

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

**фармацевтичний факультет
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНИХ
ОЛІВЦІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
ПАРОДОНТУ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм21(4,6з)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої професійної програми Фармація

Віктор МАНДИБУЛА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів

к.фарм.н.,доцент **Ніна НІКОЛАЙЧУК**

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри біо-
технології

к.фарм.н.,доцент **Ольга КАЛЮЖНАЯ**

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Було проведено комплексний аналіз та дослідження наукових джерел щодо лікування пародонтозу. Також було вивчено сучасний ринок засобів для його лікування, їх складову частину та сегмент ринку. На підставі отриманих даних було розроблено склад та технологію виготовлення медичних олівців для стоматології.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 42 сторінка, містить 9 таблиць, 4 рисунки, 31 джерело літератури.

Ключові слова: стоматологічні олівці, основа, пародонтоз, склад, технологія

ANNOTATION

A comprehensive analysis and study of scientific sources on the treatment of periodontal disease was conducted. The modern market of products for its treatment, their components and market segment were also studied. Based on the data obtained, the composition and manufacturing technology of medical pencils for dentistry were developed.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, selection of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literature sources, total volume of work 42 pages, contains 9 tables, 4 figures, 31 literature sources.

Keywords: dental pencils, base, periodontal disease, composition, technology

ЗМІСТ

	Вступ	5
1	Розділ 1 Запальні захворювання пародонта, сучасні підходи до лікування. Перспектива розробки олівців	8
1.1	Основні запальні захворювання пародонту, причини їх виникнення та характерні прояви	8
1.2	Сучасні підходи до лікування і профілактики запальних захворювань пародонту	11
1.3	Медичні олівці, характеристика та перспектива створення стоматологічних олівців	13
1.4	Характеристика препаратів пролонгованої дії	20
	Висновки до розділу 1	22
2	Об'єкти та методи дослідження	24
2.1	Об'єкти дослідження	24
2.2	Методи досліджень	27
	Висновки до розділу 2	29
3	Розділ 3 Розробка досліджень н технологічне обґрунтування медичних олівців, що містять метронідазол	30
3.1	Розробка складу і технології стоматологічних олівців, що містять метронідазол і екстракт прополісу	30
3.2	Вивчення структурно-механічних властивостей медичних олівців	33
3.3	Вивчення антимікробної активності стоматологічних олівців	36
3.4	Технологічна схема виробництва медичних олівців	39
	Висновки до розділу 3	41
	Висновки	42
	Список використаних джерел	43

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ДМСО – диметилсульфоксид

ДР – допоміжна речовина

ДФУ – Державна фармакопея України;

ЄФ – європейська фармакопея

ЗЗП – запальні захворювання пародонту

ЛЗ – лікарські засоби

ЛР – лікарська речовина

ЛФ – лікарська форма

НМПЕ – низькомолекулярний поліетилен

ПАР – поверхнево активні речовини

ПЕГ – поліетиленгліколь

ВСТУП

Актуальність теми. Значущість хвороб пародонту як загальномедичної і соціальної проблеми визначається значною поширеністю їх у світі, великою втратою зубів і негативним впливом осередків інфекції у зв'язку з утворенням пародонтальної кишені на організм в цілому. У патогенезі пародонтиту важлива роль належить запальним процесам. Нині відомо, що запалення викликається інфекційними, хімічними, фізичними, механічними, імунотенними і іншими чинниками. Агресивність мікробної флори в порожнині рота постійно спонукає до вдосконалення засобів захисту від неї, а також пошуку і розробці нових антибактеріальних препаратів. Серед їх великої кількості, перевага віддається антисептикам, оскільки до них повільніше, ніж до антибіотиків, виробляється стійкість бактерійних штамів, та вони рідше викликають алергічну реакцію організму.

Отримані останніми роками, дані про роль анаеробної і змішаної бактерійної флори в розвиток захворювань пародонту, дозволили широко використовувати метронідазол в стоматологічній практиці. Виявлено, що метронідазол викликає загибель 100% грамнегативних анаеробних бактерій, що є одним з головних чинників в розвитку запальних захворювань пародонту (ЗЗП), тому для лікування захворювань пародонту рекомендується застосування препарату як в монотерапії, так і в комплексному лікуванні.

Більшість існуючих нині антибактеріальних засобів, і метронідазол, зокрема, є продуктами синтетичного походження, що мають високу терапевтичну активність, проте при тривалому застосуванні таких препаратів, можлива поява резистентних штамів мікроорганізмів, що веде до зниження ефективності лікування. Крім того, асортимент лікарських препаратів, розроблених на основі доступних вітчизняних ліків і допоміжних речовин, є недостатнім.

У зв'язку з вищевикладеним значний інтерес представляють дослідження прополісу - продукту бджільництва, що містить великий комплекс біологічно активних природних сполук. Доцільне поєднання метронідазолу з екстрактом прополісу, що веде до підвищення антимікробної активності,

сприяє прояву знеболюючого, гемостатичного, імунomodуючого, репаративного ефекту лікарської форми.

Слід зазначити, що особлива увага приділяється не лише розробці препаратів, але і пошуку нових лікарських форм, які відповідали б наступним вимогам : можливість пролонгованої дії, захист і ізоляція осередку ураження, дозована мінімально необхідна концентрація лікарських речовин, хороша адгезія до слизової оболонки порожнини рота, відсутність подразливої дії і дискомфорту для пацієнта, простота використання. Усе це підтверджує доцільність проведення досліджень зі створення ефективних лікарських форм для лікування ЗЗП у вигляді медичних стоматологічних олівців.

Використання олівця дозволить наносити лікарську речовину на уражені ділянки, лікарський засіб легко дозується кількістю мазків, що наносяться, олівець гігієнічний в застосуванні, зручний у зберіганні і транспортуванні.

Метою даної роботи явилось проведення комплексних досліджень з розробки обґрунтованого складу, технології, методів аналізу стоматологічних олівців, що містять метронідазол і екстракт прополісу, з використанням комплексу допоміжних речовин, призначених для лікування ЗЗП, що забезпечують високу технологічність і біодоступність, стабільність при зберіганні.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

- провести аналіз літературних джерел стосовно клінічних проявів, етіопатогенезу та сучасних підходів до лікування захворювань порожнини рота;
- здійснити вибір сучасних допоміжних речовин, що забезпечують створення лікарської форми у вигляді стоматологічних олівців, що містять метронідазол і екстракт прополісу;
- вивчити вплив допоміжних речовин на фізико-хімічні, антимікробні, біофармацевтичні властивості олівців з метронідазолом і його поєднання з екстрактом прополісу;

- теоретично і експериментально обґрунтувати оптимальний склад і технологію олівців з метронідазолом і екстрактом прополісу для стоматології;
- вивчити структурно-механічні та фізико-хімічні властивості формотворних композицій і лікувальних олівців для обґрунтування технології виробництва, а також визначення впливу їх на фармацевтичну і біологічну доступність.

Об'єкт дослідження. Діючі та допоміжні речовини, що використовуються у виробництві медичних олівців.

Предметом дослідження є технологія виробництва медичних олівців та методи контролю якості готової лікарської форми

Методи дослідження. В якості методів дослідження використовувалися інформаційно-пошукові, аналітичні, фармакопейні фізико-хімічні методи аналізу.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведених досліджень розроблено склад і технологія стоматологічного олівця для лікування пародонтиту.

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота містить вступ, три розділи, загальні висновки, список використаних джерел та доповнень. Зміст роботи викладено на 42 сторінках основного тексту і містить 9 таблиць і 4 рисунків.

РОЗДІЛ 1. ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРАДОНТА, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ. ПЕРСПЕКТИВА РОЗРОБКИ ОЛІВЦІВ

1.1. Основні запальні захворювання пародонту, причини їх виникнення та характерні прояви.

Запальні захворювання пародонту є однією з найбільш поширених стоматологічних патологій, що супроводжуються хронічним перебігом, больовим синдромом, кровоточивістю ясен та поступовою деструкцією тканин пародонту [2, 26].

Запальні захворювання пародонту формуються під впливом комплексу взаємопов'язаних патогенетичних факторів, серед яких провідну роль відіграють [3, 5, 17, 28]:

- колонізація пародонтальних тканин патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою;
- активація запальної відповіді з вивільненням медіаторів запалення;
- порушення мікроциркуляції та тканинної трофіки;
- ушкодження епітелію ясен і сповільнення репаративних процесів;
- больовий синдром і кровоточивість ясен.

Відповідно до патогенетичних механізмів визначають такі фармакологічні мішені:

- патогенна мікрофлора порожнини рота;
- медіатори запалення (простагландини, цитокіни);
- больові рецептори слизової оболонки;
- процеси проліферації та регенерації клітин пародонту;
- поверхня слизової оболонки як депо лікарських речовин.

Провідну роль у розвитку запального процесу відіграє мікробний зубний наліт, що містить асоціації патогенних і умовно-патогенних мікрооргані-

змів [12, 29]. У відповідь на мікробну агресію активується місцева імунозапальна реакція, яка супроводжується вивільненням медіаторів запалення, порушенням мікроциркуляції, підвищенням проникності судин та ушкодженням тканин пародонту.

До основних клінічних форм запальних захворювань пародонту належать:

- гінгівіт -запалення ясен без порушення зубоясенного прикріплення;
- пародонтит - запально-деструктивне ураження тканин пародонту з формуванням пародонтальних кишень і резорбцією альвеолярної кістки;
- пародонтоз (у частині класифікацій) - хронічне ураження з переважанням дистрофічних змін (рис.1.1.)



Рис.1.1. Фотознімок ускладненого пародонтозу

Клінічні прояви запальних захворювань пародонту включають кровоточивість ясен, набряк, гіперемію, біль, неприємний запах з рота, а у тяжких випадках - рухомість і втрату зубів. Хронічний перебіг захворювань зумовлює необхідність тривалої та комплексної терапії, важливою складовою якої

є місцеве лікування [18, 21, 30]. В табл. 1.1. наведено характеристики запальних захворювань та їх прояви.

Таблиця 1.1

Класифікація запальних захворювань пародонту та їх прояви

Критерій класифікації	Форма захворювання	Коротка характеристика
1	2	3
За характером перебігу	Гострі	Швидкий початок, виражені запальні явища, біль, набряк, кровоточивість
	Хронічні Загострені хронічні	Тривалий, малосимптомний або рецидивуючий перебіг Посилення клінічних проявів на тлі хронічного процесу
За локалізацією процесу	Локалізовані	Ураження обмеженої ділянки пародонту
	Генералізовані	Поширене ураження більшості зубів
За глибиною ураження	Гінгівіт	Запалення ясен без порушення зубо-ясенного прикріплення
	Пародонтит	Запально-деструктивне ураження тканин пародонту з утворенням пародонтальних кишень
За клінічною формою гінгівіту	Катаральний	Почервоніння, набряк, кровоточивість ясен
	Гіпертрофічний	Розростання ясенних тканин
	Виразково-некротичний	Виразки, некроз тканин, біль, загальна інтоксикація
За ступенем тяжкості пародонтиту	Легкий	Пародонтальні кишені до 3–4 мм, незначна резорбція кістки
	Середній	Кишені 4–6 мм, помірна резорбція альвеолярної кістки
	Тяжкий	Кишені понад 6 мм, виражена деструкція кісткової тканини
За етіологією	Мікробні	Обумовлені дією зубного нальоту та патогенної мікрофлори
	Травматичні Медикаментозні	Пов'язані з механічними або хімічними чинниками Індуковані прийомом лікарських засобів
	Системні	Асоційовані із загальними захворюваннями організму

1	2	3
За перебігом процесу	З переважанням запалення	Домінують запальні явища
	З переважанням деструкції	Переважає руйнування кісткової тканини

1.2. Сучасні підходи до лікування і профілактики запальних захворювань пародонту

Лікування та профілактика запальних захворювань пародонту ґрунтуються на комплексному патогенетичному підході, що включає [8, 7, 14, 23, 27]:

1. Механічну санацію порожнини рота
 - професійне видалення зубного нальоту та каменю;
 - корекція зубного ряду та прикусу;
 - навчання пацієнта методам гігієни порожнини рота.
2. Місцеву фармакотерапію
 - застосування антисептичних, протизапальних, репаративних препаратів;
 - використання форм для точкового нанесення (гелі, мазі, стоматологічні олівці);
 - перевага надається лікарським формам пролонгованої дії, що забезпечують стійку концентрацію активних речовин у зоні ураження.
3. Системну фармакотерапію
 - при тяжких або генералізованих формах - антибіотики, протизапальні засоби, імуномодулятори;
 - призначаються за показаннями лікаря та з урахуванням чутливості мікрофлори.
4. Профілактичні заходи
 - регулярна професійна гігієна порожнини рота;
 - контроль харчування та шкідливих звичок;

- використання ополіскувачів і зубних паст з антисептичними та протизапальними компонентами;
- динамічне спостереження у стоматолога.

5. Інноваційні методи лікування

Вектор-терапія (Vector): ультразвукова система, що дозволяє очищувати пародонтальні кишені без прямого контакту інструменту з коренем зуба. Використання суспензії гідроксіапатиту кальцію сприяє швидкому відновленню ясен.

Лазерні технології (LANAP): лазер вибірково видаляє лише некротизовані тканини та патогенні бактерії, стимулюючи формування нового прикріплення ясен без накладання швів.

Фотодинамічна терапія (aPDT): використання світлочутливих речовин (фотосенсибілізаторів), які під дією лазера вивільняють активний кисень, що знищує 99% бактерій навіть у важкодоступних зонах.

Плазмоліфтинг (PRP/PRF-терапія): введення власної плазми пацієнта, збагаченої тромбоцитами, для прискорення регенерації тканин і зняття запалення.

Скринінг на основі ШІ та біомаркерів: Аналіз слини на наявність специфічних ферментів (наприклад, ММП-8) дозволяє виявити хворобу ще до появи клінічних симптомів.

Пробіотикотерапія: Використання льодяників або гелів з корисними бактеріями (*Lactobacillus reuteri*) для витіснення патогенної флори та підтримки імунітету слизової.

Незважаючи на наявність широкого асортименту лікарських засобів для місцевого лікування, актуальною залишається проблема забезпечення тривалої локальної дії активних фармацевтичних інгредієнтів, зручності застосування та точності дозування [1, 9].

Перспективним напрямом удосконалення місцевої терапії є створення медичних олівців, які дозволяють здійснювати прицільне нанесення лікарської речовини безпосередньо на уражену ділянку пародонту. Така лікарська

форма поєднує переваги твердих і напівтвердих систем, забезпечує стабільність складу, простоту використання та можливість пролонгованого терапевтичного ефекту.

Розробка раціонального складу медичних олівців потребує науково обґрунтованого вибору активних речовин із протизапальною, антимікробною та репаративною дією, а також допоміжних компонентів, що формують оптимальні фізико-хімічні, механічні та технологічні властивості лікарської форми. Не менш важливим є опрацювання технології виготовлення, яка забезпечує однорідність, стабільність та відтворюваність якості готового продукту.

Таким чином, розробка складу та технології медичних олівців для лікування запальних захворювань пародонту є актуальним науково-практичним завданням сучасної фармацевтичної технології, спрямованим на підвищення ефективності та безпеки місцевої стоматологічної терапії.

1.3. Медичні олівці, характеристика та перспектива створення стоматологічних олівців

Медичний олівець - це тверда лікарська форма для місцевого застосування, що має стрижнеподібну форму та призначена для точкового нанесення лікарських речовин на уражені ділянки шкіри або слизових оболонок з метою забезпечення локальної терапевтичної дії. Медичні олівці виготовляють на основі формоутворювальних допоміжних речовин, які забезпечують механічну міцність, стабільність та контрольоване вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів [13, 25].

Історія становлення та розвитку медичних олівців нерозривно пов'язана з розвитком уявлень про місцеве лікування, антисептику та раціональні лікарські форми. З давніх часів у медичній практиці використовувалися тверді або напівтверді речовини для локального впливу на уражені ділянки шкіри та слизових оболонок. Проте розробка медичного олівця, як окре-

мої лікарської форми відбулась значно пізніше - у ХІХ столітті, коли фармація почала активно розвиватися як наукова дисципліна.

Перші медичні олівці мали простий склад і призначалися переважно для припікання тканин та зупинки кровотеч. Найбільш поширеними були каутеризуючі олівці на основі нітрату срібла, які широко застосовувалися в хірургії, дерматології та оториноларингології. Їх популярність пояснювалася вираженими антисептичними та коагулюючими властивостями, а також можливістю точкового нанесення діючої речовини без пошкодження навколишніх тканин. На цьому етапі медичні олівці виготовлялися вручну, без чіткої стандартизації складу та фізико-хімічних характеристик.

Подальший розвиток фармацевтичної технології наприкінці ХІХ - на початку ХХ століття сприяв удосконаленню цієї лікарської форми. Було впроваджено допоміжні речовини, які забезпечували механічну міцність олівця, стабільність активних фармацевтичних інгредієнтів та зручність застосування.

У цей період з'являються медичні олівці з різними фармакологічними властивостями - антисептичними, кровоспинними, протизапальними, а згодом і знеболювальними. Розширюється і сфера їх застосування: окрім хірургії, вони активно використовуються у стоматології, дерматології, гінекології та педіатрії.

У ХХ столітті медичні олівці набули статусу повноцінної лікарської форми, що підлягає фармакопейним вимогам. Було запроваджено стандартизацію складу, контроль фізико-хімічних показників, таких як твердість, однорідність, стійкість до вологи та температурних впливів.

Значна увага приділялася питанням стерильності, безпеки та гігієнічності упаковки. У цей період з'являються фабричні способи виробництва медичних олівців, що дозволило підвищити відтворюваність якості та знизити ризик побічних ефектів.

Сучасний етап розвитку медичних олівців характеризується інтеграцією досягнень фармацевтичної технології, матеріалознавства та клінічної фармакології.

Для їх виготовлення використовуються сучасні полімерні носії, біосумісні допоміжні речовини, а також активні фармацевтичні інгредієнти як синтетичного, так і природного походження. Особливу увагу приділяють створенню олівців із пролонгованою дією, контрольованим вивільненням діючих речовин та мінімальним системним впливом.

Таким чином, історія становлення та розвитку медичних олівців демонструє поступовий перехід від простих каутеризуючих засобів до високотехнологічної лікарської форми, орієнтованої на ефективність, безпеку та зручність застосування.

Це підкреслює перспективність медичних олівців як об'єкта подальших фармацевтичних досліджень і розробок у контексті сучасної місцевої терапії.

Розглянемо класифікацію медичних олівців, який існує на сьогодні.

Таблиця 1.2

Класифікація олівців

Класифікаційна ознака	Група медичних олівців	Характеристика
1	2	3
За фармакологічною дією	Антисептичні	Містять речовини з протимікробною активністю; застосовуються для знезараження уражених ділянок
	Протизапальні	Зменшують прояви запального процесу шляхом впливу на медіатори запалення
	Кровоспинні	Сприяють зупинці капілярних кровотеч
	Знеболювальні	Забезпечують місцеву анестезуючу дію
	Репаративні	Стимулюють процеси регенерації та загоєння тканин
	Припікальні	Чинять коагулюючу дію на патологічно змінені тканини

1	2	3
За сферою застосування	Дерматологічні	Призначені для нанесення на шкіру
	Стоматологічні	Використовуються для лікування слизової оболонки порожнини рота та тканин пародонту
	Отоларингологічні	Застосовуються на слизових оболонках ЛОР-органів
	Хірургічні	Використовуються для обробки ран та післяопераційних ділянок
За складом активних речовин	Монокомпонентні	Містять одну активну фармацевтичну інгредієнту
	Комбіновані	Поєднують декілька активних компонентів з різним механізмом дії
За походженням активних речовин	Синтетичні	Містять активні речовини синтетичного походження
	Рослинні	Містять екстракти або біологічно активні речовини рослинного походження
	Комбіновані	Поєднують синтетичні та рослинні активні компоненти
	Пролонгованої дії	Забезпечують тривале вивільнення активних речовин
За типом формують-ворювальної основи	Ліпофільні	Виготовляються на основі жиророзчинних компонентів
	Гідрофільні	Містять водорозчинні формують-ворювальні речовини
	Комбіновані	Поєднують ліпофільні та гідрофільні компоненти

Розробка та впровадження стоматологічних олівців для лікування захворювань пародонту є одним із найбільш перспективних напрямків у сучасній фармації та стоматології. Це обумовлено переходом від загальної терапії до адресної доставки ліків (Targeted Drug Delivery).

Актуальність цього напрямку базується на трьох основних чинниках:

1. Терапевтична перевага (локальна доставка)

На відміну від полоскань, де засоби змиваються слиною за лічені хвилини, олівець дозволяє:

Створювати «депо» препарату: Активні речовини (антисептики, антибіотики, регенеранти) фіксуються безпосередньо в ясеневій борозні або пародонтальній кишені.

Концентрована дія: можливість використовувати менші дози системних препаратів, досягаючи при цьому вищої концентрації у вогнищі запалення.

Мінімізація побічних ефектів: препарати діють локально, не викликаючи дисбактеріозу кишечника або системних алергічних реакцій.

2. Клінічна необхідність та зручність

Сучасний ритм життя вимагає від засобів лікування максимальної ергономічності:

Точність нанесення: форма олівця дозволяє пацієнту самостійно обробити навіть важкодоступні ділянки (наприклад, дистальні поверхні молярів).

Покращення комплаєнсу: пацієнти мають бажання використовувати зручний «маркер» або аплікатор, ніж проводять складні процедури з турундами чи іригаціями вдома.

Комбінований склад: розробка дозволяє поєднувати в одному олівці декілька компонентів: протизапальні, знеболювальні та кровоспинні.

3. Фармацевтична інноваційність

Актуальність підкріплюється використанням нових основ для олівців.

Гідрофільні полімери: дозволяють олівцю «танути» при температурі тіла, перетворюючись на в'язку плівку, що тримається на слизовій.

Біoadгезія: сучасні олівці розробляються так, щоб їхні компоненти буквально «прилипали» до вологої поверхні ясен, забезпечуючи пролонгований ефект до 6-12 годин.

Для кращого уявлення перевал, ми спробували порівняти олівці з іншими лікарськими формами (табл.1.3.).

Порівняння лікарських форм та олівців

Характеристика	Ополіскувачі / Гелі	Стоматологічні олівці
Час контакту з яснами	Низький (1–5 хв)	Високий (до декількох годин)
Точність дозування	Складно контролювати	Висока (аплікаторна)
Зручність поза домом	Низька	Висока (компактність)
Проникнення в кишені	Поверхневе	Глибоке (за рахунок форми кінчика)

Отримані дані відображають порівняльну характеристику ополіскувачів і гелів у зіставленні зі стоматологічними олівцями як засобами місцевої терапії захворювань пародонту. Аналіз представлених параметрів дозволяє оцінити ефективність, зручність застосування та терапевчні можливості кожної лікарської форми.

Ополіскувачі та гелі характеризуються відносно коротким часом контакту з тканинами ясен, який зазвичай становить від 1 до 5 хвилин. Це обмежує тривалість їх місцевої дії та потребує частого повторного застосування. Натомість стоматологічні олівці забезпечують значно довший контакт активної речовини з ураженою ділянкою - до кількох годин, що сприяє більш вираженому та пролонгованому терапевтичному ефекту.

З точки зору точності дозування, використання ополіскувачів і гелів ускладнює контроль кількості нанесеного препарату, особливо в умовах домашнього застосування. Стоматологічні олівці, завдяки аплікаторному механізму нанесення, дозволяють точно дозувати активну речовину та локалізувати її дію без надмірного впливу на прилеглі тканини.

Важливим практичним аспектом є зручність використання поза домом. Ополіскувачі та гелі потребують додаткових умов для застосування, що знижує їх мобільність. Стоматологічні олівці, навпаки, відзначаються компактністю та простотою використання, що робить їх зручними для застосування в будь-яких умовах.

Щодо здатності проникнення в пародонтальні кишені, ополіскувачі та гелі забезпечують переважно поверхневий вплив, оскільки не завжди досягають глибоких уражених ділянок. Стоматологічні олівці, завдяки спеціальній формі кінчика, забезпечують глибше проникнення активної речовини в пародонтальні кишені, що підвищує ефективність місцевої терапії.

Таким чином, порівняльний аналіз свідчить про суттєві переваги стоматологічних олівців як лікарської форми для локального лікування запальних захворювань пародонту, особливо з точки зору тривалості дії, точності дозування та зручності застосування.

Актуальність розробки олівців полягає у створенні автономного, високоефективного та доступного засобу, який заповнює прогалину між професійною кабінетною чисткою та домашнім доглядом. Це дозволяє ефективно боротися з гінгівітом та пародонтитом на ранніх стадіях, запобігаючи втраті зубів [24].

Також актуальним є ефект комбінованих стоматологічних медичних олівців. Фармакологічний ефект досягається за рахунок використання формоутворювальних основ із мукоадгезивними властивостями; повільного та контрольованого вивільнення активних речовин; стійкості лікарської форми до змивання слиною.

На жаль, специфічні медичні олівці (лікарські, аптечні) для лікування запальних захворювань пародонту не представлені у вигляді широкого асортименту готових аптечних препаратів на сучасному фармацевтичному ринку, і вони рідко продаються як універсальні готові засоби (це підтверджується обмеженою кількістю товарів «антисептичний олівець з йодом» у аптеках України).

Існують лише окремі приклади подібних медичних олівців, які не завжди використовуються саме в стоматології: Sonic Da 4901 Gl Pencil With Clip (загальний медичний олівець (не призначений спеціально для стоматологічного лікування, але може використовуватися для загальних призначень або нанесення засобу у певних випадках)).

Більш поширеними в аптеках є: *Антисептичний олівець з йодом* - класичний антисептик-олівець для зовнішнього нанесення на шкіру чи слизові (випускається як базовий антисептик).

1.4. Характеристика препаратів пролонгованої дії

Препарати пролонгованої дії (Local Drug Delivery, LDD) - це «золотий стандарт» сучасної терапії. Вони вводяться безпосередньо в пародонтальну кишеню і підтримують лікувальну концентрацію речовини протягом 7–10 днів, що значно ефективніше, ніж просте полоскання.

В табл. 1.4. наведено приклади препаратів.

Переваги пролонгованих форм:

1. Місцева дія: концентрація препарату в кишені у 10–100 разів вища, ніж при прийомі таблеток.
2. Відсутність системних побічних ефектів: препарати не впливають на шлунково-кишковий тракт і мікрофлору всього організму.

Комплаєнс: пацієнту не потрібно пам'ятати про прийом ліків - препарат працює самостійно після введення лікарем.

Таблиця 1.5

Приклади пролонгованих препаратів

Назва препарату	Діюча речовина	Форма випуску	Механізм дії
PerioChip	Хлоргексидин (2.5 мг)	Желатинова мембрана	Поступово розсмоктується, вивільняючи антисептик. Не потребує видалення.
Arestin	Міноциклін	Мікросфери	Порошок, що прилипає до стінок кишені; діє на бактерії протягом 14 днів.
Atridox	Доксициклін	Гель (In-situ)	Рідкий гель, який твердіє при контакті зі слиною, створюючи "депо" антибіотика.
Chlosite	Хлоргексидин 1.5%	Ксантановий гель	Завдяки в'язкості утримується в кишені до 2 тижнів, має бактерицидну дію.

В табл.1.5. наведено приклади сучасних пролонгованих лікарських препаратів, що застосовуються в пародонтології для місцевого лікування запальних захворювань тканин пародонту. Наведені препарати відрізняються за складом, лікарською формою та механізмом дії, однак об'єднані спільною метою — забезпечення тривалого терапевтичного ефекту без необхідності частого повторного введення.

Препарат *PerioChip* містить хлоргексидин у дозі 2,5 мг і випускається у формі желатинової мембрани, яка вводиться безпосередньо в пародонтальну кишеню. Завдяки поступовому розсмоктуванню мембрани забезпечується контрольоване вивільнення антисептичної речовини протягом тривалого часу. Важливою перевагою даної форми є відсутність потреби в механічному видаленні після завершення дії, що підвищує комфорт для пацієнта та знижує ризик травматизації тканин.

Arestin являє собою препарат на основі міноцикліну, представлений у вигляді мікросферного порошку. Після введення в пародонтальну кишеню препарат адгезує до її стінок, утворюючи локальне депо антибіотика. Міноциклін поступово вивільняється та чинить антибактеріальну дію протягом приблизно 14 днів, що сприяє ефективному пригніченню патогенної мікрофлори та зменшенню запального процесу.

Atridox містить доксициклін і випускається у формі гелю типу *in situ*. Його особливістю є рідкий стан під час введення, що забезпечує легкість застосування, та подальше твердіння при контакті зі слиною. У результаті в пародонтальній кишені формується своєрідне депо антибіотика, з якого діюча речовина поступово вивільняється, забезпечуючи тривалу протимікробну дію без системного впливу.

Chlosite - препарат на основі 1,5% хлоргексидину, представлений у формі ксантанового гелю. Завдяки високій в'язкості гель добре утримується в пародонтальній кишені до двох тижнів, забезпечуючи пролонгований контакт антисептика з ураженими тканинами. Препарат проявляє виражену бак-

терицидну дію та сприяє зниженню мікробного навантаження в зоні запалення.

Таким чином, дані табл. 1.5 демонструють різноманіття технологічних підходів до створення пролонгованих препаратів для місцевої терапії в пародонтології. Використання мембран, мікросфер та гелів дозволяє забезпечити контрольоване вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, підвищити ефективність лікування та покращити комплаєнтність пацієнтів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Встановлено, що запальні захворювання пародонту є поширеною та соціально значущою стоматологічною патологією з хронічним перебігом, що супроводжується запаленням, деструкцією тканин пародонту та ризиком втрати зубів. Провідну роль у їх розвитку відіграє мікробний зубний наліт у поєднанні з імунозапальними та трофічними порушеннями.

2. Літературні дані, свідчать, що основними клінічними формами запальних захворювань пародонту є гінгівіт і пародонтит, які характеризуються різним ступенем ураження тканин та потребують диференційованого підходу до лікування з урахуванням етіології, глибини ураження і тяжкості процесу.

3. Встановлено, що сучасні підходи до лікування і профілактики запальних захворювань пародонту базуються на комплексному патогенетичному підході, що поєднує механічну санацію, місцеву та системну фармакотерапію, профілактичні заходи та інноваційні методи лікування.

4. Важливою складовою терапії є місцеве лікування, однак традиційні лікарські форми (ополіскувачі, гелі) мають обмежений час контакту зі слизовою оболонкою, недостатню точність дозування та поверхневу дію.

5. Медичні олівці є перспективною лікарською формою для місцевої терапії запальних захворювань пародонту, оскільки забезпечують приці-

льне нанесення, високу точність дозування, тривалий контакт із тканинами та зручність застосування.

6. Обмежена наявність готових стоматологічних медичних олівців на сучасному фармацевтичному ринку зумовлює актуальність науково обґрунтованої розробки їх складу та технології з метою підвищення ефективності, безпеки та доступності місцевої стоматологічної терапії.

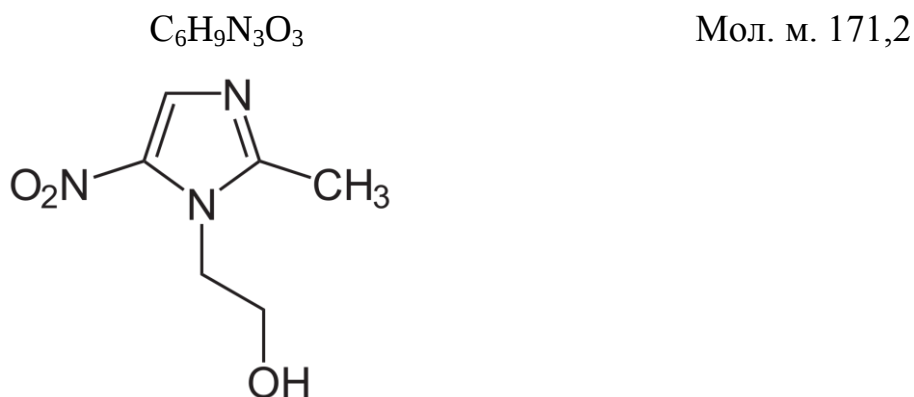
РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

При виконанні експериментальної роботи були використані наступні лікарські і допоміжні речовини, що відповідають нормативній документації :

Метронідазол (ДФУ - 1-е вид. -Доп. 2) (Metronidazolum), 2-(2-Метіл-5-нітро-1Н-імідазол-1-іл)етанол.



Метронідазол – це антибактеріальний та антипротозойний препарат, який використовується для лікування інфекцій, спричинених анаеробними бактеріями та найпростішими (лямблії, трихомонади, амеби). Він має широкий спектр дії, ефективний проти інфекцій, що викликані *Clostridium*, *Bacteroides*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* та інших. Метронідазол-2-метил-5-нітроімідазоліл-1-етанол. Від білого з жовтуватим-зеленуватим відтінком до світлуватим-жовтого із зеленуватим відтінком кольору кристалічний порошок із слабким запахом. Помірно розчинимо в спирті 95%, мало розчинимо у воді і хлороформі. Температура плавлення 160-165 °С. Має широкий спектр дії відносно простих, трихомонад, лямблій, а також високою активністю відносно облігатних анаеробів (споро- і неспороутворюючих).

Низькомолекулярний поліетилен (НМПЕ) зі щільністю від 0,86 до 0,90 г/см³, молекулярної маси 1500-5000 є в'язкою, воскоподібною, жирною і липкою на дотик масою, в товстому шарі сіруватого кольору, без смаку і запаху. НМПЕ не розчинний у воді, етанолі, добре розчинний в неполярних ор-

ганічних розчинниках, наприклад в гексані, гептані та ін. Температура плавлення 65,0-89,0 °С, міра кристалізації- 40-50% [13,14]. Низькомолекулярний поліетилен є сумішшю полімерних молекул різної довжини, для якої характерна надмолекулярна структура, що полягає, у свою чергу, з аморфних і кристалічних областей, що чергуються.

Парафін (ДФУ - 2-е вид.), це очищений нафтопродукт, що використовується в медицині та косметології для теплових процедур (парафінотерапії), які звожують шкіру, покращують кровообіг, зменшують біль у суглобах та м'язах, сприяють загоєнню, а також застосовуються при захворюваннях дихальних шляхів (синусит, бронхіт), завдяки його високій теплоємності та низькій теплопровідності, яка створює м'який тепловий ефект.

Вазелінове масло (ДФУ - 1-е вид. -Доп. 2), Парафін рідкий (*Paraffinum liquidum*). - очищена суміш рідких насичених вуглеводнів, отриманих з нафти, прозора, безбарвна, олійста рідина, без флуоресценції при денному світлі. Практично нерозчинна у воді, малорозчинна в етанолі, змішується з вуглеводнями.

Віск жовтий, бджолиний віск, Cera flava (ЄФ), Yellow beeswax (Б. і Яп. Ф), Yellow wax (USPNF); син.: Apifil, E 901, refined wax - Світло-жовта, тверда, однорідна маса, суміш жироподібних твердих сполук природного походження, що складається з 70–75% складних естерів вищих одноатомних жирних спиртів з нерозгалуженим ланцюгом (від C_{21} до C_{36}) та вуглеводних або вищих одноосновних жирних кислот із нерозгалуженим ланцюгом з однаковою кількістю вуглецевих атомів (від C_{16} до C_{36}).

Жовтий віск найчастіше асоціюється з **бджолиним воском**, натуральним продуктом з корисними властивостями (пом'якшувальні, протизапальні) для косметики (креми), медицини (загоєння), свічок та ароматерапії, що має насичений аромат, але також може бути спеціалізованим воском для депіляції або захисту авто. Він світло-жовтий, має приємний запах, і його використовують у багатьох сферах, від домашніх виробів до професійних засобів.

Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ-400) - це в'язка, безбарвна, гігроскопічна рідина, продукт полімеризації етиленоксиду, який широко використовується в медицині (основа для мазей, проносне), косметичі (зволожувач), агрохімії (регулятор росту) та як розчинник завдяки високій розчинності у воді та багатьох органічних розчинниках, а також нетоксичний та нешкідливий.

ПЕГ 400 сильно гідрофільний, розчинний у воді, ацетоні, спиртах, бензолі, гліцерині, гліколі та ароматичних вуглеводах.

Поліетиленгліколь-400 - це низькомолекулярний клас поліетиленгліколю. Унікальні властивості ПЕГ-400 обумовлюють його широке промислове, біотехнологічне та клінічне застосування. ПЕГ має високу розчинюючу здатність по відношенню до речовин як гідрофільного, так і гідрофобного характеру, що дозволяє використовувати його в якості ефективної основи при створенні лікарських засобів у вигляді мазей, пен і емульсій. Для отримання неіоногенних поверхнево-активних речовин (ПАР) шляхом ковалентного зв'язування з гідрофобними молекулами (наприклад, з касторовою олією).

Димексид (диметилсульфоксид ДМСО) - це місцевий протизапальний, знеболюючий та антисептичний препарат, який застосовується для лікування запалень суглобів, м'язів, травм, ран та набряків, покращуючи проникнення інших ліків крізь шкіру завдяки своїй унікальній здатності проникати в тканини, що робить його ефективним у складі компресів та розчинів.

Основні властивості протизапальна дія: зменшує запалення в тканинах; знеболювальна дія: швидко полегшує біль (анальгетичний ефект); антисептична дія: Знезаражує, допомагає при гнійних ранах; транспортна функція: посилює проникнення інших лікарських засобів крізь шкіру; розширює судини: покращує кровообіг, прискорює загоєння.

Пентол-10 (ТУ 19-16-350-80), - це суміш складних ефірів пентаеритри-ту та олеїнової кислоти. Це в'язка рідина або мазеподібна маса. Він допомагає змішати основну діючу речовину (наприклад, ментол) з твердою основою (парафіном), щоб олівець не розкришувався і мав однорідну структуру.

Спиртовий екстракт прополісу - прозора рідина від яскраво жовтого до червоно-коричневого кольору із запахом, властивим прополісу, Вміст екстрактних речовин з прополісу 4-6 г/100 мл, флавоноїдів і інших фенольних сполук в перерахунку на сухий прополіс не менше 25 міліграма%, зміст етилового спирту в екстракті прополісу - не менше 67%. Окислюваність перманганатом калію має бути не більше 22,0 сек., йодне число - не менше 35,0%. До складу спиртового екстракту прополісу входять ефірні олії, флавоноїдні і інші фенольні сполуки, провітамін «А», вітаміни групи «В», коричний спирт, амінокислоти, мікроелементи, ароматичні кислоти, природні антибіотики і багато інших сполук нативного прополісу.

2.2 Методи досліджень

Властивості реологій олівців вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра з коаксіальними циліндрами "Реотест-2"(Німеччина).

Ідентифікацію компонентів олівців здійснювали методом ТШХ з використанням пластин марки "Силуфол" і "Сорбфил".

2.2.1 Визначення фізичної сумісності рідких і плавких компонентів.

Змішуваність рідких і плавких компонентів визначали шляхом змішування їх в співвідношеннях 1:10; 1:1; 10:1 після попереднього розплавлення на водяній бані плавких компонентів, при температурі на 2-3 °С вище за температуру плавлення тугоплавкого компонента. Методика запропонована Аркушою А.О., 1982 р.. Отримані рідкі суміші візуально досліджують впродовж одного місяця і вважають сумісними, якщо вони повністю змішувалися (залишилися гомогенними в рідкому стані і не виділили рідкої фази після охолодження сплаву) або несумісними, якщо вони частково або повністю не змішувалися.

2.2.2 Визначення намазуваності основ.

Здатність матеріалу намазуватися визначають за методикою, запропонованою Jonescus S в 1974 році. Пробу основи масою 1 грам поміщали в центрі нижньої скляної пластини, згори обережно накладали верхню пластину, на яку поміщають вантаж масою 1 кг. Під впливом вантажу пляма основи рівномірно збільшувалася. Через деякий проміжок часу (15 хвилин) вимірюють діаметр плями (мм), що розпливлася, що дає характеристику намазуваності.

2.2.3 Визначення висихання медичних олівців і основи.

Виготовлені за технологічною схемою медичні олівці, що містять метронідазол, і основи медичних олівців, виливають в металеві форми. Потім одну частину приготованих олівців і основ поміщають в пластмасові пенали за типом твердих дезодорантів або губних помад, іншу частину не упаковують в пенали. Олівці зберігають при температурі $18-20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ і вологості 45 % впродовж 12 місяців. Зважування проводять щотижня впродовж перших 4 тижнів, далі на 2, 3, 6, 12 місяць після приготування зразка. Спад у вазі виражають у відсотках по відношенню до первинної ваги.

2.2.4 Визначення температури плавлення основи і медичних олівців

Визначення температури плавлення основи і медичних олівців проводять згідно з методикою, описаною в ДФУ -2-е вид. вип.1. Загальні методи аналізу.

2.2.5. Визначення середньої маси медичних олівців.

Визначення середньої маси олівців, що містять Метронідазол проводять за методикою, описаною в статті «Супозиторії» ДФУ -1-е вид. Загальні методи аналізу.

Висновки до розділу 2

1. Визначено і описано основні об'єкти дослідження .
2. Проведено підбір і обґрунтування методів проведення дослідження, з метою повного та раціонального аналізу діючих та допоміжних речовин.
3. Запропонована методика для кількісного визначення метронідазолу і флавоноїдних сполук в медичних олівцях,
4. Досліджено спосіб визначення змиваності стоматологічного олівця із слизової оболонки порожнини рота.

РОЗДІЛ 3.

РОЗРОБКА ДОСЛІДЖЕНЬ Н ТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУ- ВАННЯ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ, ЩО МІСТЯТЬ МЕТРОНІДАЗОЛ

3.1. Розробка складу і технології стоматологічних олівців, що містять метронідазол і екстракт прополісу

Нині в технології м'яких лікарських форм застосовується різні допоміжні речовини, не усі з яких можуть бути використані в якості основи для стоматологічних олівців зважаючи на невідповідність їх сучасним структурно-механічним і біофармацевтичним вимогам, що пред'являються до цієї лікарської форми.

Основоутворюючі речовини повинні надавати олівцю форми, певний опір натиску і однорідність, забезпечувати хорошу намазуваність. Правильний підбір допоміжних речовин дозволяє олівцю не гнутися, не кришитися, не псуватися під дією світла і вологи. Основа олівця повинна здійснювати оптимальний контакт з шкірою - забезпечувати вивільнення лікарських речовин, м'який мазок, що залишає рівну, суцільну плівку на слизовій оболонці.

В якості основоносія олівця був вибраний і склав значну частину основи низькомолекулярний поліетилен (НМПЕ) молекулярної маси 1500-5000 завдяки таким властивостям, як висока пластичність, хороша прилипаність до шкірних і слизових покривів, сполучуваність з різними допоміжними речовинами (особливо вуглеводневої природи). Але в той же час, внаслідок високої в'язкості НМПЕ необхідно поєднувати з іншими допоміжними речовинами, що покращують його технологічні властивості : намазуваність і сумісність з лікарськими речовинами.

В якості ущільнюючих добавок досліджували матеріали, широко використовуються в технології ліків : парафін, віск жовтий, ПЕГ 4000.

Експериментально встановлено, що введення воску жовтогов основу у кількості 10% значно змінює в'язкопружні властивості НМПЕ, подальше збільшення кількості ущільнювача не доцільно, так як збільшення вмісту не суттєво впливає на в'язкість сплаву.

Для одержання рівномірного мазка необхідно введення до складу олівця пластифікуючої добавки і допоміжних речовин, що збільшують біодоступність лікарської форми. Для поліпшення пружно-пластичних властивостей основи олівця нами були вивчені: вазелінове масло, ПЕГ-400, димексид, які сумісні з основою. Димексид вводили до складу олівця як пластифікатор за рахунок його рідкої консистенції і здатності проникати через біологічні мембрани. Введення ПАР до складу основи, обумовлено комплексом технологічних властивостей емульгаторів: збільшення спорідненості рідких, твердих і в'язких компонентів основи і лікарських речовин; рівномірний розподіл лікарських речовин в основі, тим самим забезпечується рівномірність дозування і постійний терапевтичний ефект; поліпшення вивільнення діючої речовини з лікарської форми; підвищення біодоступності лікарських препаратів шляхом збільшення швидкості і повноти всмоктування.

Для обґрунтування оптимального складу стоматологічного олівця і оцінки впливу комплексу фармацевтичних чинників на намазуваність і антимікробну активність лікарської форми, застосовували метод математичного планування по частково-ортогональному греко-латинському кубу другого порядку. Чинники, використовувані в експерименті, приведені в таблиці 3.1.

Олівці готували за наступною технологією: у випарній чашці сплавляли компоненти основи в такій послідовності: спочатку розплавляли тугоплавкі речовини, тобто ущільнювачі, потім до них додавали пластифікатори, і в останню чергу ПАР. Отриману масу перемішували і сплавляли з НМПЕ. Зміст пластифікаторів в композиціях варіювало від 5 до 15%, зміст ПАР - від 0 до 20%. У усі композиції після розплавлення основи вводили 10% заздалегідь подрібненого (не більше 50 мкм) метронідазола. Масу перемішували до однорідності і в неї додавали 5% екстракту прополісу. Суміш в напівохоло-

дженому виді розливали в металеві форми об'ємом 3 г. Заповнені форми охолоджували в холодильній камері впродовж 20-30 хвилин. Олівці упаковували в пластмасові пенали за типом твердих дезодорантов. Якість отриманих 27 композицій олівців оцінювали по наступних параметрах оптимізації : намазуваність, антимікробна активність, зовнішньому вигляду, а також адгезії до металевих форм.

Таблиця 3.1

Чинники і їх рівні, що вивчаються в експерименті

Чинники	Рівні чинників
А- вид ущільнювача	А ₁ - парафін А ₂ - віск жовтий А ₃ - поліетиленгліколь 4000 (ПЕГ-4000)
В- вид пластифікатора	В ₁ -вазелінове масло В ₂ - поліетиленгліколь 400 (ПЕГ 400) В ₃ - димексид
С- вміст пластифікатора, %	С ₁ -5 С ₂ -10 С ₃ -15
Д - вид ПАР	Д ₁ - емульгатор № 1 Д ₂ -емульгатор Т-2 Д ₃ -твін-80 Д ₄ - пентод Д ₅ - емульсійний віск Д ₆ - вищі жирні спирти Д ₇ - стеарин косметичний Д ₈ - сорбітанолеат
Е-вміст ПАР, %	Е ₁ - 0; Е ₂ - 2; Е ₃ - 3; Е ₄ - 5; Е ₅ - 8; Е ₆ - 10; Е ₇ - 12; Е ₈ - 15; Е ₉ -20

На підставі проведеного експерименту, при оцінці впливу допоміжних речовин на формотворні властивості олівця, були складені ряди переваги за визначенням антимікробної активності і намазуваності досліджуваних композицій олівців, і встановлено, що першим у ряді переваги серед ущільнювачів знаходиться віск жовтий, серед пластифікаторів - вазелінове масло, серед ПАР - пентол в концентраціях 10% у поєднанні з 55% НМПЕ. Отримані олівці є циліндричними формами із загостреним кінцем, що мають гладку однорідну поверхню.

3.2. Вивчення структурно-механічних властивостей медичних олівців

Експериментально встановлено, що вид ущільнювача в основі робить великий вплив на структурно-механічні властивості.

Нами вивчені структурно-механічні властивості складів медичних олівців, що розробляються, вплив допоміжних речовин і метронідазолу, на такі параметри як в'язкість, межу плинності і граничну напругу зрушення дисперсних систем. Дослідження проводили на ротаційному віскозиметрі «Реотест - 2», рис.3.1 та таблиця 3.2.

У дослідженнях за визначенням структурно-механічних властивостей медичних олівців, зміст метронідазодом (10%), воском жовтим (10%) і НМПЕ (50-55%) були постійними величинами, вазелінове масло, димексид, сорбітанолеат, пентол, твін-80 були змінними величинами.

В результаті проведеного експерименту можна судити про те, що істотний вплив на пружно-пластичні властивості композицій, що вивчаються, чинять допоміжні речовини, введені до 10%.

Склади медичних олівців

№	Інгредієнти	Склад олівця, %									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Віск жовтий	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
2	Вазелінове масло	10	10	10	10	10	10	10	10		
3	Сорбітанолеат	15	15								
4	Пептол			10	10	10	10			10	10
5	Твін-80							15	15		
6	Димексид									15	15
7	НМПЕ	50	60	50	60	50	60	50	60	50	60
8	Метронідазол	10		10		10		10		10	

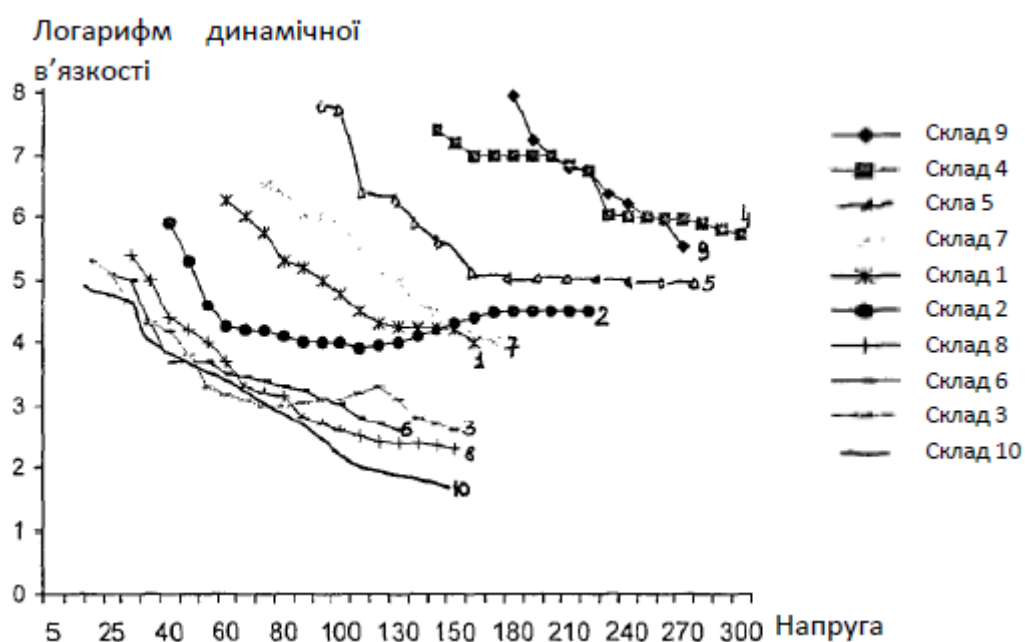


Рис. 3.1. Залежність логарифма динамічної в'язкості від навантаження (при збільшенні навантаження)

Як видно з рисунка 3.1 при збільшенні навантаження вираженими пружними властивостями володіє склад № 9. Що входять до його складу пентол

і димексид не чинять істотного впливу на збільшення пластичності. Такі олівці мають крихкість, незадовільну намазуваність. При введенні до складу олівця вазелінового масла у поєднанні з твіном-80, пентолом або сорбітанолеатом, пружно-пластичні властивості значно покращуються.

Введення до складу олівця вазелінового масла з твіном-80, призводить до значного збільшення в'язкості, і, особливо це видно при зменшенні навантаження. Так, у складу № 8 при знятті напруги зрушення, в'язкість різко падає, і склад практично наближається до ньютонівських рідин. Такий олівець має м'яку консистенцію, високу намазуваність, погану формованість.

Задовільні властивості мають склади №3 і № 6, що містить віск жовтий, вазелінове масло, пентол, метронідазол, НМПЕ. Причому, введення метронідазолу в деякій мірі зменшує швидкість зростання напруги зрушення при збереженні значної здатності до тиксотропії. Результати досліджень свідчать про те, що матеріали основи і лікувального олівця є маломіцними структурами, що володіють тиксотропністю, що обумовлює їх оптимальну консистенцію і хорошу намазуючу здатність, а також технологічність.

Введення метронідазолу та екстракту прополісу призводить до підвищення в'язкості досліджуваних зразків, що забезпечує олівцю оптимальну форму, намазуваність. Вищезазначене свідчить про те, що метронідазол та екстракт прополісу чинять стабілізуючу дію на матеріал основи і процеси структуроутворення в системі, протікають активніше, ніж в матеріалі основи.

Створення лікарської форми з антибактеріальним препаратом має на увазі забезпечення високої антимікробної активності лікарської речовини. Дослідження антибактеріальної дії лікарської форми дозволяє досить точно прогнозувати терапевтичний ефект ліків при лікуванні захворювань, викликаних патогенними мікроорганізмами.

Для визначення оптимальної кількості метронідазолу в стоматологічному олівці вивчали серію олівців з різним вмістом лікарської речовини : 0, 3, 5, 10, 15 % від загальної маси олівця. Результати досліджень антимікробної дії стоматологічних олівців залежно від концентрації метронідазолу предста-

влені на рис. 3.2. Як видно з рисунка, доцільно для досягнення терапевтичного ефекту, використання метронідазол в стоматологічних олівцях у кількості 10%, оскільки при зменшенні вмісту лікарської речовини до 5% антимікробна активність різко падає, а при збільшенні концентрації до 15% підвищується незначно.

3.3 Вивчення антимікробної активності стоматологічних олівців

Підбір оптимальної концентрації екстракту прополісу в стоматологічному олівці проводили на підставі дослідження антимікробної активності олівців з різним вмістом екстракту прополісу (0, 2, 5, 10, 15, 20 % по відношенню до маси олівця). Олівці, що містять 5, 8, 10, 15 і 20% екстракту прополісу викликають загибель мікроорганізмів в діаметрі 22 мм, незалежно від перерахованих концентрацій екстракту прополісу, проте збільшення вмісту екстракту прополісу вище 8% призводить до втрати однорідності і розшарування олівця. А з двох концентрацій 5 і 8%, що проявляють однакову антимікробну дію з економічних витрат, що залишилися, для зниження собівартості олівця оптимальною концентрацією екстракту прополісу в олівці є 5%.



Рисунок 3.2. Залежність антимікробної активності стоматологічного олівця від концентрації метронідазолу

Проведено порівняльне вивчення біодоступності розроблених стоматологічних олівців з використовуваними в стоматології для лікування запальних захворювань пародонту лікарськими формами метронідазолу. Результати досліджень представлені в таблиці 3.3. В результаті проведених експериментів встановлено, що стоматологічний олівець проявляє більший антимікробний ефект відносно групи анаеробних бактерій, що відіграють важливу роль у виникненні запальних захворювань пародонту, в порівнянні з гелем для ясен «Метрогіл-Дента».

Таблиця 3.3.

Антимікробна активність лікарських форм з метронідазолом

№	Лікарська форма	Діаметр зон затримки росту анаеробних мікроорганізмів, мм
1	Стоматологічний олівець	29,6594 $\pm$ 0,5524
2	Мазь на вазелін-ланоліновій основі	8,6188 $\pm$ 0,3485
3	Мазь на сплаві ПЕО	14,1837 $\pm$ 0,6286
4	Гель "Метрогіл-дента"	27,3123 $\pm$ 1,0617

Вивчена змиваність стоматологічного олівця з ротової порожнини, після використання стоматологічного олівця за розробленою нами методикою.

Як видно з таблиці, час повного змивання олівця складу №1 (вибраного нами на основу методів математичного планування) складає 12 годин.

Оцінку вивільнення метронідазолу із стоматологічного олівця проводили в приладі «кошик, що обертався», методом діалізу через напівпроникну мембрану.

Вивільнення метронідазола із стоматологічного олівця відбувається впродовж 12 годин, причому вже до кінця першої години складає 17,9%, досягаючи до 3 години 35,2%, до 6 години 52,1%, до 9 години - 62,3%, а до 12-69,2%.

Змиваність стоматологічного олівця *in vivo*

Склад олівця	Вміст компонентів, %				
	1	2	3	4	5
Віск жовтий	10	5	15	7	3
Вазелінове масло	10	5	15	10	10
Пентол	10	10	10	10	10
Метронідазол	10	10	10	10	10
Екстракт прополісу	5	5	5	5	5
Низькомолекулярний поліетилен	55	65	45	58	62
Час повного змивання олівця, години	12	8	2	9	5

При дослідженні гелю «Метрогіл-Дента» встановлено, що до 1 години виділяється 20,1%), а до 6-93,48 %, подальшого вивільнення метронідазолу не встановлено.

Вивільнення метронідазолу з мазей на вазеліновій і на ланолін-вазелиновій основі відбувається у край повільно і складає до 6 години - 2,74% і 6,85 % відповідно.

Експериментально доведено, що розроблений склад стоматологічного олівця має пролонговану дію. Речовини, що входять до складу основи олівця, регулюють вивільнення метронідазолу за рахунок наявності оптимальної кількості ущільнювача, пластифікатора, ПАР і низькомолекулярного поліетилену, який складає більше половини основи. Можна припустити, що таке явище відбувається за рахунок розгалуженої структури низькомолекулярного поліетилену і вмісту в ній кристалічної фази (до 50%). Низькомолекулярний поліетилен утворює комірчасту структуру, в якій знаходяться метронідазол і екстракт прополісу. Наявність парафіну і вазелінового масла надають пружно-пластичні властивості низькомолекулярного поліетилену, і одночасно

зміцнюючи «каркас» олівця, уповільнюють вивільнення лікарських речовин. Пентол проявляє солюбілізуючі властивості на лікарські препарати і збільшує спорідненість основи із зволоженою слизовою оболонкою. За рахунок наявності ПАР в основі олівця, і зокрема пентолу можливе нанесення рівномірного мазка.

Вивчення фармацевтичної доступності екстракту прополісу з олівців проводили методом діалізу через напівпроникну мембрану. Вивільнення флавоноїдів відбувається поступово, починаючи з 5% за першу годину, досягаючи 15% до 6 години, до 10 години - 25%, досягаючи 47% до 12 години, що підтверджує попередні дослідження про пролонговану дію розробленого складу стоматологічного олівця.

3.4. Технологічна схема виробництва медичних олівців

В результаті обробки експериментальних даних, встановлений оптимальний склад стоматологічного, а також технологічна схема виробництва представлену на рисунку 3.3.

Склад стоматологічних олівців, %

Метронідазол	10%
Екстракт прополісу	5%
Віск жовтий	10 %
Вазелінове масло	10%
Пентол 10	10%
НМПЕ	до 100%

Оцінка якості отриманих медичних олівців, проводилася після приготування, і потім кожні 3 місяці впродовж терміну зберігання по наступних параметрах: намазуваність, висихання, кількісний вміст метронідазолу, кількісний вміст флавоноїдів, антимікробна активність.

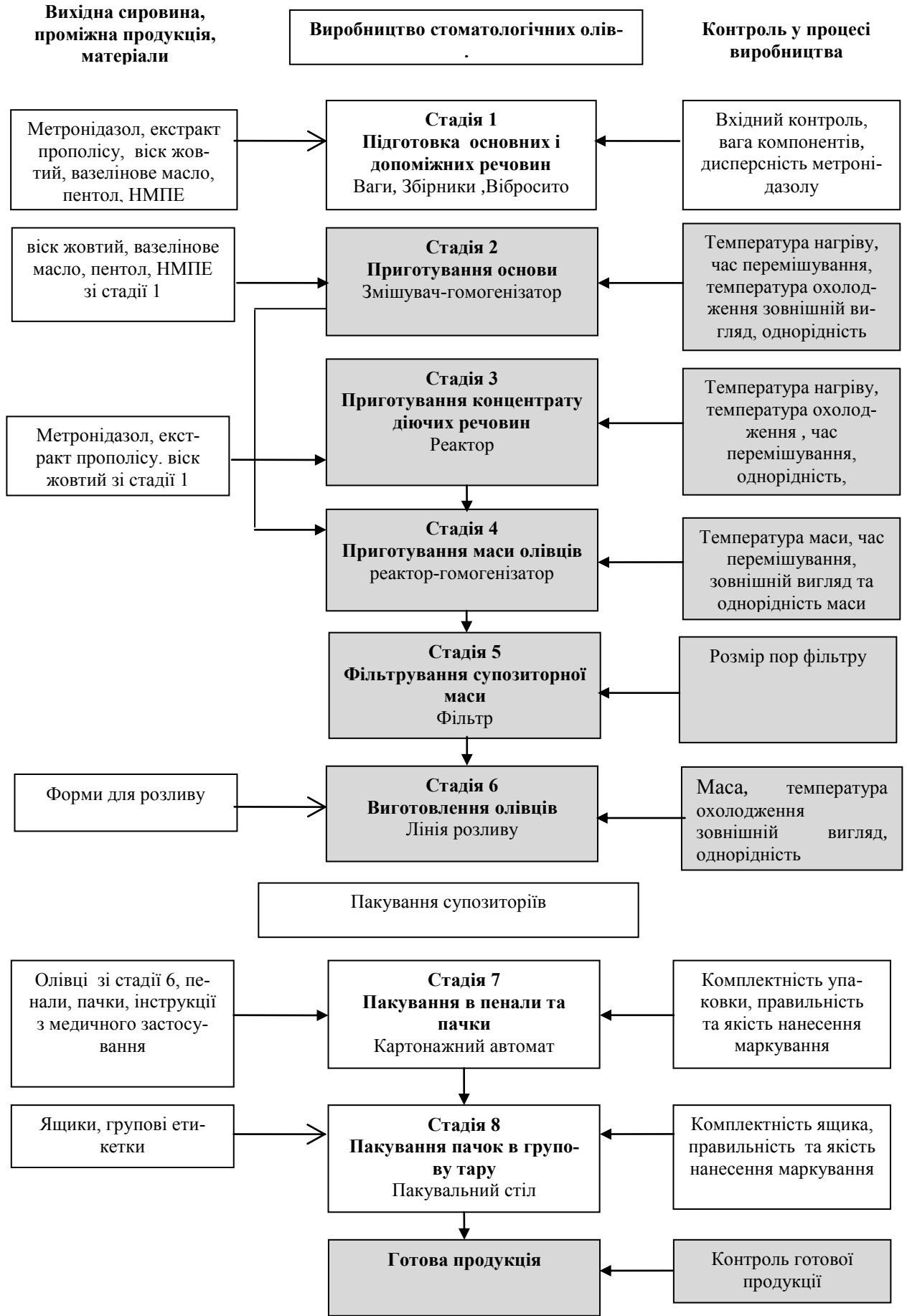


Рисунок 3.3 Технологічна схема виробництва стоматологічних олівців

Метод визначення кількісного вмісту метронідазолу заснований на попередньому розчиненні навішування олівця в гексані, з наступним титруванням хлорною кислотою в середовищі неводних розчинників. Флавоноїдні і фенольні сполуки визначалися шляхом екстракції 95% етанолом з петролійним ефіром, в якому розчинялося навішування олівця, подальшим фотоелектроколориметричним визначенням при довжині хвилі 400 нм, світлофільтр №3 з товщиною світлопоглинаючого 10 мм, % помилки складає 1,17%.

Експериментально встановлений термін зберігання медичних олівців, що містять метронідазол та екстракт прополісу складає 2 року.

Висновки до розділу 3

1. На основі комплексних досліджень обґрунтовано склад і технологія стоматологічних олівців, що містять в якості основи низькомолекулярний поліетилен (НМПЕ), у поєднанні з воском жовтим, вазеліновим маслом і пентолом, що забезпечують високу біодоступність, рівномірність розподілу діючих компонентів на слизовій оболонці порожнини рота.
2. Вивчено структурно-механічні властивості стоматологічних олівців, в результаті яких виявлено, що матеріали основи та олівців являються маломіцними структурами що володіють тиксотропністю, що обумовлює їх оптимальну консистенцію, хорошу намазуваність.
3. Вивчені реологічні і антимікробні властивості розроблених олівців у відношенні до основних збудників пародонти ту.
4. Досліджена стабільність олівців в залежності від виду пакування та умов зберігання. Оптимальним пакуванням вибрано пластмасові пенали.

ВИСНОВКИ:

1. Проведено аналіз літературних джерел стосовно клінічних проявів, етіопатогенезу та сучасних підходів до лікування захворювань порожнини рота;
2. Проведено вибір сучасних допоміжних речовин, що забезпечують створення лікарської форми у вигляді стоматологічних олівців, що містять метронідазол і екстракт прополісу;
3. Вивчено вплив допоміжних речовин на фізико-хімічні, антимікробні, біофармацевтичні властивості олівців з метронідазолом і його поєднання з екстрактом прополісу;
4. Обґрунтовано оптимальний склад і технологію стоматологічних олівців з метронідазолом і екстрактом прополісу;
5. Вивчено структурно-механічні та фізико-хімічні властивості формотворних композицій і лікувальних олівців для обґрунтування технології виробництва, а також визначення впливу їх на фармацевтичну і біологічну доступність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Борисенко А. В., Антоненко М. Ю., Линовицька Л. В. Стоматологічні захворювання: терапевтична стоматологія : підручник. Київ : Медицина, 2017. 664 с.
2. Ефективність лікування захворювань пародонта в осіб середнього віку / І. Горбань та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2024. № 1(24). С. 51–55.
3. Деякі аспекти етіології захворювань пародонта (огляд літератури) / Н. М. Савельєва та ін. *Український стоматологічний альманах*. 2018. № 2. С. 54–59.
4. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
5. Дубель Н. І., Грицик Л. М., Грицик А. Р. Обґрунтування композиції фітозбору для лікування запальних захворювань пародонту. *Вісник фармації*. 2024. № 1(107). С. 43.
6. Єлінська А. М., Костенко В.О. Вплив водорозчинної форми кверцетину на дезінтеграцію органічного матриксу пародонта щурів за умов системного введення ліпополісахариду *salmonella typhi*. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2019. № 19(1). С. 56–60.
7. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 15.10.2025).
8. Ніколайчук Н. О., Кухтенко Г. П., Кухтенко О. С. Оцінка реологічних властивостей мазі з витягами чистотілу великого (*chelidonium majus*) та нагідок лікарських (*calendula officinalis*) на природній основі. *Health Education*. 2025. № 1. Р. 88–94. DOI: [10.32782/health-2025.1.13](https://doi.org/10.32782/health-2025.1.13).

9. Оптимізація протоколів лікування хворих на генералізований пародонтит при кардіоваскулярній патології / О. В. Копчак та ін. *Oral and general health*. 2021. № 2(2). Р. 8–15. DOI: [10.22141/ogh.2.2.2021.237652](https://doi.org/10.22141/ogh.2.2.2021.237652).
10. Ремезюк І., Авдєєв О. Вибір лікувальних засобів для місцевого застосування у комплексному лікуванні захворювань пародонта: (огляд літератури). *Clinical dentistry*. 2022. № 11. Р. 31–35.
11. Савичук О., Зайцева Є., Шаповалова Г. Індивідуальна профілактика основних стоматологічних захворювань у дітей. *Grail of Science*. 2022. № 20. Р. 188–192.
12. Скибчик О. В. Етіологічні й патогенетичні аспекти взаємозв'язку генералізованого пародонтиту та ішемічної хвороби серця (огляд літератури та власні дані). *Практикуючий лікар*. 2022. № 11(1). С. 65–69.
13. Слобода М. Т., Мінько Л. Ю. Системні захворювання як фактор ризику прогресування захворювань пародонта: (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2022. № 3. С. 23–30.
14. Фесенко В. І., Швець С. В. Клініко-імунологічний статус хворих на генералізований пародонтит на тлі вірусного гепатиту. *Український стоматологічний альманах*. 2016. № 4. С. 28–31.
15. Холодняк О. В. Поширеність та структура захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. 9, № 3(53). С. 159–162.
16. Шульга Л. І., Лукієнко О. В. Питання стандартизації лікарських засобів у формі медичних олівців. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. Харків : Оригінал, 2020. С. 202.
17. Лікарські засоби у формі медичних олівців: характеристика, перспективи створення / Л. І. Шульга та ін. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2016. С. 707–710.

18. Comparison of nonsurgical periodontal therapy with oral hygiene instruction alone for chronic periodontitis / M. Asad et al. *J. Oral. Sciences*. 2017. Vol. 59(1). P. 111–120. DOI: 10.2334/josnugd.16-0298.
19. Bandrivska N., Lysokon Y. Epidemiology and etiopathogenetic factors of the development of aggressive forms of periodontitis. *Ukrainian journal of medicine, biology and sports*. 2023. Vol. 8(1). P. 8–13. DOI: [10.26693/jmbs08.01.008](https://doi.org/10.26693/jmbs08.01.008).
20. Causal Association between Periodontal Diseases and Cardiovascular Diseases / M. Zhou et al. *Genes (Basel)*. 2021. Vol. 13(1). P. 13.
21. Ільчишин М. П., Фурдичко А. І., Бариляк А. Я. Поширеність захворювань пародонту серед тютюнозалежних осіб. *Новини стоматології*. 2018. № 4(97). С. 86–88.
22. Кузенко Є. В., Романюк А. М. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез : монографія. Суми : Сумський держ. ун-т, 2016. 137 с.
23. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.
24. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini> (дата звернення: 15.11.2025).
25. Державна Фармакопея України. Доповнення 4 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
26. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев, В. Д. Рибачук. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
27. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.0:2016. Київ : МОЗ України, 2016. 335 с.

28. Державна Фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
29. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
30. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 3. 732 с.
31. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.