозіуму, присвяч. 100-річчю каф. фармацевт. хімії Нац. фармацевт. ун-ту, м. Харків, 18 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 64.

377. Maslii Yu. S., Hrudnytska O. O., Ruban O. A., Zaychenko G. V. Justification of local anaesthetic and choice of its concentration in composition of dental gel. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 49–55.

378. Maslii Yu. S., Ruban O. A., Kaliuzhnaia O. S., Khokhlenkova N. V. Testing of antimicrobial activity of preservatives for dental gels development. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 2. С. 17–23.

379. Maslii Yu. S., Ruban O. A., Ievtushenko O. M. The marketing substantiation of the relevance of new domestic products development for topical application in dentistry. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т. 5, № 3. С. 13–22.

380. Maslii Yu., Ruban O., Herbina N. The development of medicated chewing gums as a rational dosage form for use in dentistry. *Science and Practice* :

Abstracts of 10th International Pharmaceutical Conference, Kaunas, November 15, 2019. Kaunas, 2019. P. 81.

381. Maslii Yu., Ruban O., Kolisnyk T. Investigations with the aim of obtaining a mass for pressing medicated chewing gums "Lysodent C". *ScienceRise: Pharm. Sci.* 2019. № 3 (19). P. 11–16.

382. Masliy Ju. S., Ruban O. A. Study of biopharmaceutical and adhesive characteristics of a dental gel. *Вісник фармації.* 2018. № 1 (93). С. 28–32.

383. Mathematical modelling with experimental validation of viscoelastic properties in non-Newtonian fluids / C. M. Ionescu et al. *Philos. Trans. R. Soc. A.* 2020. Vol. 378. P. 20190284.

384. Matthews F. The use of sugar free chewing gum as a supplement in the prevention of dental caries. Narrative Review. *J. Oral Res.* 2015. Vol. 4(2). P. 129–136.

385. Medicinal plants for gingivitis: a review of clinical trials / H. Safiaghdam et al. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2018. Vol. 21(10). P. 978–991.

386. Medicinal Plants Used as an Alternative to Treat Gingivitis and Periodontitis / N. Rani et al. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2022. Vol. 2022(5). 14 p.

387. Meeus L. Direct compression versus granulation. *Pharm. Technol. Eur.* 2011. Vol. 23. P. 21–22.

388. Mezger T. G. The Rheology Handbook. Hanover : Vincentz Network, 2014. 432 p.

389. Microbiology of Oral Bio-film-Dependent Diseases: Have We Made Significant Progress to Understand and Treat These Diseases? / A. P. V. Colombo et al. *Curr. Oral Health Rep.* 2015. Vol. 2. P. 37–47.

390. Millsop J. W., Wang E. A., Fazel N. Etiology, Evaluation, and Management of Xerostomia. *Clin. Dermatol.* 2017. Vol. 35. P. 468–476.

391. Milutinov J., Krstonošić V., Ćirin D., Pavlović N. Emulgels: Promising Carrier Systems for Food Ingredients and Drugs. *Polymers (Basel).* 2023. Vol. 15(10). P. 2302.

392. Miranda-Rius J., Brunet-Llobet L., Lahor-Soler E., Farré M. Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *Int. J. Med. Sci.* 2015. Vol. 12. P. 811–824.
393. Mittal K. L., Etzler F. M. Adhesion in Pharmaceutical, Biomedical, and Dental Fields. Wiley, 2017. 432 p.
394. Mosaddad S. A., Hussain A., Tebyaniyan H. Green Alternatives as Antimicrobial Agents in Mitigating Periodontal Diseases: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2023. Vol. 11(5). P. 1269.
395. Murakami S., Mealey B. L., Mariotti A., Chapple I. L. C. Dental plaque-induced gingival conditions. *J. Periodontol.* 2018. Vol. 89 (Suppl 1). P. S17–S27.
396. Murray P. R., Rosenthal K. S., Pfaller M. A. Manual of Clinical Microbiology. 8th Ed. Washington : ASM Press, 2015. 848 p.
397. Mylonas P., Milward P., McAndrew R. Denture cleanliness and hygiene: an overview. *Br. Dent. J.* 2022. Vol. 233(1). P. 20–26.
398. Nair A. B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J. Basic Clin. Pharm.* 2016. Vol. 7. P. 27–31.
399. Nanthiphatthanachai A, Insin P. Effect of Chewing Gum on Gastrointestinal Function Recovery After Surgery of Gynecological Cancer Patients at Rajavithi Hospital: A Randomized Controlled Trial. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020. Vol. 21(3). P. 761–770.
400. Narita T., Qi B., Murakami M., Sugiya H. Pilocarpine induces the residual secretion of salivary fluid in perfused submandibular glands of rats. *PLoS One*. 2019. Vol. 14(8). P. e0221832.
401. Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int. J. Health Sci.* 2017. Vol. 11(2). P. 72-80.
402. Neusilin® The Extraordinary Excipient for Oral Solid Dosage Forms. URL: http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0710.html (Date of access: 01.11.2023).
403. Ng T. C., Chu C. H., Yu O. Y. A concise review of dental sealants in caries management. *Front Oral Health*. 2023. Vol. 4. P. 1180405.

404. Nicotine Polacrilex Gum Monographs / United States Pharmacopeia and National Formulary USP 41–NF 36. Rockville, 2018. P. 5350.
405. Nonrestorative Management of Dental Caries / O. Y. Yu et al. *Dent. J.* 2021. Vol. 9. P. 121.
406. Novitskaya I. K. The study of the influence of atropine upon the functional activity of salivary glands in experiment. *Bull. Dent.* 2012. Vol. 2. P. 20–22.
407. Novitskaya I. K., Vitt V. V. Pathomorphologic changes of submaxillary salivary glands of rats under experimental hyposalivation. *Bull. Dent.* 2012. Vol. 4. P. 5–8.
408. Nyvad B., Takahashi N. Integrated hypothesis of dental caries and periodontal diseases. *J. Oral Microb.* 2020. Vol. 12, № 1. P. 1–12.
409. O'Hagan-Wong K., Enax J., Meyer F., Ganss B. The use of hydroxyapatite toothpaste to prevent dental caries. *Odontology.* 2021. Vol. 110(1). P. 1–8.
410. Ocker M. A., Kreidler C. M. Context-dependent memory and chewing gum. *Am. J. Psychol. Res.* 2018. Vol. 11. P. 1–4.
411. Oguchi S., Saito H., Tsukahara M., Tsumura H. pH Condition in temperature shift cultivation enhances cell longevity and specific hMab productivity in CHO culture. *Cytotechnology.* 2006. Vol. 52. P. 199–207.
412. Oncul B., Karakis D., Dogruman Al. F. The effect of two artificial salivas on the adhesion of *Candida albicans* to heat-polymerized acrylic resin. *J. Adv. Prosthodont.* 2015. Vol. 7(2). P. 93–97.
413. Oral diseases: a global public health challenge / M. A. Peres et al. *Lancet.* 2019. Vol. 394. P. 249–260.
414. Oral health-related quality of life of patients rehabilitated with fixed and removable implant-supported dental prostheses / H. Y. Duong et al. *Periodontol.* 2000. 2022. Vol. 88(1). P. 201–237.
415. OraRez® W URL: <http://eng.boai-nky.com/class/49> (Date of access: 01.11.2023).

416. Osswald T. A., Rudolph N. Polymer Rheology. In Fundamentals and Applications; Carl Hanser Verlag : Munich, Germany, 2015. 221 p.
417. Padayatty S., Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis.* 2016. Vol. 22. P. 463–493.
418. Paradowska-Stolarz A., Wieckiewicz M., Owczarek A., Wezgowiec J. Natural Polymers for the Maintenance of Oral Health: Review of Recent Advances and Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22(19). P. 10337.
419. Patel M. Oral Cavity and *Candida albicans*: Colonisation to the Development of Infection. *Pathogens.* 2022. Vol. 11(3). P. 335.
420. Pathak M. U., Shetty V., Kalra D. Trace Elements and Oral Health: A Systematic Review. *J. Adv. Oral Res.* 2015. Vol. 7, № 2. P. 12–20.
421. Paul S., Sun C. C. Dependence of Friability on Tablet Mechanical Properties and a Predictive Approach for Binary Mixtures. *Pharm. Res.* 2017. Vol. 34. P. 2901–2909.
422. Pectin in biomedical and drug delivery applications: A review / D. Q. Li et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. Vol. 185. P. 49–65.
423. Pelekh I. R., Bilous S. B., Vildanova R. I., Shulha O. M. Prospects of surfactants of microbial origin in the medicinal and cosmetic products. *Pharm. Rev.* 2016. № 1. P. 108–112.
424. Periodontal disease and phytotherapy / M. S. Petkovic et al. *Org. Hyg. Health.* 2015. Vol. 3. P. 1–4.
425. Periodontal Health and Disease in the Context of Systemic Diseases / G. Isola et al. *Mediators Inflamm.* 2023. Vol. 2023. P. 9720947.
426. Periodontal medicine: 100 years of progress / J. D. Beck et al. *J. Dent. Res.* 2019. Vol. 98. P. 1053–1062.
427. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way / F. C. Szczepanik et al. *Periodontology 2000.* 2020. Vol. 84. P. 45–68.
428. Pharmaceutical Drug Delivery Systems and Vehicles / ed. by Suryakanta Swain, Chinam Niranjana Patra, M. E. Bhanaji Rao. Delhi : Woodhead Publishing India Pvt. Ltd., 2016. P. 209–210.

429. Pharmaceutical Gels: A Review / Syeda Ayesha Ahmed un Nabi et al. *RADS-JPPS*. 2016. Vol. 4 (1). P. 40–44.
430. Phase Transitions and Hygroscopicity in Chewing Gum Manufacture: Chapter from book “Food Engineering: Integrated Approaches” / J. Welte-Chanes et al. USA: Springer Science+Business Media, 2008. P. 139–153.
431. Phytotherapy: A Solution to Decrease Antifungal Resistance in the Dental Field / K. Cuenca-León et al. *Biomolecules*. 2022. Vol. 12(6). P. 789.
432. Phytotherapy: knowledge, experience and prescription in oral healthcare. A cross-sectional survey of dental practitioners / R. S. A. Shinkai et al. *Acta Odontol. Latinoam*. 2023. Vol. 36(3). P. 140–149.
433. Pitts N. B., Twetman S., Fisher J., Marsh P. D. Understanding dental caries as a non-communicable disease. *Br. Dent. J.* 2021. Vol. 231(12). P. 749–753.
434. Polischuk A. I., Pokas O. V. Methodological approaches to in vitro ability to form biofilm microorganisms species *Pseudomonas aeruginosa*. *Lab. diagnostics*. 2009. № 3 (49). P. 30–34.
435. Polymeric carriers for delivery systems in the treatment of chronic periodontal disease / M. Zięba et al. *Polymers*. 2020. Vol. 12(7). P. 1574.
436. Polymeric Denture Base Materials: A Review / A. Y. Alqutaibi et al. *Polymers (Basel)*. 2023. Vol. 15(15). P. 3258.
437. Polymeric materials and films in dentistry: An overview / D. Rokaya et al. *J. Adv. Res.* 2018. Vol. 14. P. 25–34.
438. Potential benefits of chewing gum for the delivery of oral therapeutics and its possible role in oral healthcare / S. W. Wessel et al. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2016. Vol. 13. P. 1421–1431.
439. Potential Impact of Prosthetic Biomaterials on the Periodontium: A Comprehensive Review / M. A. Alarcón-Sánchez et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28(3). P. 1075.
440. Präbst K., Engelhardt H., Ringgeler S., Hübner H. Basic Colorimetric Proliferation Assays: MTT, WST, and Resazurin. *Methods Mol. Bio.* 2017. Vol. 1601. P. 1–17.

441. Predictive modelling of gingivitis severity and susceptibility via oral microbiota / S. Huang et al. *ISME J.* 2014. Vol. 8. P. 1768–1780.
442. Prospects of using synthetic and semi-synthetic gelling substances in development of medical and cosmetic gels / I. I. Baranova et al. *Asian J. Pharm.* 2017. № 11 (1). P. 302–307.
443. Proteases, actinidin, papain and trypsin reduce oral biofilm on the tongue in elderly subjects and in vitro / N. Mugita et al. *Arch. Oral Biol.* 2017. Vol. 82. P. 233–240.
444. Pyrosequencing analysis of subgingival microbiota in distinct periodontal conditions / O-J. J. Park et al. *J. Dent. Res.* 2015. Vol. 94. P. 921–927.
445. Ragland S. A., Criss A. K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog.* 2017. Vol. 13. P. e1006512.
446. Randall L. O., Sallitto J. J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. Intern. Pharmacodyn. et Therap.* 1966. Vol. 159, № 2. P. 310–316.
447. Ray R. R. Dental biofilm: Risks, diagnostics and management. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* 2022. Vol. 43. P. 102381.
448. Recent advances in biopolymer-based mucoadhesive drug delivery systems for oral application / R. Sharma et al. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2024. Vol. 91. P. 105227.
449. Recent Trends in Assessment of Cellulose Derivatives in Designing Novel and Nanoparticulate-Based Drug Delivery Systems for Improvement of Oral Health / K. M. Hosny et al. *Polymers (Basel)*. 2021. Vol. 14(1). P. 92.
450. Red and near infrared light-stimulated angiogenesis mediated via Ca^{2+} influx, VEGF production and NO synthesis in endothelial cells in macrophage or malignant environments / Y. V. Stepanov et al. *J. Photochem. Photobiol.* 2022. Vol. 227. P. 112388.
451. Relationship between xerostomia and gingival condition in young adults / S. Mizutani et al. *J. Periodontal Res.* 2015. Vol. 50. P. 74–79.

452. Relationship of Salivary Lactoferrin and Lysozyme Concentrations with Early Childhood Caries / M. Moslemi et al. *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects*. 2015. Vol. 9(2). P. 109–114.
453. Revisiting Oral Antiseptics, Microorganism Targets and Effectiveness / L. Garrido et al. *J. Pers. Med.* 2023. Vol. 13(9). P. 1332.
454. Rheological Characterization of Carbopol® Dispersions in Water and in Water/Glycerol Solutions / P. R. Varges et al. *Fluids*. 2019. Vol. 4. P. 3.
455. Rheological characterization of different gelling polymers for dental gel formulation / M. N. A. Rahman et al. *J. Pharm. Sci. Res.* 2017. Vol. 9. P. 2633–2640.
456. Rheology-based substantiation of a gel-former choice for vaginal gel / T. G. Yarnykh et al. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2018. Vol. 10(11). P. 282528.
457. Role of Fluoride in Dentistry: A Narrative Review / N. Mankar et al. *Cureus*. 2023. Vol. 15(12). P. e50884.
458. Role of Medicinal Herbs in Periodontal Therapy: A Systematic Review / M. K. Pasupuleti et al. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 2023. Vol. 13(1). P. 9–16.
459. Role of Proteolytic Enzyme Inhibitors on Carious and Eroded Dentin Associated With a Universal Bonding System / M. C. Giacomini et al. *Oper Dent.* 2017. Vol. 42(6). P. E188–E196.
460. Romanova J. G., Luchak I. V., Goncharenko O. V., Davidenko O. N. Influence of decoction of Centaury on a sialosis and development of caries for rats. *Bull. Dent.* 2014. Vol. 4. P. 8–10.
461. Ruban O. A., Maslii Yu. S. Research on the choice of rational concentration of the gel forming agent in the composition of dental gel. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 2. P. 29–33.
462. Ruban O. A., Masliy Ju. S. Technological peculiarities for obtaining of medicated chewing gums. *Вісник фармації*. 2014. № 4 (80). С. 32–34.
463. Ruban O., Pidpruzhnykov Y., Kolisnyk T. Excipient risk assessment: possible approaches to assessing the risk associated with excipient function. *J. Pharm. Investig.* 2018. Vol. 48(4). P. 421–429.

464. Saad H., Escoube R., Babajko S., Houari S. Fluoride Intake Through Dental Care Products: A Systematic Review. *Front Oral Health*. 2022. Vol. 3. P. 916372.
465. Safety evaluation of certain food additives (Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; WHO Food Additives). Rome: Food and Agricultural Organization of the United Nations. Geneva : World Health Organization, 2004. 5 p.
466. Saleh J., Figueiredo M. A., Cherubini K., Salum F. G. Salivary hypofunction: An update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch. Oral Biol*. 2015. Vol. 60(2). P. 242–255.
467. Saliva as a biomarker for dental caries: A systematic review / M. N. Hegde et al. *J. Conserv. Dent*. 2019. Vol. (1). P. 2–6.
468. Samaranayake L., Matsubara V. H. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem. *Dent. Clin. North Am*. 2017. Vol. 61(2). P. 199–215.
469. Samundre P., Dangi S., Patidar T., Shende S. M. A review on topical gel. *Int. J. Creat. Res. Thoughts*. 2020. Vol. 8(4). P. 3951–3954.
470. Santosh P. B., Neeraj R. Increasing the Oral Bioavailability of Poorly Water-soluble Valsartan Using Nonordered Mesoporous Silica Microparticles. *Asian J. Pharm*. 2016. Vol. 10(2). P. S86–S95.
471. Saudagar R. B., Khaimar D. A., Darekar A. B. Medicated Chewing Gum is an Excellent Drug Delivery System for Self Medication. *AJPTech*. 2016. Vol. 6, № 1. P. 24–30.
472. Schiffman S. S., Rother K. I. Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: overview of biological issues. *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev*. 2013. Vol. 16 (7). P. 399–451.
473. Seelan R. G., Kumar A., Maheswari S. U., Raja J. Caries management by risk assessment: A review on current strategies for caries prevention and management. *J. Pharm. Bioallied Sci*. 2015. Vol. 7. P. 320–324.
474. Shahid M. S., Niranjana B. M. Medicated chewing gum – an overview. *IJPSN*. 2014. Vol. 3(4). P. 277–289.

475. Shaik P. S., Pachava S. The Role of Vitamins and Trace Elements on Oral Health: A Systematic Review. *Int. J. Med. Rev.* 2017. Vol. 4(1). P. 22–31.
476. Sharma A., Subramaniam P., Moiden S. Analysis of Salivary IgA, Amylase, Lactoferrin, and Lysozyme Before and After Comprehensive Dental Treatment in Children: A Prospective Study. *Contemp. Clin. Dent.* 2017. Vol. 8(4). P. 526–530.
477. Sharma A., Thakur V., Loli A. C. Role of orally administered enzymes in dental practice: A review. *IP Ann. Prosthodont. Restor. Dent.* 2021. Vol. 7(1). P. 1–4.
478. Sharma Mr. U., Arjariya S. A Review: Formulation and Evaluation of Pharmaceutical Gel. *J. Pharm. Negat. Results.* 2022. Vol. 13, Issue 1. P. 1344–1362.
479. Shinde M. R., Winnier J. Comparative evaluation of Stevia and Xylitol chewing gum on salivary *Streptococcus mutans* count – A pilot study. *J. Clin. Exp. Dent.* 2020. Vol. 12(6). P. e568–e573.
480. Short Term Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Tooth Paste Containing Lactoferrin, Lysozyme, Lactoperoxidase in Children with Severe Early Childhood Caries: A Clinical Study / R. K. Gudipani et al. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014. Vol. 8, Issue 4. P. ZC18–ZC20.
481. Shulga L. I., Chikhladze K. A., Rolik S. M., Povetkin S. O. Analysis of oromucosal medicinal products in solid dosage forms for therapeutic dentistry. *Вісник фармації.* 2016. № 1. С. 54–57.
482. Silva A. C. Q., Silvestre A. J. D., Vilela C., Freire C. S. R. Natural polymers-based materials: a contribution to a greener future. *Molecules.* 2021. Vol. 27. P. 94.
483. Simpson R. J. Homogenization of mammalian tissue. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2010. Vol. 2010(7). P. pdb.prot5455.
484. Simultaneous determination of active pharmaceutical ingredients and preservatives in a new dental gel by HPLC method / I. Bezruk et al. *The role of the pharmaceutical society in the health system: the past, current, future* : Abstracts of

the 34th Congress and International Scientific-Practical conference of Lithuanian Pharmaceutical Association, Vilnius, October 19-20, 2019. Vilnius, 2019. P. 14.

485. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol* 2000. 2017. Vol. 75. P. 7–23.

486. Smith A. P. Chewing gum and stress reduction. *J. Clin. Transl. Res.* 2016. Vol. (2). P. 52–54.

487. Stanley L. A., Wolf C. R. Through a glass, darkly? HepaRG and HepG2 cells as models of human phase I drug metabolism. *Drug Metab. Rev.* 2022. Vol. 54. P. 46–62.

488. Structures, properties and application of alginic acid: A review / X. Guo et al. *Int J Biol Macromol.* 2020. Vol. 162. P. 618–628.

489. Suchithra A. B. S., Jeganath E. J. Pharmaceutical Gels and Recent Trends – A Review, Research *J. Pharm. and Tech.* 2019. Vol. 12(12). P. 6181–6186.

490. Sugar Substitutes and Health: A Review / V. K. Sharma et al. *J. Adv. Oral Res.* 2016. Vol. 7, № 2. P. 7–11.

491. Sultana N. Biological Properties and Biomedical Applications of Pectin and Pectin-Based Composites: A Review. *Molecules.* 2023. Vol. 6, № 28(24). P. 7974.

492. Sunil Kumar K. P. R., Chowdary P. Suresh: A Comparative Evaluation of Direct Compression and Wet Granulation methods for Formulation of Stavudine Tablets. 2014. Vol. 5(3). P. 2000–2003.

493. Supragingival mycobiome and inter-kingdom interactions in dental caries / D. Baraniya et al. *J. Oral Microbiol.* 2020. Vol. 12. P. 1729305.

494. Syloid® FP silica excipients – more than just Silica. URL: <http://www.pharmtech.com/syloid%C2%AEfp-silica-excipients-%C2%97-more-just-silica>. (Date of access: 01.11.2023).

495. Synergistic Antioxidant Effects of Araloside A and L-Ascorbic Acid on H₂O₂-Induced HEK293 Cells: Regulation of Cellular Antioxidant Status / Y. Tian et al. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021. Vol. 2021. P. 20.

496. Tada A., Miura H. The Relationship between Vitamin C and

Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. Vol. 16(14). P. 2472.

497. Tai A., Bianchini R., Jachowicz J. Texture analysis of cosmetic/pharmaceutical raw materials and formulations. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2014. Vol. 36. P. 291–304.

498. Tanasiewicz M., Hildebrandt T., Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2016. Vol. 25. P. 199–206.

499. Teoh L., Moses G. M. Are teething gels safe or even necessary for our children? A review of the safety, efficacy and use of topical lidocaine teething gels. *J. Paediatr. Child Health*. 2020. Vol. 56(4). P. 502–505.

500. The applications of polysaccharides in dentistry / Z. Yang et al. *Front Bioeng. Biotechnol.* 2022. Vol. 10. P. 970041.

501. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis / A. Lertpimonchai et al. *Int. Dent. J.* 2017. Vol. 67(6). P. 332–343.

502. The Contribution of Salivary pH in Periodontal Health Assessment / G. Cormos et al. *Rev. Chim.* 2016. Vol. 67. P. 1697–1700.

503. The efficiency of topical anesthetics as antimicrobial agents: A review of use in dentistry / T. Kaewjiaranai et al. *J. Dent. Anesth. Pain Med.* 2018. Vol. 18(4). P. 223–233.

504. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components / Y. Maslii et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, Issue 21. P. 5018.

505. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease / L. Sedghi et al. *Periodontol 2000*. 2021. Vol. 87(1). P. 107–131.

506. The release of vitamin C from chewing gum and its effects on supragingival calculus formation / P. Lingström et al. *Eur. J. Oral Sci.* 2005. Vol. 113. P. 20–27.

507. The Role of Vitamin C and Vitamin D in the Pathogenesis and Therapy of Periodontitis – Narrative Review / Ł. Ustianowski et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24(7). P. 6774.

508. The Role of Vitamins in Oral Health. A Systematic Review and Meta-Analysis / M. G. Cagetti et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol. 17(3). P. 938.

509. The Study of the Cytotoxicity, Proliferative and Microbiological Activity of the Medicated Chewing Gum with Ascorbic Acid and Lysozyme Hydrochloride Using Different Culture of Cells / Y. Maslii et al. *Pharmaceutics.* 2023. Vol. 15. P. 1894.

510. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products / H. Yuan et al. *Molecules.* 2016. Vol. 21(5). P. 559.

511. The United States pharmacopeia. 32nd ed. (USP32-NF27). Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2009. 794 p.

512. The United States Pharmacopeia. National Formulary: USP 41–NF 36. In Semisolid Drug Products–Performance Tests (Chapter 1724) / United States Pharmacopeial Convention. Rockville, 2018. P. 7944.

513. Thesis D. The importance of magnesium stearate in pharmaceutical industry and in the preformulation studies of medicated chewing gums. Szeged, 2014. 21 p.

514. Tolosa L., Donato M. T., Gómez-Lechón M. J. General Cytotoxicity Assessment by Means of the MTT Assay. *Methods Mol. Biol.* 2015. Vol. 1250. P. 333–348.

515. Topical antifungal bigels: Formulation, characterization and evaluation / A. Mazurkeviciute et al. *Acta Pharm.* 2018. Vol. 68. P. 223–233.

516. Turner M. D. Hyposalivation and xerostomia: Etiology, complications, and medical management. *Dent. Clin. North Am.* 2016. Vol. 60. P. 435–443.

517. Uchida H., Ovitt C. E. Novel impacts of saliva with regard to oral health. *J. Prosthet. Dent.* 2022. Vol. 127(3). P. 383–391.

518. Valuation of Children Caries Risk Factors: A Narrative Review of

Nutritional Aspects, Oral Hygiene Habits, and Bacterial Alterations / A. Butera et al. *Children*. 2022. Vol. 9(2). P. 262.

519. Vigata M., Meinert C., Hutmacher D. W., Bock N. Hydrogels as Drug Delivery Systems: A Review of Current Characterization and Evaluation Techniques. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12(12). P. 1188.

520. Villa A., Connell C. L., Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2014. Vol. 11. P. 45–51.

521. Vinke J., Kaper H. J., Vissink A., Sharma P. K. Dry mouth: saliva substitutes which adsorb and modify existing salivary condition films improve oral lubrication. *Clin. Oral Investig.* 2020. Vol. 24(11). P. 4019–4030.

522. Wade W. G. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol.* 2013. Res 69. P. 137–143.

523. Wee M., Tan V., Forde C. A Comparison of Psychophysical Dose-Response Behaviour across 16 Sweeteners. *Nutrients*. 2018. Vol. 10(11). P. 1632.

524. Weijia L., Jing Z., Yuyin X. Study of the in vitro cytotoxicity testing of medical devices. *Biomed. Rep.* 2015. Vol. 3. P. 617–620.

525. Wilkinson L., Scholey A., Wesnes K. Chewing gum selectively improves aspects of memory in healthy volunteers. *Appetite*. 2002. Vol. 38. P. 235–236.

526. Winning L., Linden G. J. Periodontitis and systemic disease: Association or causality? *Curr. Oral Health Rep.* 2017. Vol. 4(1). P. 1–7.

527. Wolf D., Otto J. Efficacy and Safety of a Lidocaine Gel in Patients from 6 Months up to 8 Years with Acute Painful Sites in the Oral Cavity: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Comparative Study. *Int. J. Pediatr.* 2015. Vol. 2015. P. 141767.

528. Wróblewska K. B., Plewa S., Dereziński P., Muszalska-Kolos I. Choline Salicylate Analysis: Chemical Stability and Degradation Product Identification. *Molecules*. 2019. Vol. 25(1). P. 51.

529. Wróblewska M., Szymańska E., Szekalska M., Winnicka K. Different Types of Gel Carriers as Metronidazole Delivery Systems to the Oral Mucosa. *Polymers (Basel)*. 2020. Vol. 12(3). P. 680.

530. Wyganowska-Świątkowska M., Nowak A., Paszyńska E., Grzech-Lesniak K. Ethanol influence on gingival fibroblasts a real-time in vitro study. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2018. Vol. 25(4). P. 647–650.
531. Yaman-Sözbir Ş., Ayaz-Alkaya S., Bayrak-Kahraman B. Effect of chewing gum on stress, anxiety, depression, self-focused attention, and academic success: A randomized controlled study. *Stress Health.* 201. Vol. 35(4). P. 441–446.
532. Yeung C. Y., Chu C. H., Yu O. Y. A concise review of chewing gum as an anti-cariogenic agent. *Front Oral Health.* 2023. Vol. 4. P. 1213523.
533. Zamojda E., Orywal K., Mroczko B., Sierpiska T. Trace Elements in Dental Enamel Can Be a Potential Factor of Advanced Tooth Wear. *Minerals.* 2023. Vol. 13(1). P. 125.
534. Zhang J. S., Chu C. H., Yu O. Y. Oral Microbiome and Dental Caries Development. *Dent. J. (Basel).* 2022. Vol. 10(10). P. 184.
535. Zheng H., Zhou Y., Zheng Y., Liu G. Advances in hydrogels for the treatment of periodontitis. *J. Mater. Chem. B.* 2023. Vol. 11, Issue 31. P. 7321–7333.
536. Zhou X. D., Cheng L., Zheng L. W. Strategies of caries management in whole lifecycle. *Chin. J. Stomatol.* 2018. Vol. 53. P. 367–373.
537. Zieschang L., Klein M., Krämer J., Windbergs M. *In Vitro* Performance Testing of Medicated Chewing Gums. *Dissolution Technol.* 2018. Vol. 25(3). P. 64–69.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Статті

1. Maslii Y., Garmanchuk L., Ruban O., Dovbynychuk T., Herbina N., Kasparaviciene G., Bernatoniene J. The Study of the Cytotoxicity, Proliferative and Microbiological Activity of the Medicated Chewing Gum with Ascorbic Acid and Lysozyme Hydrochloride Using Different Culture of Cells. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15. P. 1894. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071894> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q1].

2. Маслій Ю. С., Філімонова Н. І., Рубан О. А., Тіщенко І. Ю., Куценко С. А. Вплив діючих речовин лікувальної жувальної гумки на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. №4. С. 40–44. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2021-4-40> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

3. Maslii Y., Lytkin D., Ruban O., Garmanchuk L. Pharmacological substantiation of the active substances in the composition of medicated chewing gum against the background of experimental xerostomia in rats. *Pharmakeftiki*. 2021. Vol. 33 (IV). P. 296–303. https://www.hsmc.gr/wp-content/uploads/2015/12/farmakeftiki_4_2021.pdf (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q3].

4. Maslii Y., Bezruk I., Materiienko A., Ruban O., Ivanauskas L., Velia M. Development of the simultaneous analysis of choline salicylate, lidocaine hydrochloride and preservatives in a new dental gel by HPLC method. *Chemija*. 2021. Vol. 32. No. 2. P. 57–62. <https://doi.org/10.6001/chemija.v32i2.4433> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків,

Продовж. дод. А

участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q4].

5. Maslii Yu., Materiienko A., Ruban O., Bezruk I., Ivanauskas L. Development of methods for analysis of the amount of flavonoids and their stability study in the combined dental gel. *Вісник фармації*. 2021. №1 (101). Р. 3–10. <https://doi.org/10.24959/nphj.21.40> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

6. Maslii Y., Kolisnyk T., Ruban O., Yevtifieieva O., Gureyeva S., Goy A., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Bernatoniene J. Impact of compression force on mechanical, textural, release and chewing perception properties of compressible medicated chewing gums. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(11). Р. 1808. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111808> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q1].

7. Hrudnytska O. O., Maslii Yu. S., Zaychenko G. V., Ruban O. A. Pharmacological studies of the dental gel of combined composition. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. №. 3. С. 13–19. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11577> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

8. Maslii Y., Ruban O., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Materiienko A., Ivanauskas L., Mazurkeviciute A., Kopustinskiene D. M., Bernatoniene J. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components. *Molecules*. 2020. Vol. 25, Issue 21. Р. 5018. <https://doi.org/10.3390/molecules25215018> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні досліджень,

Продовж. дод. А

узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q1].

9. Maslii Y., Ruban O., Levachkova Y., Gureyeva S., Kolisnyk T. Choice of mucosal adhesive in the composition of a new dental gel. *Pharmakeftiki*. 2020. Vol. 32, Issue 1. P. 40–49. https://www.researchgate.net/publication/351614507_Choice_of_Mucosal_Adhesive_in_the_Composition_of_a_New_Dental_Gel (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q3].

10. Maslii Yu. S., Ruban O. A., Kaliuzhnaia O. S., Khokhlenkova N. V. Testing of antimicrobial activity of preservatives for dental gels development. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 2. С. 17–23. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3885062> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

11. Maslii Y., Ruban O., Yevtifieieva O., Hrudko V., Gureyeva S., Goy A., Kolisnyk T. Development and uniformity evaluation of low-dose medicated chewing gums prepared by compression method. *Česká a slovenská farmacie*. 2020. Vol. 69, Issue 1. P. 33–42. <http://dx.doi.org/10.36290/csf.2020.004> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q3].

12. Maslii Y., Ruban O., Kutsenko S. Selection of flavour additives and method of their introduction in the composition of compressed medicated chewing gums. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. P. 59–66. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001189> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

Продовж. дод. А

13. Maslii Yu. S., Ruban O. A., Ievtushenko O. M. The marketing substantiation of the relevance of new domestic products development for topical application in dentistry. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т. 5, № 3. С. 13–22. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.19.164> (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

14. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є., Ляпунова О. О. Обґрунтування способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти у склад гумок жувальних лікувальних «Лізодент С». *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3 (60). С. 14–22. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.228> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

15. Maslii Yu., Ruban O., Kolisnyk T. Investigations with the aim of obtaining a mass for pressing medicated chewing gums "Lysodent C". *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 3 (19). P. 11–16. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2019.172272> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

16. Ruban O. A., Maslii Yu. S. Research on the choice of rational concentration of the gel forming agent in the composition of dental gel. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 2. С. 29–33. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3265076> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

17. Maslii Yu. S., Hrudnytska O. O., Ruban O. A., Zaychenko G. V. Justification of local anesthetic and choice of its concentration in composition of

Продовж. дод. А

dental gel. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 49–55. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.06> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

18. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Вибір інтенсивного підсолоджувача у складі лікувальної жувальної гумки, що розробляється. *Фармацевтичний журнал*. 2018. №5-6. С. 70–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.05> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

19. Masliy Ju. S., Ruban O. A. The study of biopharmaceutical and adhesive characteristics of a dental gel. *Вісник фармації*. 2018. №1 (93). С. 28–32. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2188> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

20. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Ольховська А. Б. Маркетинговий аналіз асортименту лікувальних жувальних гумок на сучасному фармацевтичному ринку. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика*. 2017. Вип. 27. С. 286–298. <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/14089/3/286.pdf> (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

21. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Стрілець О. П. Мікробіологічне обґрунтування вибору АФІ та їх концентрації у складі стоматологічного гелю. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 1 (48). С. 54–59. <https://doi.org/10.24959/ubphj.17.99> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

Продовж. дод. А

Патенти

22. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології : пат. № 122936 України на винахід. № а201903160 ; заявл. 29.03.2019 ; опубл. 20.01.2021, Бюл. № 3. (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів діловодного процесу).

23. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Зайченко Г. В., Грудницька О. О. Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю: пат. № 122021 України на винахід. № а201812408 ; заявл. 13.12.2018 ; опубл. 25.08.2020, Бюл. № 16. (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів діловодного процесу).

Додаткові публікації

24. Ruban O. A., Masliy Ju. S. Technological peculiarities for obtaining of medicated chewing gums. *Вісник фармації*. 2014. №4 (80). С. 32–34. <https://doi.org/10.24959/nphj.14.2005> (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

25. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Жувальна гумка – оптимальна лікарська форма для профілактики та лікування стоматологічних захворювань. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 504–511. [file:///C:/Users/Admin/Downloads/Znpsnmapo_2014_23\(4\)_88.pdf](file:///C:/Users/Admin/Downloads/Znpsnmapo_2014_23(4)_88.pdf) (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

Нововведення

26. Гумка жувальна лікувальна для застосування у стоматології / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я у 2019 році. Вип. № 6. Реєстр. № 291/6/19. Київ, 2020. С. 250–251.

Продовж. дод. А

27. Гель стоматологічний / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я у 2019 році. Вип. № 6. Реєстр. № 289/6/19. Київ, 2020. С. 249–250.

Авторське свідоцтво на твір

28. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Авторське право на науковий твір «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків», № 90350 від 01.07.2019.

Методичні рекомендації

29. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків : метод. рек. Харків, 2019. 18 с. (Особистий внесок: планування змісту, узагальнення даних та написання методичних рекомендацій).

Інформаційний лист

30. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Розробка технології стоматологічного гелю комбінованого складу : інформ. лист № 131-2019. Київ, 2019. 4 с. (Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа).

Тези доповідей

31. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Актуальність розробки дентального гелю комбінованого складу. *Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2024. С. 100–101.

32. Maslii Y., Garmanchuk L., Ruban O., Herbina N., Kasparaviciene G. Evaluation of the antioxidant activity of the compressed medicated chewing gum with ascorbic acid and lysozyme hydrochloride. *Modern Pharmacy: Science and Practice* : Abstracts of 3rd International Scientific and Practical Internet Conference

within the celebrating 90 years of the Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, September 5-30, 2023. Kutaisi, 2023. P. 93–97.

33. Maslii Y., Yevtifieieva O., Ruban O., Kasparaviciene G., Herbina N. Development and evaluation of test for identification of lysozyme hydrochloride in the composition of medicated chewing gums with ascorbic acid / *Contemporary Pharmacy: Issues Challenges and Expectations 2022* : Abstracts of International conference, Kaunas, October 21st, 2022. Kaunas, 2022. P. 38.

34. Bolehan L., Maslii Y., Yevtifieieva O., Ruban O., Petrushova L. Development of spectrophotometric method for determination of lysozyme hydrochloride by specific absorbance. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 20 трав. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 8–9.

35. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Довбинчук Т. В., Островська Г. В. Дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних на морфологічні характеристики клітин миші лінії 3Т3-L1. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 11-12 лист. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 394–395.

36. Maslii Y., Yevtifieieva O., Ruban O., Hrudko V. Optimization and validation of assay method of vitamin C in composition of medicated chewing gums "Lysodent C". *100 років успіху та якості* : матеріали Міжнар. наук.-практ. симпозіуму, присвяч. 100-річчю каф. фармацевт. хімії Нац. фармацевт. ун-ту, м. Харків, 18 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 64.

37. Маслій Ю. С., Філімонова Н. І., Рубан О. А., Тіщенко І. Ю. Вивчення впливу діючих речовин гумки жувальної лікувальної на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 148–150.

Продовж. дод. А

38. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Довбинчук Т. В., Павлюк О. В. Дослідження впливу діючих речовин гумок жувальних лікувальних на морфологічні характеристики аортальних ендотеліальних клітин мишей. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Нац. фармацевт. ун-ту, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 500–501.

39. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Павлюк О. В., Довбинчук Т. В. Визначення анти/проліферативних ефектів діючих речовин гумки жувальної лікувальної на ембріональні клітини лінії Нек293 за умов стабілізації рН середовища. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали III наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 12 трав. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 131.

40. Маслій Ю. С., Литкін Д. В., Рубан О. А. Фармакологічне обґрунтування композиції діючих речовин у складі лікувальної жувальної гумки на тлі експериментальної ксеростомії у щурів. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, присвяч. 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка, м. Харків, 18-19 бер. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 287–288.

41. Маслій Ю. С., Гарманчук Л. В., Рубан О. А., Беляєва А. В., Довбинчук Т. В. Визначення анти/проліферативних ефектів аскорбінової кислоти у поєднанні з лізоциму гідрохлоридом на ембріональні клітини лінії НЕК293. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology* : матеріали Міжнар. дистанц. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 лют. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 129–130.

42. Maslii Y., Kolisnyk T., Ruban O. The influence of compression force on mechanical and textural properties of compressible medicated chewing gums. *Modern Pharmacy – Science and Practice : Abstracts of the II International scientific-*

Продовж. дод. А

practical Internet-conference, Kutaisi, December 01-21, 2020. Kutaisi : Akaki Tsereteli State University, 2020. P. 79–81.

43. Маслий Ю. С., Рубан Е. А. Изучение влияния усилия прессования на механические свойства лечебных жевательных резинок. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : материалы VII Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 10-11 дек. 2020 г. Шымкент, 2020. С. 140.

44. Маслий Ю. С., Колисник Т. Е., Рубан Е. А. Изучение органолептических показателей прессованных лечебных жевательных резинок. *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф., д-ра фармацевт. наук., акад. Казахстанской Нац. академии естественных наук Даулеткельды Каримовича Кияшева, в рамках «90-летия Казахского Нац. мед. ун-та им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, 27 нояб. 2020 г. Алматы, 2020. С. 150–151.

45. Maslii Y., Ruban O., Bernatoniene J., Kasparavičiene G., Kalveniene Z. Conducting postcompressional tests to evaluate the quality of compressed medicated chewing gum for dental use. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation. 2020 Autumn* : Abstracts of International E-conference, Kaunas, October 23rd, 2020. Kaunas, 2020. P. 50.

46. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Матерієнко А. С. Дослідження впливу рН на кількісний вміст флавоноїдів у дентальному гелі на основі карбомеру. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 22-23 жовт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 121.

47. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Євтіфєєва О. А., Гурєєва С. М., Гой А. М. Дослідження кінетики вивільнення аскорбінової кислоти і лізоциму гідрохлориду з пресованих гумок жувальних лікувальних. *Науково-технічний*

Продовж. дод. А

прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VIII наук.-практ. конф. з Міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 вер. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 99–100.

48. Безрук І. В., Маслій Ю. С., Матерієнко А. С., Рубан О. А. Визначення антиоксидантної активності комбінованого стоматологічного гелю АВТС методом. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження* : матеріали наук.-практ. дистанц. Міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 трав. 2020 р. Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2020. С. 117–119.

49. Maslii Y., Ruban O., Bernatoniene J., Kasparavičienė G. Determination of rational pH for carbomer-based dental gel by texture analysis. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation* : Abstracts of International distance conference, Kaunas, May 8th, 2020. Kaunas, 2020. P. 34.

50. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Калюжная О. С., Хохленкова Н. В. Вибір консервантів у складі стоматологічного гелю під умовною назвою «Холідент». *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині* : матеріали дистанц. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 бер. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 52.

51. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Дослідження впливу рН на реологічні показники стоматологічного гелю. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11 бер. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 144–146.

52. Маслій Ю. С., Матерієнко А. С., Грудько В. О., Рубан О. А. Розробка методики кількісного визначення суми флавоноїдів у складі нового стоматологічного гелю. *PLANTA+. Досягнення та перспективи* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д.хім.н., проф. Ніни Павлівни

Продовж. дод. А

Максютіної (до 95-річчя від дня народження), м. Київ, 20-21 лют. 2020 р. Київ : ПАЛИВОДА А. В., 2020. С. 171–173.

53. Грудько В. А., Маслій Ю. С., Материенко А. С., Рубан Е. А., Сергейкина Е. Д. Разработка методик анализа кислоты аскорбиновой в составе лечебных жевательных резинок «Лизодент С». *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. К. А. Абдуллина, г. Алматы, 22 нояб. 2019 г. Алматы, 2019. С. 3–7.

54. Грудницька О. О., Маслій Ю. С., Зайченко Г. В., Рубан О. А. Дослідження неспецифічної протизапальної активності нового стоматологічного гелю комбінованого складу. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали II наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21 листоп. 2019 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 126.

55. Maslii Yu., Ruban O., Herbina N. The development of medicated chewing gums as a rational dosage form for use in dentistry. *Science and Practice : Abstracts of 10th International Pharmaceutical Conference*, Kaunas, November 15, 2019. Kaunas, 2019. P. 81.

56. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є. Дослідження з метою одержання маси для пресування гумок жувальних лікувальних «Лізодент С». *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 14-15 лист. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 122–124.

57. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Євтушенко О. М. Маркетингове обґрунтування доцільності розробки нових вітчизняних препаратів для місцевого застосування у стоматології. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 7-8 лист. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 311.

Продовж. дод. А

58. Грудницька О. О., Маслій Ю. С., Зайченко Г. В., Рубан О. А. Дослідження репаративної активності нового стоматологічного гелю комбінованого складу. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 22–23 жовт. 2019 р. Харків. : НФаУ, 2019. С. 293.

59. Bezruk I., Maslii Y., Materiienko A., Ruban O., Ivanauskas L. Simultaneous determination of active pharmaceutical ingredients and preservatives in a new dental gel by HPLC method. *The role of the pharmaceutical society in the health system: the past, current, future* : Abstracts of the 34th Congress and International Scientific-Practical conference of Lithuanian Pharmaceutical Association, Vilnius, October 19-20, 2019. Vilnius, 2019. P. 14.

60. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Євтіфєєва О. А., Грудько В. О. Вивчення однорідності дозування лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти у гумках жувальних лікувальних «Лізодент С». *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-річчю заснування Дня фармацевт. працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 135–136.

61. Чернякова В. А., Материенко А. С., Маслій Ю. С., Грудько В. А. Разработка методик анализа лидокаина гидрохлорида в составе многокомпонентного стоматологического геля. *Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика* : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию со дня образования Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, 11-12 окт. 2019 г. Шымкент, 2019. С. 83–86.

62. Ханіна Н. В., Ханін В. А., Матерієнко А. С., Маслій Ю. С., Смєлова Н. М., Губарь С. М. Розробка методики кількісного визначення холіну саліцилату та лідокаїну гідрохлориду у комбінованих препаратах методом

Продовж. дод. А

рідинної хроматографії. *Управління якістю в фармації* : матеріали XIII наук.-практ. конф., м. Харків, 17 трав. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 165–166.

63. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є. Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження АФІ у складі гумки жувальної лікувальної. *Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку* : матеріали XI наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 24 трав. 2019 р., Харків : НФаУ, 2019. С. 68–69.

64. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Грудницька О. О. Вибір раціональної концентрації лідокаїну гідрохлориду у складі стоматологічного гелю. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали I наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2018. С. 152.

65. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Визначення оптимальної концентрації гелеутворювача у складі стоматологічного гелю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вер. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 111–113.

66. Maslii Y. S., Ruban O. A. The choice of intense sweetener in the composition of medicated chewing gum under development. *Synthesis and analysis of drugs* : Abstracts of 47th Conference, Brno, 12th – 14th September 2018. Brno : University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, 2018. P. 61–62.

67. Adeola A. Y., Burian G. O., Materiienko A. S., Masliy Yu. S. Approaches to standardization flavonoids in the composition of medical preparation. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 18-20, 2018. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2018. P. 84–85.

68. Chernyakova V., Materiienko A., Grudko V., Masliy Ju. Development the determination procedure for lidocaine hydrochloride in the new dental dosage form.

Продовж. дод. А

Topical issues of new drugs development : Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 18-20, 2018. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2018. P. 88.

69. Чернякова В. Ю., Матерієнко А. С., Грудько В. О., Маслій Ю. С. Розробка методик аналізу холіну саліцилату в складі комбінованого стоматологічного гелю. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня народження д.фарм.н., проф. О. М. Гайдукевича, м. Харків, 12-13 квіт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 352.

70. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Дослідження з вибору мукоадгезивних полімерів у складі стоматологічного гелю. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конференції, м. Харків, 14-15 лист. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 129.

71. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку стоматологічних препаратів. *Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку* : матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 1 листоп. 2016 р. Харків : Монограф, 2016. С. 191–193.

72. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Куценко С. А., Гонтова Т. М., Філімонова Н. І. До питання розробки стоматологічного гелю з рослинними компонентами. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матер. II Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конференції, м. Харків, 21-23 бер. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 168–169.

73. Рубан О. А., Маслій Ю. С. До проблеми створення медичної жувальної гумки. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 7-8 листоп. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 150–151.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основний зміст дисертаційної роботи доповідався та обговорювався на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 7-8 листопада 2014 р.; 12-13 листопада 2015 р.; 14-15 листопада 2017 р., форма участі – публікація тез; 14-15 листопада 2019 р., форма участі – усна доповідь; 11-12 листопада 2021 р., форма участі – постерна доповідь);

2. Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 23 квітня 2015 р.; 21 квітня 2016 р.; 20 квітня 2017 р.; 18-20 квітня 2018 р., форма участі – публікація тез);

3. Міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин (Харків, 21-23 березня 2016 р., форма участі – публікація тез);

4. International conference of pharmacy students «Be in progress 2» (Люблін, 21-25 квітня 2016 р., форма участі – публікація тез);

5. V науково-практична конференція з міжнародною участю «Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку» (Харків, 1 листопада 2016 р., форма участі – публікація тез);

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р.; 27-29 вересня 2018 р.; 23-24 вересня 2020 р., форма участі – публікація тез);

7. I Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (Харків, 3-4 березня 2017 р., форма участі – публікація тез);

Продовж. дод. А

8. V науково-практична конференція Школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 19 жовтня 2017 р., форма участі – публікація тез);

9. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 12-13 квітня 2018 р., форма участі – публікація тез);

10. 47th Conference «Synthesis and analysis of drugs» (Брно, 12-14 вересня 2018 р., форма участі – постерна доповідь);

11. I науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 жовтня 2018 р., 21 листопада 2019 р., форма участі – публікація тез);

12. XI науково-практична Internet-конференція «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, 24 травня 2019 р., форма участі – публікація тез);

13. XIII науково-практична конференція «Управління якістю в фармації» (Харків, 17 травня 2019 р., форма участі – публікація тез);

14. Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 40-річчю з дня заснування Південно-Казахстанської медичної академії «Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика» (Шимкент, 11-12 жовтня 2019 р., форма участі – публікація тез);

15. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 20-річчю заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 19-20 вересня 2019 р., форма участі – публікація тез);

Продовж. дод. А

16. 34th Congress and International Scientific-Practical conference of Lithuanian Pharmaceutical Association «The role of the pharmaceutical society in the health system: the past, current, future» (Вільнюс, 19-20 жовтня 2019 р., форма участі – публікація тез);

17. Науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (Харків, 22-23 жовтня 2019 р., форма участі – публікація тез);

18. VIII Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 7-8 листопада 2019 р., форма участі – публікація тез);

19. 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice» (Каунас, 15 листопада 2019 р., форма участі – усна доповідь);

20. VIII Міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам'яті професора К.А. Абдулліна «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (Алмати, 22 листопада 2019 р., форма участі – публікація тез);

21. Міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам'яті доктора хімічних наук, професора Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження) «PLANTA+. Досягнення та перспективи» (Київ, 20-21 лютого 2020 р., форма участі – публікація тез);

22. Міжнародна науково-практична конференція «Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди» (Харків, 11 березня 2020 р., форма участі – публікація тез);

23. Дистанційна науково-практична конференція «Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині» (Харків, 19 березня 2020 р., форма участі – публікація тез);

24. International distance conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation» (Каунас, 8 травня 2020 р., форма участі – усна доповідь);

Продовж. дод. А

25. Науково-практична дистанційна Міжнародна конференція «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р., форма участі – публікація тез);

26. I Міжнародна науково-практична Internet-конференція «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (Харків, 22-23 жовтня 2020 р., форма участі – публікація тез);

27. International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation. 2020 Autumn» (Каунас, 23 жовтня 2020 р., форма участі – усна доповідь);

28. IX Міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам'яті професора, д. фарм. н., академіка Казахстанської Національної академії природничих наук Даулеткельді Карімовича Кіяшева, у рамках 90-річчя Казахського Національного медичного університету ім. С. Д. Асфендіярова «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (Алмати, 27 листопада 2020 р., форма участі – публікація тез);

29. VII Міжнародна наукова конференція молодих вчених і студентів «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шимкент, 10-11 грудня 2020 р., форма участі – публікація тез);

30. II International scientific-practical Internet-conference «Modern Pharmacy – Science and Practice» (Кутаїсі, 01-21 грудня 2020 р., 5-30 вересня 2023 р., форма участі – публікація тез);

31. Міжнародна дистанційна науково-практична конференція «Modern approach of experimental and preclinical pharmacology» (Харків, 19 лютого 2021 р., форма участі – публікація тез);

Продовж. дод. А

32. XXVII Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів, присвячена 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка «Topical issues of new medicines development» (Харків, 18-19 березня 2021 р., форма участі – публікація тез);

33. I Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 25 березня 2021 р., форма участі – усна доповідь);

34. III науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 12 травня 2021 р., форма участі – публікація тез);

35. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 10 вересня 2021 р., форма участі – публікація тез);

36. I Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 13 жовтня 2021 р., форма участі – публікація тез);

37. Міжнародний науково-практичний симпозіум, присвячений 100-річчю кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету «100 років успіху та якості» (Харків, 18 жовтня 2021 р., форма участі – публікація тез);

38. Науково-практична конференція «Інноваційна стоматологічна наука. Аспекти і тенденції розвитку теорії та практики» (Харків, 10-11 грудня 2021 р., форма участі – усна доповідь);

39. II Міжнародна науково-практична інтернет конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 20 травня 2022 р., форма участі – публікація тез);

Продовж. дод. А

40. Міжнародна конференція «Contemporary Pharmacy: Issues Challenges and Expectations 2022» (Каунас, 21 жовтня 2022 р., форма участі – постерна доповідь).

41. I Міжнародна науково-практична конференція з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (Харків, 16 травня 2024 р., форма участі – усна доповідь).

Додаток Б



Продовж. дод. Б



Додаток В

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО
про реєстрацію авторського права на твір

№ 90350

Науковий твір "Гумка жувальна лікувальна - альтернативна система доставки ліків"

(вид, назва службового твору)

Автор(и) Маслій Юлія Сергіївна, Рубан Олена Анатоліївна

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

(повне ім'я фізичної та/або повне офіційне найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації **01.07.2019**

Державний секретар Міністерства економічного розвитку і торгівлі України О. Ю. Перевезенцев



УКРАЇНА • UKRAINE • UKRAINE • UKRAINE • UKRAINE • UKRAINE • UKRAINE • UKRAINE • UKRAINE • UKRAINE

ПК «Україна». Зам. 19-2001. 2019 р. 1 кп.

Додаток Г

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 131-2019

Випуск з проблеми
«Фармація»НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
ФАРМАЦІЯ**РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ
КОМБІНОВАНОГО СКЛАДУ**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

**НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ****УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ**

А В Т О Р И:

**проф. РУБАН О. А.,
доц. МАСЛІЙ Ю. С.**

м. Київ

Додаток Д

Ресстр. № 289/6/19

1. **ГЕЛЬ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ.**
2. НДР «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», 0114U000945.
3. Фармація, промислова фармація.
4. 2+,С.
5. Патент України на корисну модель № 135187. МПК А61Р 1/02 (2006.01), А61К 9/06 (2006.01), А61К 36/48 (2006.01). Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю / Маслій Ю.С., Рубан О.А., Зайченко Г.В., Грудницька О.О.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u201812406; заявл. 13.12.2018; опубл. 25.06.2019. Бюл. № 12.
6. Немає.
7. Розробка складу та технології стоматологічного лікарського засобу у формі гелю.
8. Завдяки поєднанню в одній лікарській формі компонентів природного та синтетичного походження у заданому співвідношенні забезпечується комплексна багатоспрямована дія на патогенетичні ланки захворювань пародонта і слизової оболонки ротової порожнини. Крім того, запропонований стоматологічний гель рекомендовано для лікування патологій або травм слизової оболонки, спричинених користуванням зубного протезу, що на сьогоднішній день є дуже актуальним, враховуючи розповсюдженість даної процедури серед пацієнтів різних вікових груп. Проведенням маркетинговим дослідженням встановлено обмежену кількість вітчизняних стоматологічних гелів на фармацевтичному ринку України. Стоматологічний гель одержують за простою технологією на стандартному обладнанні хіміко-фармацевтичного підприємства.
9. Обладнання, що використовується для отримання м'яких лікарських форм.

249

10. Лікування і профілактика запальних захворювань пародонту (гінгівіти, пародонтити), слизової оболонки порожнини рота (стоматити) та для адаптації до знімних протезів.
11. Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу.
12. Використовувати за призначенням лікаря або згідно з інструкцією до медичного застосування лікарського засобу.
13. Національний фармацевтичний університет. 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, тел. (057) 706-35-81.
14. Немає.
15. Маслій Ю.С. (0686105287), Рубан О.А.

Продовж. дод. Д

Ресстр. № 291/6/19

1. ГУМКА ЖУВАЛЬНА ЛІКУВАЛЬНА ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У СТОМАТОЛОГІЇ.
2. НДР «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», 0114U000945.
3. Фармація, промислова фармація.
4. 2+,С.
5. Патент України на корисну модель № 136727. МПК А61К 9/68 (2006.01), А61Р 1/02 (2006.01). Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології / Маслій Ю.С., Рубан О.А.; заявник і патентовласник

250

Національний фармацевтичний університет. – № u2019 03158; заявл. 29.03.2019; опубл. 27.08.2019. Бюл. № 16.

6. Немає.
7. Розробка складу та технології стоматологічного лікарського засобу у формі гумки жувальної лікувальної.
8. Як стоматологічна лікарська форма ГЖЛ має ряд переваг: при жуванні посилюється слиновиділення, що сприяє поліпшенню процесу травлення, ремінералізації і очищення зубів; слиновиділення сприяє зволоженню порожнини рота, що є профілактикою та лікуванням ксеростомії; жувальні м'язи отримують рівномірне, збалансоване навантаження на зуби і ясна в силу пластичних і фізико-механічних властивостей самої жувальної гумки; масаж ясен, що сприяє кращому кровопостачанню і мікроциркуляції тканин пародонта, в деякій мірі є профілактикою пародонтозу. Завдяки введеним активним фармацевтичним інгредієнтам запропоновані ГЖЛ мають комплексну фармакологічну дію як на м'які, так і на тверді тканини ротової порожнини та забезпечують більш швидке вивільнення лікарських речовин, ніж ГЖЛ, отримані традиційними методами, внаслідок більш слабкого зв'язування лікарської речовини з жувальною основою, що забезпечить їх високу біодоступність. На сьогодні український фармацевтичний ринок препаратів у формі ГЖЛ формують лише іноземні виробники, серед яких жувальні гумки по догляду за ротовою порожниною займають лише 15 %, тому розробка вітчизняних препаратів у цій лікарській формі дозволить поповнити та розширити асортимент стоматологічних лікарських засобів. Метод виробництва запропонованих ГЖЛ – пресування з використанням звичайного таблеткового пресу, що дозволить впровадити цю технологію у роботу багатьох вітчизняних фармацевтичних підприємств.
9. Обладнання, що використовується для отримання твердих лікарських форм.
10. Профілактика та лікування стоматологічних захворювань, зокрема ксеростомії, запальних захворювань пародонту (гінгівіт, пародонтит), слизової оболонки (стоматит) та карієсу.
11. Непереносимість компонентів лікарського засобу.
12. Використовувати за призначенням лікаря або згідно з інструкцією до медичного застосування лікарського засобу.
13. Національний фармацевтичний університет.
14. Немає.
15. Маслій Ю.С. (0686105287), Рубан О.А.

Додаток Е

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник ректора з наукової роботи
 Національного медичного
 університету
 ім. О. О. Богомольця
 доцент С. А. Павловський
 « 16 » 04 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелів та лікувальної жувальної гумки.

(назва пропозиції для впровадження)

Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, м. Харків.

Автори: доц. Маслій Ю.С., проф. Рубан О.А.

Джерела інформації.

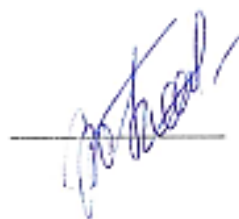
1. Masliy, Ju. S. Study of biopharmaceutical and adhesive characteristics of a dental gel / Ju. S. Masliy, O. A. Ruban // Вісник фармації (News of pharmacy). – 2018. – №1 (93). – С. 28-32.
2. Маслій, Ю. С. Вибір інтенсивного підсолоджувача у складі лікувальної жувальної гумки, що розробляється / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська // Фармацевтичний журнал. – 2018. – №5-6. – С. 70-79.

Впроваджено: У навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів «Виробництво м'яких і твердих лікарських засобів» згідно протоколу №6 засідання кафедри від 01.04.2019 р.

Термін впровадження: 2018 – 2019 н. р.

Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

В. о. завідувача кафедри аптечної та
 промислової технології ліків
 Національного медичного університету
 ім. О.О. Богомольця, к.ф.н.



Ж. М. Полова

Продовж. дод. Е

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медичного
університету,

д.м.н., професор. Візир В.А.

» *Візир* 2019 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Назва пропозиції для впровадження: Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелів та лікувальної жувальної гумки.

(назва пропозиції для впровадження)

Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Автори: доц. Маслій Ю.С., проф. Рубан О.А.

(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

Джерела інформації:

1. Justification of local anesthetic and choice of its concentration in composition of dental gel / Yu. S. Maslii, O. O. Hrudnytska, O. A. Ruban, G. V. Zaychenko. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 49–55.

2. Ruban O. A., Maslii Yu. S. Research on the choice of rational concentration of the gel forming agent in the composition of dental gel. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. №2. С. 29–33.

3. Maslii Yu., Ruban O., Kolisnyk T. Investigations with the aim of obtaining a mass for pressing medicated chewing gums "Lysodent C". *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2019. № 3 (19). P. 11–16.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

Впроваджено: У навчальний процес кафедри технології ліків при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів «Виробництво м'яких і твердих лікарських засобів» згідно протоколу № 10 засідання кафедри від «15» жовтня 2019 р.

Термін впровадження: 2019 рік

Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології ліків,
доктор фармацевтичних наук, професор

В.В.Гладишев

Продовж. дод. Е

«УТВЕРЖДАЮ»
 Декан Школы фармации НАО
 «Казахского национального
 медицинского университета им.
 С.Д.Асфендиярова»
 д.фарм.н., проф. Сакипова З.Б.
 «14» мая 2021 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Название предложения для внедрения: Теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии стоматологических лекарственных средств в форме геля и лечебной жевательной резинки.

2. Учреждение, его адрес, исполнители: Национальный фармацевтический университет, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53.

Автора: доц. Маслий Ю. С., проф. Рубан Е. А.

3. Источники информации:

3.1. Maslii Y., Ruban O., Kutsenko S. Selection of flavour additives and method of their introduction in the composition of compressed medicated chewing gums. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. N 2. P. 59–66.

3.2. Choice of mucosal adhesive in the composition of a new dental gel / Y. Maslii, O. Ruban, Y. Levachkova, S. Gureyeva, T. Kolisnyk. *Pharmakeftiki*. 2020. Vol. 32, Issue 1. P. 40–49.

3.3. Development and uniformity evaluation of low-dose medicated chewing gums prepared by compression method / Y. Maslii, O. Ruban, O. Yevtifieieva, V. Hrudko, S. Gureyeva, A. Goy, T. Kolisnyk. *Česká a slovenská farmacie*. 2020. Vol. 69, Issue 1. P. 33–42.

3.4. Testing of antimicrobial activity of preservatives for dental gels development / Y. S. Maslii, O. A. Ruban, O. S. Kaliuzhnaia, N. V. Khokhlenkova *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 2. P. 17–23.

4. Внедрены: В учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Школы фармации НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» в лекционный курс дисциплины промышленная технология лекарств

5. Срок внедрения: _____ 20__ г.

6. Эффективность внедрения: Показатели	По данным	
	Разработчиков	Учреждения, которое внедряет
Использование разработки показало, что эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источнике информации. Результаты научных исследований используются студентами на кафедре фармацевтической технологии.		

Ответственная за внедрение:

Заведующая кафедры
 фармацевтической технологии
 доктор фармацевтических наук, профессор



Устенова Г.О.

Продовж. дод. Е

Tashkent Research Institute of Vaccines and Serums (TashRIVS) at the Pharmaceutical Industry Development Agency under Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan



Director

Abdurahman Akbaraliyevich Ashurov

25.11.2021

ACT OF IMPLEMENTATION

Name of the proposal for implementation: Theoretical and experimental substantiation of the composition and technology of dental drugs in the form of a gel and medicinal chewing gum.

Institution, its address, executors:

National University of Pharmacy, 61002, Kharkiv, str. Pushkinska, 53.

Authors: assoc. prof. Maslii Yu.S., prof. Ruban O.A.

Sources of information:

1. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components / Y. Maslii, O. Ruban, G. Kasparaviciene, Z. Kalveniene, A. Materiienko, L. Ivanauskas, A. Mazurkeviciute, D. M. Kopustinskiene, J. Bernatoniene. *Molecules*. 2020. Vol. 25, Issue 21. P. 5018.

2. Development of the simultaneous analysis of choline salicylate, lidocaine hydrochloride and preservatives in a new dental gel by HPLC method / Y. Maslii, I. Bezruk, A. Materiienko, O. Ruban, L. Ivanauskas, M. Velia. *Chemija*. 2021. Vol. 32. No. 2. P. 57–62.

3. Impact of compression force on mechanical, textural, release and chewing perception properties of compressible medicated chewing gums / Y. Maslii, T. Kolisnyk, O. Ruban, O. Yevtifieieva, S. Gureyeva, A. Goy, G. Kasparaviciene, Z. Kalveniene, J. Bernatoniene. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(11). P. 1808.

Introduced: In the practical work of TasRIVS according to the Protocol No.10 of the Academic Council's Meeting dated 25.11. 2021.

Implementation efficiency: The use of the development showed that the effectiveness of the implementation meets the criteria given in the source of information.

The results of scientific research are included in the practical work of the TashRIVS.

Продовж. дод. Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Технічний директор АТ «Фармак»

Гой А. М.

« 14 »

грудня

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: методики кількісного визначення лізоциму гідрохлориду та кислоти аскорбінової у гумках жувальних лікувальних під умовною назвою «Лізодент С».

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, 61002, Україна, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

к.фарм.н., доц. Маслій Ю. С., д.фарм.н., проф. Рубан О. А.

3. Джерела інформації:

1. Development and uniformity evaluation of low-dose medicated chewing gums prepared by compression method / Yuliia Maslii, Olena Ruban, Olga Yevtificieva, Volodymyr Hrudko, Svitlana Gureyeva, Andriy Goy, Tetiana Kolisnyk. *Česká a slovenská farmacie*. 2020. Vol. 69, Issue 1. P. 33–42.
2. Вивчення однорідності дозування лізоциму гідрохлориду та аскорбінової кислоти у гумках жувальних лікувальних «Лізодент С» / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан, О. А. Євтіфєєва, В. О. Грудько. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-річчю заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. Х. : НФаУ, 2019. С. 135–136.
3. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології: пат. 122936 України на винахід. № а 2019 03160 ; заявл. 29.03.2019 ; опубл. 20.01.2021, Бюл. № 3. 5 с.
4. **Інформація про об'єкт впровадження:** методики кількісного визначення лізоциму гідрохлориду та кислоти аскорбінової в готовому лікарському засобі опрацьовано та апробовано в умовах аналітичної лабораторії департаменту досліджень та розробки акціонерного товариства «Фармак».

Начальник відділу технологічної
розробки департаменту досліджень
та розробки АТ «Фармак»



С. М. Гурєєва

Начальник аналітичної лабораторії відділу
аналітичної розробки департаменту досліджень
та розробки АТ «Фармак»



Т. В. Дорошук

Продовж. дод. Е

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету

 Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
« 16 » лютого 2024 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра заводської технології ліків, м. Харків, вул. Валентинівська, 4; здоб., доц. Маслій Ю.С., проф. Рубан О.А.

3. Джерела інформації:

1. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Колісник Т. Є., Ляпунова О. О. Обґрунтування способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти у склад гумок жувальних лікувальних «Лізодент С». *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3 (60). С. 14–22.

2. Choice of mucosal adhesive in the composition of a new dental gel / Y. Maslii, O. Ruban, Y. Levachkova, S. Gureyeva, T. Kolisnyk. *Pharmakeftiki*. 2020. Vol. 32, Issue 1. P. 40–49.

3. Impact of compression force on mechanical, textural, release and chewing perception properties of compressible medicated chewing gums / Y. Maslii, T. Kolisnyk, O. Ruban, O. Yevtifieieva, S. Gureyeva, A. Goy, G. Kasparaviciene, Z. Kalveniene, J. Bernatoniene. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(11). P. 1808.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри фармації Буковинського державного медичного університету при вивченні теми з технології ліків «Виробництво м'яких лікарських засобів».

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.

7. Зауваження: немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (протокол №12 від 05 лютого 2024р.)

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармації

Буковинського державного медичного
університету (м. Чернівці), к.фарм.н., доцент



Олег ГЕРУШ

Продовж. дод. Е



**LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES
ACADEMY OF MEDICINE FACULTY OF PHARMACY**

Public Institution, A. Mickevičiaus str. 9, 44307 Kaunas, tel. (00370) 37 327201, fax. (00370) 37 220733, e-mail: rektoratas@ismuni.lt
Data is collected and stored in the Register of Legal Entities, code 302536989
Faculty data: Sukilelių str. 4, Kaunas, tel. (00370) 37 327248, e-mail: farmacijos.dekanatas@ismuni.lt

4th April, 2024

THE ACT OF IMPLEMENTATION

1. **Name of the proposal for implementation:** Theoretical and experimental justification of the composition and technology of dental medicines in the form of gel and medicated chewing gum.
2. **Institution, author:** National University of Pharmacy, Ukraine, 61002, Kharkiv, Pushkinska str. 53, Department of Industrial Technology of Drugs, Assoc. Prof. Maslii Y.S., Prof. Ruban O.A.
3. **References:**
 1. Maslii Y., Kolisnyk T., Ruban O., Yevtifieieva O., Gureyeva S., Goy A., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Bernatoniene J. Impact of compression force on mechanical, textural, release and chewing perception properties of compressible medicated chewing gums. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(11). P. 1808.
 2. Maslii Y., Bezruk I., Materienko A., Ruban O., Ivanauskas L., Velia M. Development of the simultaneous analysis of choline salicylate, lidocaine hydrochloride and preservatives in a new dental gel by HPLC method. *Chemija*. 2021. Vol. 32., No. 2. P. 57–62.
 3. Maslii Y., Ruban O., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Materienko A., Ivanauskas L., Mazurkeviciute A., Kopustinskiene D. M., Bernatoniene J. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components. *Molecules*. 2020. Vol. 25, Issue 21. P. 5018.
4. **Introduced into the work** of Department of Drug Technology and Social Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania.
5. **Form of implementation:** scientific and educational process.
6. **Implementation period:** 2023–2024.
7. **Implementation efficiency:** The use of the development showed that the effectiveness of the implementation meets the criteria given in the source of information. The results of scientific research are included in the scientific and educational process of the Department.

Prof. Ramune Morkuniene
Dean of Faculty of Pharmacy,
Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania



Продовж. дод. Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

доц. Ірина СОЛОНІНКО



2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра заводської технології ліків, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; здобувач, доц. Маслій Ю.С., проф. Рубан О.А.

3. **Джерела інформації:**

1. Маслій Ю. С., Рубан О. А. Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків : метод. рек. Харків, 2019. 18 с.

2. Maslii Y., Ruban O., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Materiienko A., Ivanauskas L., Mazurkeviciute A., Kopustinskiene D. M., Bernatoniene J. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components. *Molecules*. 2020. Vol. 25, Issue 21. P. 5018.

3. Maslii Y., Kolisnyk T., Ruban O., Yevtifieieva O., Gureyeva S., Goy A., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Bernatoniene J. Impact of compression force on mechanical, textural, release and chewing perception properties of compressible medicated chewing gums. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(11). P. 1808.

4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького при вивченні тем з промислової технології лікарських засобів «Виробництво м'яких лікарських засобів» та «Виробництво твердих лікарських засобів».

5. **Термін впровадження:** 2023-2024 н.р.

6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.

7. **Зауваження:** немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10 від 15 квітня 2024 р.)

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького

проф. Світлана БІЛОУС

Продовж. дод. Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор Міжнародного
гуманітарного університету
доктор юридичних наук, професор
К.В. Бромовенко
« 08 » листопада 2024 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра заводської технології ліків, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; здобувач, доц. Маслій Ю.С., проф. Рубан О.А.

3. Джерела інформації:

1. Маслій Ю.С., Рубан О.А. Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків: метод. рек. Харків, 2019. - 18 с.

2. Maslii Yu., Ruban O., Levachkova Y., Gureyeva S., Kolisnyk T. Choice of mucosal adhesive in the composition of a new dental gel. *Pharmakeftika*. 2020. Vol. 32, Issue 1. - P. 40–49.

3. Maslii Yu., Ruban O., Kolisnyk T. Investigations with the aim of obtaining a mass for pressing medicated chewing gums «Lysodent C». *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 3 (19). - P. 11–16.

4. Впроваджено: у науково-педагогічний процес кафедри загальної та клінічної фармакології Міжнародного гуманітарного університету при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів «Виробництво м'яких лікарських засобів» та «Виробництво твердих лікарських засобів».

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної фармакології Міжнародного гуманітарного університету (протокол № ____ від « ____ » _____ 2024 р.)

Відповідальний за впровадження



Г.С. Селівестрова

Зав. кафедри загальної та клінічної фармакології
Міжнародного гуманітарного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор



І.О. Борисюк

Узгоджено:

Перший проректор

Міжнародного гуманітарного університету,
доктор психологічних наук, професор



В.О. Лефтеров

Додаток Ж

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Технічний директор

АТ «Фармак»

Гой А. М.

« 04 » березня 2021 р.

**АКТ**

**АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ГУМОК ЖУВАЛЬНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ «ЛІЗОДЕНТ С»**

Даний акт складено в тому, що в умовах дослідно-промислової ділянки АТ «Фармак», Україна (м. Київ) було опрацьовано технологію виробництва гумок жувальних лікувальних «Лізодент С» та перевірено відтворюваність параметрів технологічного регламенту на виробництво препарату.

Встановлено повну відтворюваність технології. Виготовлені зразки гумок жувальних лікувальних «Лізодент С» відповідають вимогам розроблених методик контролю якості на даний лікарський засіб.

Начальник відділу технологічної
розробки департаменту досліджень
та розробки АТ «Фармак»

С. М. Гуресва

Начальник дослідно-промислової ділянки
департаменту досліджень
та розробки АТ «Фармак»

О. М. Западня

Продовж. дод. Ж

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

ТОВ «Леда», Україна

І.М. Чанчалеїшвілі

«5» січня 20 14 р.

АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ

В УМОВАХ АПТЕЧНОГО ВИРОБНИЦТВА

Даний акт складено в тому, що в умовах ТОВ «Леда», Україна (м. Харків) було опрацьовано технологію виробництва дентального гелю з настійкою «Фітодент», холіну саліцилатом і лідокаїну гідрохлоридом під умовною назвою «Холідент», який було одержано у результаті виконання докторської дисертації «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки» здобувачем кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Ю. С. Маслій.

Висновок: дана технологія відтворюється в умовах екстемпорального відділу ТОВ «Леда», Україна.

Зав. екстемпорального
відділу ТОВ «Леда»



Л. М. Воліна

Доц. кафедри ЗТЛ НФаУ



Ю. С. Маслій

Продовж. дод. Ж

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ПАТ ХФЗ «Червона зірка», Україна

Ігор ТРУТАЄВ

«17» _____ 2023 р.



АКТ АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ В УМОВАХ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА

Даний акт складено в тому, що в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка», Україна (м. Харків) було опрацьовано технологію виробництва дентального гелю з настійкою «Фітодент», холіну саліцилатом і лідокаїну гідрохлоридом під умовною назвою «Холідент», який було одержано у результаті виконання докторської дисертації «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки» здобувачем кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету ІО. С. Маслій.

Висновок: дана технологія відтворюється в умовах промислового виробництва ПАТ ХФЗ «Червона зірка», Україна.

Директор з виробництва

Кропивка Г.О.

Додаток И

ЗАТВЕРДЖУЮНаказ Міністерства охорони
Здоров'я України

№ _____

Реєстраційне посвідчення

№ _____

Заявник: ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна

Виробник: ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

(проект)

CHOLIDENT**ХОЛІДЕНТ**

гель з настояюю «Фітодент», холіну саліцилатом та
лідокаїну гідрохлоридом для лікування та профілактики
запальних захворювань пародонту, слизової оболонки порожнини рота
і патологій, що виникають під час адаптації до протезів
в алюмінієвих тубах по 20,0 г в пачках

Продовж. дод. И

УПАКОВКА

По 1 алюмінієвій тубі разом з інструкцією для медичного застосування поміщають у пачку з картону.

Укомплектовані пачки пакують у транспортну коробку з гофрокартону.

МАРКУВАННЯ

На упаковці українською мовою вказують: «Україна», ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», товарний знак, назву препарату (додатково англійською мовою), масу вмісту гелю в одній тубі, номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін придатності.

На пачках та етикетках групової тари українською мовою вказують: «Україна», ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», товарний знак та адресу виробника, назву препарату (додатково англійською мовою), вміст діючих речовин в 1 г гелю, «Застосовувати за призначенням лікаря», умови зберігання, номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін придатності, штриховий код.

Додатково на пачці вказують: перелік допоміжних речовин, «Зберігати в недоступному для дітей місці», «Не застосовувати після закінчення терміну придатності», умови відпуску – «Без рецепта».

ЗБЕРІГАННЯ

В сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Директор
ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

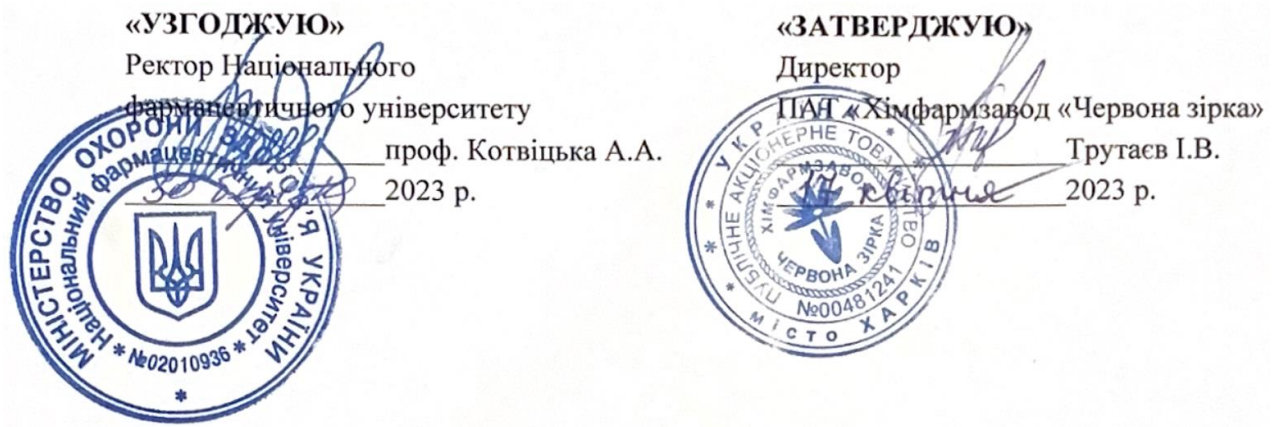
І. В. Трутаєв



10 » світня 2023 р.

Додаток К

ПРОЄКТ

**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОМИСЛОВИЙ РЕГЛАМЕНТ**

на виробництво «Холідент»,

гелю з настойкою «Фітодент», холіну саліцилатом та
лідоканіну гідрохлоридом для лікування та профілактики
запальних захворювань пародонту, слизової оболонки порожнини рота
і патологій, що виникають під час адаптації до протезів
в алюмінієвих тубах по 20,0 г в пачках

ТПР 64-00481241-122-23**(Чинний разом з ДВД 64-00481241-06)**

Термін дії до «___» _____ 20___ р.

Регламент є власністю

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

і не може бути повністю або частково

відтворений, поширений без дозволу

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

м. Харків _____ 2023 р.