

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА РАЦІОНАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІНГІВІТУ»

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

Керівник: асистент закладу вищої освіти кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, к. фарм. н.,
Тетяна ПОНОМАРЕНКО

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

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 41 сторінку, 5 таблиць, 5 рисунків, список використаних джерел 31.

Робота присвячена розробці оптимального складу та раціональної технології лікарських плівок для лікування гінгівіту. Обґрунтовано вибір допоміжних речовин та метод отримання плівок – метод поливу. Розроблено раціональну технологію одержання розробленого препарату в умовах виробництва. Доведено, що розроблені плівки відповідають вимогам ДФУ за основними показниками якості.

Ключові слова: гінгівіт, лікарські плівки, активний фармацевтичний інгредієнт, допоміжні речовини, склад, технологія, контроль якості.

ANNOTATION

The qualification work contains 41 pages, 5 tables, 5 figures, list of used sources 31.

The work is devoted to the development of the optimal composition and rational technology of medicinal films for the treatment of gingivitis. The choice of excipients and the method of obtaining films - the irrigation method - are justified. A rational technology for obtaining the developed drug in production conditions is developed. It is proved that the developed films meet the requirements of the State Federal University for the main quality indicators.

Key words: gingivitis, medicinal films, active pharmaceutical ingredient, excipients, composition, technology, quality control.

ЗМІСТ

Вступ.....	5
Розділ 1 Огляд літератури.....	7
1.1. Етіопатогенез гінгівіту та його лікування.....	7
1.2. Сучасний стан технології стоматологічних лікарських плівок та характеристика допоміжних речовин при їх виробництві	15
Висновки до розділу 1	20
Розділ 2 Об'єкти та методи дослідження.....	21
2.1. Об'єкти дослідження.....	21
2.2. Методи дослідження	24
Висновки до розділу 2.....	26
Розділ 3 Експериментальна частина	
Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці оптимального складу та раціональної технології лікарських плівок для лікування гінгівіту.....	27
3.1. Теоретичне обґрунтування вибору лікарської форми для лікування запальних захворювань порожнини рота на підставі аналізу фармацевтичного ринка України	27
3.2. Вибір допоміжних речовин для отримання плівок	29
3.3. Розробка технології отримання стоматологічних плівок методом поливу	34
3.4. Дослідження показників якості плівок для лікування гінгівіту.....	37
Висновки до розділу 3.....	40
Висновки.....	41
Список використаних джерел.....	42
Додатки	45

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ– активний фармацевтичний інгредієнт;

БАР– біологічно активна речовина;

БЛП– біорозчинна лікарська плівка;

ВГ – виразковий гінгівіт;

ДФУ – Державна фармакопея України;

КГ– катаральний гінгівіт;

МТС – матрична терапевтична система;

МЦ – метилцеллюлоза;

СОПР– слизова оболонка порожнини рота;

СТ– стоматологічні плівки;

ПВП – полівінілпіролідон;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт;

NaКМЦ- карбоксиметилцелюлоза.

ВСТУП

Актуальність теми.

В останні десятиліття за даними численних досліджень стоматологічних асоціацій однією з найпоширеніших і найскладніших патологій щелепно-лицьової області є захворювання пародонту. При цьому слід зазначити, що саме через хвороби пародонту виробляється 80% видалень зубів. У структурі зазначених захворювань переважають запальні патології, такі як стоматит, гінгівіт та пародонтит. Вивчення епідеміології запальних захворювань слизової оболонки ротової порожнини свідчить про широке поширення даної патології у пацієнтів. До причин виникнення цих захворювань можна віднести інфекції ротової порожнини, у тому числі і грибкові, наслідки алергічних реакцій, захворювання ШКТ, інфекційні та системні захворювання людини [3,4,18].

Тому, важливою проблемою є пошук оптимальних засобів для лікування запальних захворювань слизової оболонки ротової порожнини. Традиційно для лікування зазначеної патології застосовуються мазі, креми, гелі, спеціальні зубні пасти, таблетки для розсмоктування, розчини для полоскання та інших. поруч із перевагами мають недоліки [5,10,16]. Зокрема, вони недостатньо забезпечують точність дозування лікарського засобу та нерівномірність контакту лікарської форми з ураженими тканинами. Тому, перспективним напрямком є розробка складу та технології лікарських плівок для лікування гінгівіту [14,17].

Мета та завдання дослідження. Метою нашої роботи є розробка складу та технології плівок для лікування гінгівіту.

Для реалізації поставленої мети треба було вирішити такі основні завдання:

➤ провести аналіз наукової літератури у розрізі новітніх уявлень створення стоматологічних плівок, а також вивчити основні підходи раціональної фармакотерапії гінгівіту;

➤ теоретично та експериментально обґрунтувати оптимальний склад та розробити раціональну технологію лікарської форми стоматологічного призначення у вигляді плівок з моксифлоксацину гідрохлоридом;

➤ вивчити фармако-технологічні властивості розроблених лікарських плівок на лікування гінгівіту;

➤ розробити оптимальну технологію виробництва лікарського засобу.

Об'єкт дослідження. Плівки стоматологічні, речовина, що діє: моксифлоксацину гідрохлорид; допоміжні речовини: NaКМЦ, МЦ, ПВП, альгінат натрію, макрогол-400 і пропіленгліколь.

Предмет дослідження. Розробка та наукове обґрунтування складу та технології стоматологічних плівок для лікування гінгівіту. Визначення оптимальної концентрації діючих та допоміжних речовин, дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей розробленого складу.

Методи дослідження.

Розробка складу та технології плівок базувалися на використанні різних сучасних фізико-хімічних (визначення величини рН водних розчинів плівок), біофармацевтичних (визначення осмотичної активності), математичних (статистична обробка результатів) досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати показники якості дослідних зразків та обрати найбільш оптимальний склад та раціональну технологію [6,7,9].

Апробація результатів дослідження та публікації. На V Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» в збірнику конференції були опубліковані тези на тему «Розробка складу та технології стоматологічних лікарських плівок для лікування гінгівіту, де доведена актуальність створення стоматологічних плівок [22].

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 41 сторінці машинописного тексту, складається із вступу, огляду літератури, 2 розділів експериментальної частини, висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Бібліографія містить 31 джерело літератури. Робота ілюстрована 5 таблицями та 5 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Етіопатогенез гінгівіту та його лікування

Захворювання пародонту є однією із найважливіших причин втрати зубів. За даними ВООЗ понад 80% населення нашої планети схильне до захворювань тканин пародонту, що призводять до втрати зубів, появи вогнищ хронічної інфекції, зниження реактивності організму, мікробної сенсibiliзації, розвитку алергічних станів та інших системних розладів. Дослідження, проведені у США показали, що гінгівіт зустрічається у 50-90% дорослого населення. Дослідження в ЄС в 2023 році показали, що серед дорослих 52,7% страждають пародонтитом середньої тяжкості та 20,5% важкими формами [3].

Результати досліджень науковців показали, що найчастіше хвороби пародонту зустрічаються у сільського населення 88,6% - 94,1%. Лікування захворювань пародонту займає одне з провідних місць у роботі лікарів-стоматологів, оскільки хвороби пародонту доставляють людині фізичні незручності, будучи основною причиною ранньої втрати зубів, виникнення зубощелепних деформацій, зниження функціональних можливостей зубощелепної системи, формування соматичної патології як наслідку цих інфекцій [4].

Гінгівіт - самостійне запалення ясен без порушення цілісності зубодесневого з'єднання. Гінгівіт класифікують таким чином:

- *формою*: катаральний, гіпертрофічний, виразковий;
- *за тяжкістю процесу*: легкий, середній, тяжкий;
- *за течією*: гострий, хронічний, загострений, ремісія;
- *за поширеністю процесу*: локалізований, генералізований [12].

Гінгівіт - найчастіше запальне захворювання пародонту. Як самостійне захворювання виявляють переважно у дітей, підлітків та осіб віком до 30 років. Хронічний гінгівіт найчастіше діагностують у дорослих. З причин загального характеру слід зазначити зміну загальної опірності організму внаслідок порушення функції ендокринної, серцево-судинної, кровоносної систем;

ураження різних тканин та порушення функцій травного тракту; гіповітамінози, алергічні, інфекційні захворювання, токсикоз вагітних та ін.[12].

Ці порушення підтримуються і посилюються несприятливими місцевими чинниками: погана гігієна ротової порожнини і накопичення мікрофлори в ньому; утворення зубної бляшки, зубного каменю та ін. Клейкий зубний наліт, що складається переважно з бактерій, накопичується вздовж краю ясен і в місцях, малодоступних для чищення. Після 72 год можливе ущільнення нальоту, що зберігся, з утворенням зубного каменю, який неможливо видалити звичайною зубною щіткою. Іноді безпосередньою причиною гінгівіту можуть бути місцеві травматичні фактори [3,12].

При *катаральному гінгівіті* (КГ) пацієнти пред'являють скарги на неприємні відчуття або біль у яснах, свербіж, неприємний запах з рота, спотворення смаку, кровоточивість ясен під час їди або чищення зубів, можливе забарвлення ротової рідини в рожевий колір. Біль посилюється при їжі, розмові, під час їди внаслідок впливу різних дратівливих факторів - механічних та/або хімічних. Кровоточивість з'являється від таких механічних подразників, як прийом жорсткої їжі, чищення зубів та ін. Загальний стан хворих порушується мало, проте періоди загострення можуть супроводжуватись нездужанням, субфебрильною температурою тіла [4].



Рис.1.1 Катаральний гінгівіт

Виразковий гінгівіт (ВГ) – запальний процес ясен з переважанням альтеративного компонента, порушенням цілісності та некрозом тканин. Він розвивається при зниженні реактивності організму як гіперергічна реакція на сенсibiliзацію тканин симбіозом веретеноподібної палички та спірохети (боррелії) Венсана - умовно-патогенних анаеробних збудників (представники постійної мікрофлори порожнини рота), кількість яких різко збільшується при несанованій порожнині рота і недостатньо. Розвитку виразкового гінгівіту іноді передують перенесені інфекційні захворювання (грип та ін), переохолодження, стресова ситуація та ін. Він часто виникає на тлі важких загальних захворювань - лейкозів, агранулоцитозу, авітамінозу, злоякісних пухлин, отруєнь солями важких металів та ін. вагітних. Крім того, гінгівіт, особливо у підлітків, може бути ранньою ознакою прихованого цукрового діабету. Без лікування гінгівіт часто переходить у пародонтит [15].



Рис.1.2 Виразковий гінгівіт

Вивчення стоматологічної практики показало, що терапія гінгівіту і пародонтиту, що традиційно використовується, включає застосування безлічі необґрунтованих, застарілих, неефективних і неперевірених антибактеріальних, протизапальних, десенсибілізуючих засобів, біостимуляторів і вітамінних

препаратів. Нераціональне застосування антибіотиків та інших лікарських засобів часто призводить до розвитку бактеріальної резистентності, алергічних реакцій, можливих серйозних побічних ефектів та необґрунтованих витрат ресурсів [4,15].

Сучасна фармакотерапія гінгівіту повинна включати:

- ✓ навчання пацієнта правилам чищення зубів та контроль за їх виконанням.

- ✓ зняття зубних відкладень без попереднього проведення протизапальної терапії або після її проведення (у разі різко вираженої запальної реакції, особливо при виразковому гінгівіті).

- ✓ при недостатньому лікувальному ефекті – місцеве протизапальне лікування та професійна гігієнічна обробка кожні 6 місяців [12,15].

Таким чином, вищезазначені медико-соціальні аспекти, пов'язані із захворюваннями пародонту, є підставою для розробки нових ефективних препаратів з метою покращення якості діагностики, лікування запальних захворювань пародонту та покращення якості життя населення [3].

Згідно з показниками епідеміологічного обстеження, наведеного за останні п'ять років, спостерігається тенденція прогресування запальних захворювань, що локалізуються у пародонті серед дорослого населення. Поліпшення ефективності консервативного терапевтичного лікування хронічних запальних захворювань пародонту по праву можна вважати однією з актуальних та найважливіших проблем охорони здоров'я, а також складним завданням стоматології, вирішення якої становить особливий інтерес [4].

Традиційне пародонтологічне лікування включає кілька ключових етапів. Насамперед необхідно провести санацію зубів, видалити над- та підясенні зубні відкладення, навчити пацієнта основ індивідуальної гігієни порожнини рота. При необхідності провести вибіркове пришліфування зубів, кюретаж, клаптеві операції, шинування зубів. Після чого призначається ефективна медикаментозна терапія, або фізіотерапевтичні методи лікування [2].

Для антисептичної обробки тканин і органів ротової порожнини застосовується безліч різних засобів. Традиційним засобом, що застосовується повсюдно у стоматологічній практиці, є хлоргексидину біглюконат (0,05% розчин) для зрошення ротової порожнини та промивання пародонтальних кишень. Хлоргексидин здатний знищувати грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми – аероби та анаероби, а також гриби роду *Candida*, прикріплюючись до їх мембран та порушуючи осмотичну регуляцію, підвищуючи проникність мембрани клітин. Негативними властивостями препарату можна вважати фарбування зубів, злущування епітелію, алергічну реакцію, а також неприємний смак [2,12].

Широке поширення в пародонтології знайшли фітопрепарати на основі олії шипшини та ялиці, що пояснюється їх позитивними властивостями: олія шипшини має модулюючий вплив на імунно-структурний гомеостаз, а також підвищує загальну неспецифічну резистентність всього організму в цілому. Олія ялиці здатна надавати протимікробну, протизапальну дію, підвищує захисні властивості. Дослідники для пролонгації дії перелічених препаратів пропонують іммобілізувати їх на медичному сорбенті – полісорбі, що має високу сорбційну здатність до мікроорганізмів, гемостатичних, антиексудативних властивостей. Але незважаючи на їх позитивні властивості, дані препарати не можуть забезпечити стійкої ремісії при лікуванні гінгівіту і пародонтиту [2,15].

Запропоновано спосіб лікування захворювань пародонту за допомогою системної ензимотерапії, що включає поєднану дію складених сумішей протеолітичних ферментів. Подібна терапія має фібринолітичну, тромболітичну, імуномодулюючу, знеболювальну, протизапальну дію. З усіх можливих препаратів для системної ензимотерапії дослідники пропонують використовувати Флогензим, що має наступний склад: трипсин, бромелаїн, рутин. Препарат призначають у дозі по 2 драже 3 рази на день протягом тижня. Лікування обов'язково необхідно призначати у комплексі з антибактеріальними препаратами. Ця терапія показала свою ефективність при лікуванні запальних

захворювань пародонту, проте лікування необхідно доповнити призначенням препаратів, які застосовують місцево [12,15].

До комплексного консервативного лікування захворювань пародонту вчені пропонують включати різні високоефективні антисептики. Є роботи, що доводять широкий антибактеріальний спектр дії препарату «Октенісепт», який має також протигрибкову та противірусну дію. Препарат «Велтолен» (0,5 % розчин) пропонують іммобілізувати на ентеросорбенті - силікс перед використанням його як пародонтальної пов'язки. «Велтолен» має антибактеріальні, фунгіцидні властивості. Слід зазначити, що застосування антисептиків не проводить до стійкої ремісії захворювань, що обумовлює необхідність їх використання в комплексі з іншими препаратами [2,5].

Слід зазначити, що в пародонтології застосовується також антисептик мірамістин, що є хлор-похідним катіонним детергентом. Препарат активний щодо грампозитивних та грамнегативних мікробів, причому як анаеробних, так і аеробних, вірусів. Мірамістин стимулює місцевий імунітет, сприяє регенерації тканин пародонту. Препарат має порівняно низькі абсорбційні властивості, тому не всмоктується в кровотік і має лише місцеву дію [2,5].

Важливим елементом пародонтологічного лікування може бути місцеве використання антибіотиків (рулід, сумамед, макропен, еритроміцин, олеандоміцин, тетрациклін, тінідазол, тієнам), що впливають цілеспрямовано на причинний фактор запалення в пародонті - мікробні асоціації. Представник препаратів цієї групи – природний макролід – спіраміцин. Препарат застосовується у вигляді пародонтальної пов'язки. Найбільшу чутливість виявляє до грампозитивних мікроорганізмів, менше – до грамнегативних. Недоліками місцевого застосування препарату є розвиток резистентності до мікрофлори, можливі алергічні реакції, зниження місцевого імунітету [2,5].

Цікаві нові хімічно синтезовані антибактеріальні препарати – фторхінолони, що становлять реальну альтернативу антибіотикам. Найбільш чутливі до фторхінолонів грамнегативні анаеробні коки – вейлонели,

факультативно-анаеробні коки (*Streptococcus sanguis*), грамнегативні палички (*Escherichia coli*) [2]

Дослідниками доведено, що моксифлоксацину гідрохлорид (Moxifloxacin) який належить до фторхінолонів, здатний руйнувати структуру мікроорганізмів, що розмножуються у тканинах пародонту [5].

У сучасній стоматологічній практиці є методики місцевого використання нестероїдних протизапальних препаратів. До таких засобів відносяться ацетилсаліцилова кислота, диклофенак, ібупрофен, індометацин, піроксикам, кетопрофен, кеторолак, бензофуракаїн, метронідазол, німесулід, що мають антибактеріальні, антисептичні, протизапальні властивості. Пролонгація лікувальної дії препаратів досягається при поєднанні з кремнеземним сорбентом – силіксом. Препарат вводиться в пародонтальні кишені за допомогою шприца з тупою голкою, а також у вигляді пародонтальних пов'язок турунд протягом 20 хвилин. Імобілізований німесулід має пролонговану протимікробну дію [2,5,15].

Метронідазол стабілізує деструкцію кісткових структур тканин пародонту, зменшує осередки остеопорозу, проте застосовувати його слід у комплексі з препаратами, що стимулюють регенерацію [2,12].

У пародонтології знайшли застосування та стероїдні протизапальні засоби. Це глюкокортикоїди, що впливають на всі етапи запального процесу: альтерацію, ексудацію, проліферацію. Дана група препаратів блокує синтез арахідонової кислоти, що відповідає за запалення, знижують проникність стінок кровоносних судин, скорочують синтез протизапальних цитокінів, зменшують інтоксикацію, має десенсибілізуючі властивості [12,15].

Існують глюкокортикоїди природного походження (кортизон та гідрокортизон) та синтетичного (преднізолон, дексаметазон, метилпреднізалон, тріамциналон). У пародонтології глюкокортикоїди застосовують місцево у вигляді мазей та аерозолів: синафлан, дексокорт, преднізолонова мазь, синалар та ін. Однак тривале використання глюкокортикоїдів може призвести до атрофії м'яких тканин [5].

Вченими доведено, що етіологія та патогенез захворювань пародонту обумовлені впливом не лише мікробного фактору, а й аутоімунними процесами, обмінними порушеннями, стресами. Під їх впливом виникає гіпоксія тканин пародонту, що призводить до різкого підвищення концентрації активних форм кисню, активації реакції вільно-радикального окислення ліпідів, збільшення проникності біологічних мембран і порушень мікроциркуляції тканин. Як нейтралізатори перелічених порушень дослідники пропонують використання антиоксидантів, що володіють протизапальними, антигіпоксичними, протизапальними властивостями [5,15].

Протизапальний ефект має гепарин, антикоагулянт прямої дії. Препарат впливає на ексудативну фазу запалення, зменшує набряк, розширює судини, знижуючи їх проникність. Гепарин нормалізує мікроциркуляцію, покращуючи трофіку тканин пародонту. У клінічній практиці застосовується мазь "Троксевазин", яка вводиться під пародонтальну пов'язку. Мазь додатково містить троксерутин, що знижує ламкість судин, його використання дозволяє збільшити тривалість ремісії гінгівіту та пародонтиту [2,12,15].

Одним із виправданих лікарських засобів у лікуванні запальних захворювань пародонту є використання комплексів на основі гіалуронової кислоти, яка є компонентом позаклітинного матриксу та міститься в біологічних рідинах організму. Приймає значну участь у проліферації та міграції клітин, посилює місцевий імунітет. Гіалуронова кислота стимулює бар'єрну та захисну функції тканин [2,5].

Незважаючи на досить великий арсенал лікарських засобів та методів їх застосування, завдання вискоєфективного лікування запальних захворювань пародонту за допомогою сучасних методів немає однозначного рішення. В даний час не розроблені ефективні алгоритми, що включають комплекс лікувальних заходів та методику їх використання, які б дозволили прогнозувати успіх консервативної терапії, що можна вважати переконливим доказом актуальності досліджень та пошуку засобів для лікування стоматологічних захворювань [2,5,20].

1.2. Сучасний стан технології стоматологічних лікарських плівок та характеристика допоміжних речовин при їх виробництві

Традиційно використовуються в терапевтичній стоматології аплікаційні засоби (розчини, мазі, пасти, лаки, гелі, диски і т.п.) недостатньо ефективні через неможливість забезпечення сталості концентрації лікарської речовини в порожнині рота, короткочасності його контакту, дискомфорту і тривалості лікування, необхідності використання дорогого персоналу. Особливо проблематично використання цих засобів у дитячій стоматології у зв'язку з лабільністю психіки дітей та неадекватністю поведінкових реакцій [10,16,28].

Необхідні нові методичні засади створення аплікаційних лікарських форм, які мають відповідати таким медико-біологічним вимогам:

- мати високу адгезійну здатність до вологих та твердих тканин СОПР;
- не порушувати анатомо-фізіологічних властивостей СОПР;
- усувати больовий синдром та сприяти швидкій епітелізації зон ураження;
- пролонгувати дію біологічно активних речовин (БАР), забезпечуючи точність дозування та сталість концентрації препарату протягом тривалого часу;
- не виділяти токсичних продуктів у процесі біодеструкції;
- забезпечувати комплексність терапії внаслідок всмоктування БАР як місцевої, так і системної дії;
- бути комфортними у застосуванні, адаптованими до дитячої стоматології, зручними при транспортуванні та зберіганні;
- зберігати фізико-хімічні параметри та концентрації лікарських компонентів протягом не менше 2 років [14].

Реалізація цих вимог досягається використанням перспективних, принципово нових лікарських форм - біорозчинних лікарських плівок (БЛП), що характеризуються тим, що БАР у них розподілені в масі полімеру, що активно впливає на кінетику їх вивільнення БЛП відносяться до класу матричних терапевтичних систем (МТС) дифузійного. Фізико-хімічною

основою функціонування МТС є невисокі швидкості розчинення та дифузії речовин із полімерної матриці. Регулювання процесу здійснюється шляхом повільної дифузії молекул ротової рідини в полімер, з наступним його набуханням, біодеструкцією та виходом БАР через пори набухаючого полімеру, що забезпечує пролонгованість дії та сталість концентрації лікарських речовин (ЛВ) при прямому контакті системи СОПР з твердими тканинами [17,28,31].

При використанні стоматологічних плівок безперечною перевагою є створення високої антибактеріальної місцевої концентрації, що забезпечує санацію ротової порожнини після 2-х-3-кратного застосування плівок, а також можливість уникнути ін'єкційного введення анестетиків при виконанні цілого ряду стоматологічних маніпуляцій. Нова лікарська форма у вигляді полімерних дозованих плівок дала можливість вирішити цілу низку проблем: стійкість лікарських форм, пролонговані дії лікарського засобу, стабільність препарату в плівках, зменшення токсичної дії лікарської речовини на ротовій порожнині, скорочення витрати лікарських засобів [14,29].

Важливим є той факт, що плівки дозволяють дозувати кожен разову дозу лікарського препарату. Винятково важливе значення має особливість полімерної плівки, що полягає в тому, що розчин полімеру, що утворився, з активною речовиною розподіляється рівномірно в осередку ураження [14].

При застосуванні лікарських плівок досягається точне контрольоване дозування лікарської речовини, зменшується частота застосування лікарських засобів до одного разу на добу, підвищується терапевтична концентрація препарату в осередку ураження на слизовій оболонці ротової порожнини, прискорюються терміни лікування, скорочується в кілька разів витрата лікарського засобу; хворі та персонал звільняються від частих процедур [17,30].

Розчинні лікарські плівки є полімерними еластичними пластинками овальної форми з рівними краями і плоскою поверхнею, розміром 9,0x4,5x0,35 мм, вагою 5-16 мг, білого кольору. Біоплівки з фізіологічно активними речовинами протилежної дії забарвлюються у різний колір. Біоплівки з фізіологічно активними речовинами протилежної дії забарвлюються у різний

колір. В даний час добре зарекомендували себе на практиці лікарські плівки з протизапальними, противірусними, знеболюючими препаратами використовуються при лікуванні гострих і хронічних захворювань на слизовій оболонці порожнини рота, що супроводжуються появою патологічних елементів на слизовій оболонці, таких як гострий і рецидивуючий афтозний слизовій оболонці та ін. [14,17].

Плівки використовуються в амбулаторних умовах або самостійно пацієнтом вдома, також у перервах між їдою після попередньої обробки порожнини рота. Маючи хорошу адгезію, БПЛ легко фіксуються на поверхні СОПР, твердих тканин зуба, в міжзубних проміжках, набуваючи форми, конгруентної оброблюваної ділянки. Експозиція набухання та подальшої біодеструкції плівок становить від 60 до 180 хв.[14,31].

Таким чином, лікарські плівки можна віднести до біoadгезивних систем локального введення, в яких спрямована доставка здійснюється безпосередньо поміщенням препарату в зону патології [17,23,31].

В останні роки в стоматологічній практиці широко використовуються плівки, що складаються з двох шарів - гідрофільного та гідрофобного, і в залежності від розташування шару розрізняють дві сторони плівки. Гідрофільний шар, або сторона, має здатність приклеюватися до вологої слизової оболонки, ранової поверхні. Зовнішній, гідрофобний шар пластичний, добре моделюється на поверхні слизової рота та ізолює уражену ділянку від зовнішніх механічних, хімічних та бактеріальних впливів [14,17].

Плівки за допомогою пінцету вилучають із упаковки та накладають на зону ураження слизової оболонки порожнини рота. Плівки швидко змочуються слиною, стають м'якими, перетворюються на гель і повністю розсмоктуються протягом 30-50 хвилин. Як правило, плівки накладаються 1 раз на добу незалежно від їди. При багатьох вогнищах ураження або великих ділянках запалення одночасно можна накладати 3 плівки. Тривалість використання лікарських плівок становить залежно від характеру ураження та термінів епітелізації від 1 до 7-10 діб [14,17].

У технології лікарських препаратів плівками називають матеріали, що є суцільні тонкі шари речовини. Вони характеризуються безпервною поверхнею і значно більшим, ніж у компактних тіл, ставленням площі поверхні до обсягу [23].

Основними *методами виробництва плівок* є:

- ❖ тримання плівки з розчину полімеру шляхом випаровування летких розчинників (метод поливу). Поливом з розчину отримують плівки з полімерів, у яких температура розкладання близька до температури плинності або нижче за неї (ефіри целюлози, ПВП, ПВС та ін.) [14,17];
- ❖ екструзія термопластичних полімерів з подальшим витягуванням плівкової заготовки. Метод екструзії використовується у тому випадку, коли інтервал між температурою розкладання та температурою плинності досить великий [14,17];
- ❖ каландрування (штамбування). Цей процес виготовлення плівкових матеріалів за допомогою каландрів – пристроїв з 3-20 валами, що горизонтально обертаються назустріч один одному, для обробки плівки тиском. Таким методом отримують плівки з полівінілхлориду та поліуретанів [14,17];
- ❖ пресування використовують для отримання одношарових, так і комбінованих плівок. Заготовки плівок із порошкових полімерних матеріалів пресують або вальцюють без нагрівання, а потім спікають у печі [14].

До допоміжних речовин, що застосовуються у виробництві стоматологічних плівок, належать: розчинники; плівкоутворювальні полімери; пластифікатори; барвники [17,23].

На підставі вивченої номенклатури плівок визначено основні групи компонентів, що входять до складу матриці плівок:

1. Плівкоутворювачі:

- желатин;
- метилцелюлоза (МЦ);
- Na-карбоксиметилцелюлоза;
- (Na-КМЦ);

- альгінат натрію;
- хітозан;
- полівініловий спирт (ПВС).

2. Пластифікатори:

- гліцерин ;
- пропіленгліколь;
- рицинова олія;
- оливкова олія.

3. Консерванти:

- сорбінова кислота;
- сорбат калію;
- ніпагін;
- ніпазол.

4. Коригенти смаку

5. Барвники [14,23,27].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Узагальнено дані літератури щодо особливостей запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота, а саме гінгівіту, які свідчать, що через поширеність та складність у лікуванні він залишається однією з найважливіших проблем сучасної фармації. Представлені та описані сучасні методи терапії запальних захворювань пародонту.

2. Охарактеризовані така лікарська форма, як лікарські плівки і доведено, що плівки мають значні переваги, порівняно з іншими видами лікарських форм, що застосовуються у стоматології. Їхнє застосування при лікуванні багатьох хвороб сприяє підвищенню ефективності терапії.

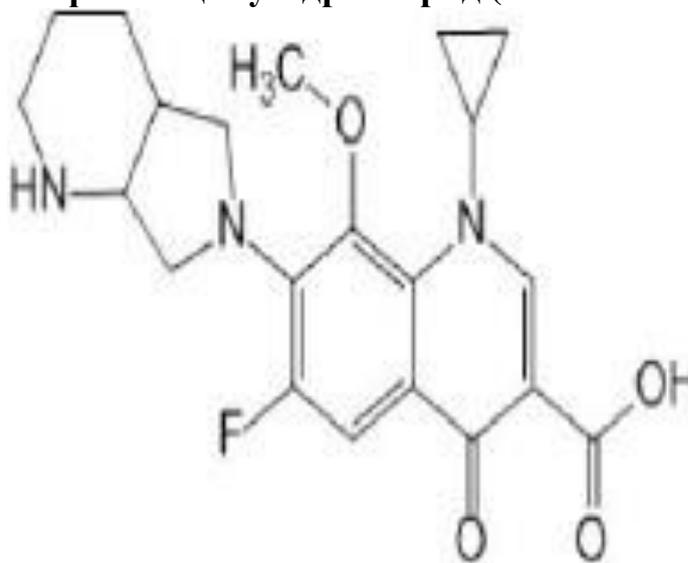
РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Основні та допоміжні речовини, які були використані у кваліфікаційній роботі, за якісними та кількісними показниками відповідали нормативно-технічній документації та дозволені до медичного застосування.

Моксифлоксацину гідрохлорид (Moxifloxacin)



Брутто формула

$C_{21}H_{24}FN_3O_4$

Латинська назва

Moxifloxacinum (нар. Moxifloxacini)

Хімічна назва

1-Циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-8-метокси-7-[(4aS,7aS)-октагідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл]-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (у вигляді гідрохлориду).

Фармакологічна група речовини

Моксифлоксацін

Хінолони/фторхінолони [10,25]

Фармакологічна дія

Фармакологічна дія - антибактеріальна широкого спектру, бактерицидна [10,25].

Характеристика

Антибактеріальний засіб групи фторхінолонів IV покоління. Моксифлоксаціну гідрохлорид - біла кристалічна речовина, добре розчиняється у воді, етиловому спирті. Відрізняється від інших фторхінолонів наявністю в структурі молекули метоксигрупи в положенні 8 та біциклоаміну в положенні 7. Молекулярна маса - 437,9 [25].

Механізм дії

Інгібує топоізомеразу II (ДНК-гіраза) та топоізомеразу IV - ферменти, необхідні для реплікації, транскрипції, репарації та рекомбінації бактеріальної ДНК. Порушує синтез ДНК мікробної клітини, має бактерицидну дію [10,25].

Механізм резистентності

Механізм дії фторхінолонів, включаючи моксифлоксацін, відрізняється від механізму дії макролідів, бета-лактамів, аміноглікозидів або тетрациклінів, тому мікроорганізми, стійкі до цих класів ЛЗ, можуть бути чутливими до моксифлоксаціну. Він менше схильний до розвитку резистентності, ніж попередні фторхінолони, особливо у грампозитивних бактерій [25].

Характеристика допоміжних речовин

Натрію карбоксиметилцелюлоза

Представляє собою натрієву сіль простого ефіру целюлози та гліколевої кислоти (карбоксиметилцелюлози) білого або сірого кольору, однорідної порошкоподібної або волокнистої структури без запаху і смаку, добре розчинний [11,25].

Метилцелюлоза

Порошок білого, жовтувато-білого або сірувато-білого кольору або гранули. Гігроскопічний після висушування. Практично не розчинний у гарячій воді, ацетоні, етанолі, ефірі та толуолі. Розчиняється у холодній воді з утворенням колоїдного розчину [11,25].

Пропіленгліколь

Це органічна сполука, двоатомний спирт, що широко використовується в різних галузях, включаючи харчову, косметичну, фармацевтичну та інші. Він є безбарвною в'язкою рідиною без запаху, зі слабким солодкуватим смаком. Пропіленгліколь добре змішується з водою і спиртами, а також має гігроскопічні властивості. У фармацевтиці пропіленгліколь використовується як розчинник, стабілізатор та зволожувач у різних лікарських формах, таких як сиропи, краплі для очей та назальні спреї [11,25].

Макрогол-400

Продукт полімеризації оксиду етилену із водою. Використовується як співрозчинник, стабілізатор, а також компонент мазевих та супозиторних основ. Безбарвна, прозора в'язка гігроскопічна рідина із слабким характерним запахом. Змішується з водою, етиловим спиртом, ацетоном, хлороформом, гліцерином; поєднується з іншими поліетиленоксидами у всіх співвідношеннях (при необхідності після плавлення). Не поєднується з ефіром. Щільність при 25°C 1,110-1,140 г/см³; в'язкість 85-95 МПа • с; рН 5% водного розчину 50-75 [11,25].

Полівінілпіролідон

Білий або світло-жовтий листовий гігроскопічний порошок, що легко поглинає до 40% своєї ваги в атмосферній воді. Полівінілпіролідон розчинний у воді та інших полярних розчинниках [11,25].

Вода очищена

Безбарвна, прозора рідина без запаху та смаку, рН 5,0 -7,0 (потенціометрично) [11,25].

2.2. Методи дослідження

Розробка складу та технології ґрунтувалася на використанні різноманітних сучасних фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень, які дозволяли об'єктивно оцінити показники якості випробуваних зразків та вибрати найбільш раціональний склад та технологію створення лікарської форми. Оцінку якості плівок проводили за такими показниками: зовнішній вигляд та розміри плівки, час розчинення, значення рН водного розчину, визначення середньої маси [9].

Визначення середньої маси. Середню масу зразка плівки визначали зважуванням 10 плівок з точністю до 0,0002 р. Масу окремих плівок визначали зважуванням окремо 20 зразків з точністю до 0,0002 р. Відхилення в масі для плівок до 0,1 г і менше не повинно перевищувати ± 10 [9].

Час розчинення. Розчинність лікарських плівок служить одним із критеріїв функціональної придатності, характеризує її здатність повністю розсмоктуватись у біорідинах організму. Процес розчинення повинен бути обмеженим у часі, тим самим забезпечується поступове вивільнення діючої речовини та підтримується її постійна концентрація протягом заданого терміну. Час розчинення залежить від вибраного полімеру. Наприклад, розчинність у воді похідних целюлози різна та обумовлена ступенем етерифікації гідроксильних груп целюлози. Прості ефіри целюлози МЦ, Na-КМЦ легко розчиняються у воді з утворенням розчинів з великою в'язкістю. Лікарські

плівки на основі МЦ і Na-КМЦ через 3-5 хвилин набухають, перетворюючись на пухкі пластинки, а через 10-15 хвилин повністю розчиняються у воді [9].

Значення рН водного розчину плівок проводили потенціометричним методом на універсальному іономері [9].

Критерієм стабільності ЛПІ при зберіганні було визначення втрати в масі плівки при висушуванні, значення якої в середньому становило $11,35 \pm 0,95\%$ [9].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили згідно з вимогами Державної фармакопеї України, Додаток 1, п. 5.3. [9].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Описано властивості активного фармацевтичного інгредієнта та допоміжних речовин, які були використані при розробці стоматологічних плівок.

2. Визначено необхідні методи проведення біофармацевтичних та фізико-хімічних досліджень, що дозволяють об'єктивно оцінювати якість розроблених плівок.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ОПТИМАЛЬНОГО СЛАДУ ТА РАЦІОНАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІНГІВІТУ

3.1. Теоретичне обґрунтування вибору лікарської форми для лікування запальних захворювань порожнини рота на підставі аналізу фармацевтичного ринка України

Сьогодні асортимент препаратів на лікування гінгівіту представлений різними лікарськими формами: гелями, мазями, розчинами тощо. Нами проведено аналіз ринку сучасного фармацевтичного ринку України стоматологічних препаратів для лікування запальних захворювань порожнини рота [13].

Для аналізу фармацевтичного ринку лікарських засобів, що застосовуються у стоматології, використали електронну версію Державного реєстру лікарських засобів України (2025 р) та довідник Компендіум 2025 р. У роботі використано статистичний метод дослідження [10,16].

Для оцінки ситуації над ринком стоматологічних препаратів було проведено маркетингові дослідження асортименту. Встановлено, що серед зареєстрованих лікарських засобів на території України зустрічаються у наступних лікарських формах: гелі, пасти, спреї та аерозолі, розчини та рідини, пастилки та таблетки, а також фіто-чаї для полоскання порожнини рота. Дані наведено на рисунку 3.1.

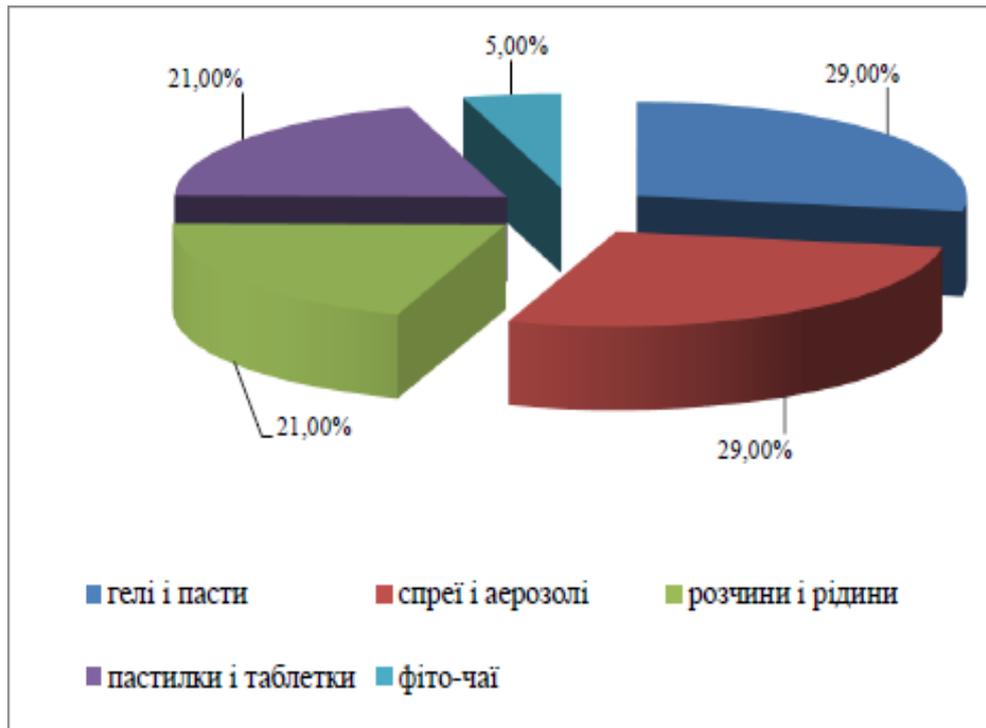


Рис. 3.1 Аналіз ринку лікарських препаратів для лікування захворювання порожнини рота в розрізі лікарських форм

Найбільша кількість лікарських препаратів представлена у лікарських формах у вигляді паст, гелів та мазі (29 %) для нанесення активних речовин м'які. Потім представлені спреї та аерозолі призначені для полоскання ротової порожнини, при цьому питома вага перерахованих лікарських форм становить не більше 24 % від загальної кількості зареєстрованих стоматологічних препаратів. Препарати у твердій ЛФ (пастилки та таблетки) займають 21%, далі препарати у рідкій формі (розчини, рідини та бальзами) – 21%, а на останньому місці фіто-чаї – 5% [10,13,16].

З проведеного аналізу ринку стоматологічних препаратів, можна дійти невтішного висновку, що переважає присутність імпортованих коштів. Необхідно відзначити, що препарати у вигляді стоматологічних плівок на фармацевтичному ринку відсутні [22].

Тому розробка нового вітчизняного стоматологічного засобу у формі стоматологічних плівок є актуальним завданням вітчизняної охорони здоров'я, що є метою нашої роботи.

3.2. Вибір допоміжних речовин для отримання плівок

З метою вибору оптимального складу нами було вивчено композиції плівкоутворювальних складів біодеградуєчих полімерів і пластифікаторів природного і синтетичного походження (метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, Макрогол-400 і пропіленгліколь), що являють собою різні співвідношення.

Критерієм відбору на початковому етапі був задовільний зовнішній вигляд (однорідність, відставання від підкладки, відсутність мікротріщин і розривів, еластичність, товщина плівок). В результаті експерименту, що відсіює, встановлено, що використання Na-КМЦ і МЦ у кількості більше 5 % призводить до формування товстих і крихких плівок, менше 2 % - занадто тонких і непридатних до застосування; на основі ПВП отримували липкі, нееластичні та тонкі плівки.

Аналіз результатів введення пластифікаторів різних допоміжних речовин показав наступне: при використанні пропіленгліколю в концентрації більше 4% утворюються липкі плівки, макрогол-400 не забезпечує достатньої еластичності.

Таким чином, на підставі попередніх досліджень вибрано 6 композицій, склад яких представлений у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Склад досліджуваних композицій

Номер Зразка	Вміст компонентів, %			
	МЦ	NaКМЦ	Пропіленгліколь	ПВП
1		3	2	
2	3		2	
3		2	3	1,6
4		2,5	2	
5		4	3	
6		3	4	

Наступний етап полягав у виборі оптимальної композиції матриці. Критеріями відбору були такі показники якості плівок: рН водного розчину і вологість, значення яких представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Технологічні параметри плівок, які були досліджені

№ Зразка	рН	Вологість, %
1	6,07±0,11	9,7±0,22
2	6,09±0,01	9,1±0,04
3	6,12±0,05	11,9±0,01
4	6,15±0,01	4,00±0,08
5	6,13±0,07	14,40±0,01
6	6,12±0,05	15,30±0,22

Аналіз отриманих даних свідчить (табл.3.2) про те, що всі розчини плівок мають нейтральну реакцію середовища, а оптимальними значеннями такого показника, як вологість (норма – 9-10%), мають плівки складів №1 та №2. Дані композиції основ для стоматологічних плівок вибрали для подальших досліджень.

Таблиця 3.3

Склад композицій лікарських плівок

№ Зразка	Вміст компонентів, %				
	Моксифлоксацину гідрохлориду	МЦ	NaKMЦ	Пропіленгліколь	Вода очищена
1	1		3	2	до 100
2	1	3		2	до 100

На підставі вивчення літературних даних у відібрані зразки вводили 1% моксифлоксацину гідрохлориду

При виборі концентрації діючої речовини в поливальному розчині нами враховувався коефіцієнт «усушки» плівок, що в середньому дорівнює 10.

Для сушіння до стану плівки було обрано два режими:

- 1) у сушильній шафі при $t = 40 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$;
- 2) за кімнатної температури.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що оптимальним способом сушіння досліджуваних лікарських плівок є сушіння при кімнатній температурі. Швидке видалення розчинників у сушильній шафі призводить до того, що плівки виходять не якісними, оскільки молекули ВМС не встигають перебудуватися та створити однорідну структуру.

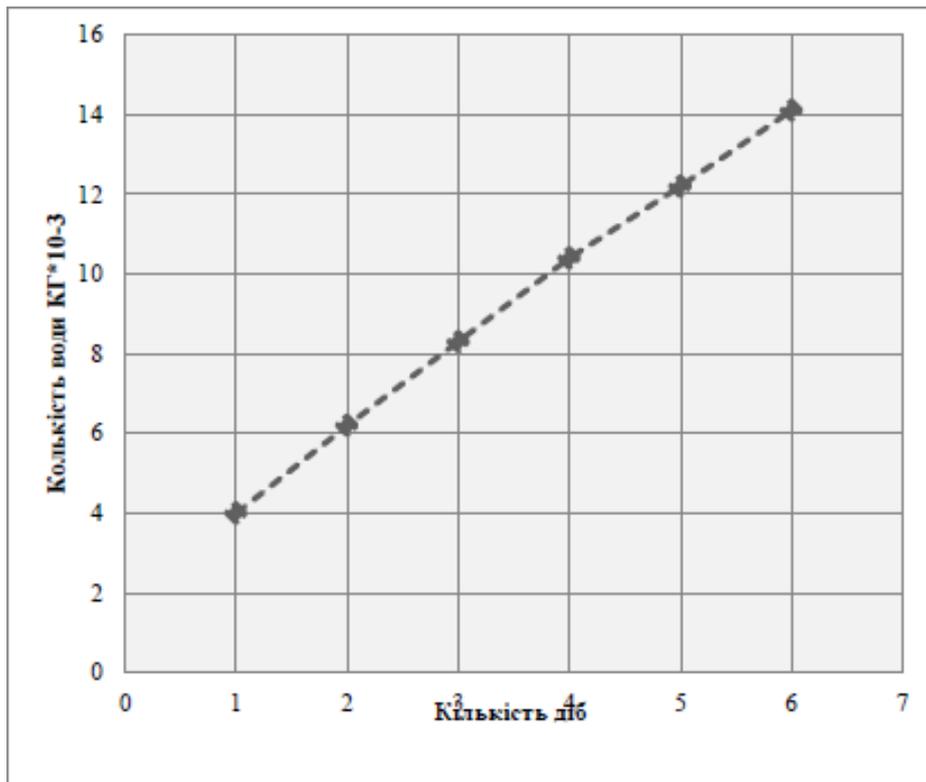


Рис. 3.2 Залежність кількості втрати води плівками від часу

Відомо, що при створенні терапевтичних систем з будь-якою лікарською речовиною потрібна інформація про особливості дифузійного перенесення в ній. Одним із основних параметрів системи, що має дифузні можливості, є її осмотична активність.

Таким чином, характер набухання плівки впливатиме на процес вивільнення з неї лікарських речовин. Від кількості поглиненої води, часу набухання та розчинення плівки залежатиме тривалість та ефективність терапевтичної дії.

Кількість поглиненої води розраховували у грамах до вихідної маси плівок. На підставі статистично опрацьованих результатів отримали такі показники. Дані наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Результати дослідження набухання лікарських плівок

Кількість поглиненої рідини, г						
Час, хв	10	20	30	40	50	60
Зразок №1	0,42	0,60	0,79	1,03	Плівка розчинилась	
Зразок №2	0,31	0,57	Плівка розчинилась			

Результати досліджень свідчать, що зразок №1 та №2 набухають практично однаково дещо відрізняючись лише за кількістю поглиненої води. Однак час розчинення у зразку №1 становить $50,35 \pm 0,25$ хв, для зразка №2 – $36,70 \pm 0,43$ хв. Таким чином, час розчинення зразка №2 не дозволить повністю прогнозувати пролонгованість дії у разі нанесення їх на вологу поверхню (слизова оболонка та ін.).

На підставі аналізу отриманих в ході експерименту результатів встановлено, що зразок №1 – моксифлоксацину гідрохлорид, Na-КМЦ, пропіленгліколь, вода очищена у співвідношенні 1:3:2: до 100 максимально задовольняє потреби за фізико-хімічними та технологічними показниками.

Таким чином, на підставі результатів технологічних та фізико-хімічних досліджень підібрано оптимальний склад плівок з моксифлоксацина гідрохлоридом з пролонгованим вивільненням для застосування в стоматології, який наведено в таблиці 3.5

Склад розроблених лікарських плівок

Моксифлоксацину гідрохлорид	Na-КМЦ	Пропіленгліколь	Вода очищена
1	3	2	до 100

3.3. Розробка технології отримання стоматологічних плівок методом поливу

Полімерні плівки отримували шляхом випаровування розчинника. Технологія плівок включає 3 основні стадії:

- виготовлення полімерної композиції шляхом змішування розчинів полімеру-носія, пластифікатора та моксифлоксацину г/хл;
- деаерацію та розлив на підкладки з наступним сушінням у сушильній шафі при температурі 40-45 °С протягом 17 годин або в режимі природного сушіння при кімнатній температурі протягом 72 годин.
- після висушування із плівкових листів вирізалися зразки плівки розміром 1x2 см (середня терапевтична доза).

На підставі вищевказаних даних нами було запропоновано технологічну схему отримання плівок, представлену на рис. 3.2.

Як показано на рисунку 3.3 технологія виробництва плівок складається з наступних стадій: приготування поливальних розчинів; отримання лікарських плівок; оформлення готової продукції

Стадія 1. Підготовка сировини.

На терезах відважують необхідну кількість моксифлоксацину г/хл, Na-КМЦ та пропіленгліколь. У мірнику відміряють необхідну кількість свіжоприготовленої очищеної води.

Стадія 2. Приготування розчину діючих речовин та його очищення.

За допомогою мірника необхідну кількість очищеної води відміряють в реактор, туди ж завантажують відважену кількість моксифлоксацину г/хл і перемішують до повного його розчинення. Отриманий розчин передають на стадію 3. На збірник контролер ВТК попередньо закріплює етикетки із зазначенням найменування препарату, кількості, дати, номера серії, прізвища та підпису апаратника. Кількість зваженої сировини, номер партії сировини, дату апаратника зазначає в операційному листі та технологічному журналі.

Стадія 3. Одержання розчину основи.

На стадії приготування поливального розчину полімер (Na-КМЦ) розчиняли в половинній кількості очищеної води та пропіленгліколь і залишали набухати протягом години при періодичному перемішуванні до утворення однорідної маси.

Стадія 4. Введення розчину діючих речовин в основу, деаерація розчину.

Приготовлений на стадії 2 розчин діючої речовини невеликими порціями при перемішуванні додавали до розчину полімерної основи і здійснювали її деаерацію шляхом відстоювання протягом 20-30 хв. за кімнатної температури. Отриманий розчин має бути однорідним (однорідність контролюють візуально), прозорим, без видимих включень. Відбирають контрольні проби з різних зон реактора та проводять аналіз проміжного продукту. На реактор попередньо закріплюють етикетки із зазначенням найменування препарату, кількості, дати, номера серії, прізвища та підпису апаратника. Кількість виваженої сировини, номер партії сировини, дату апаратника зазначає в операційному листі та технологічному журналі.

Стадія 5. Розлив на підкладку.

Деаераційний поливальний розчин шаром заданої товщини (5 мм) розливали гідрофобну підкладку. Операцію перемішування під час розливання проводять під вакуумом.

Стадія 6. Сушіння.

Сушіння проводилося в спеціальній сушильній шафі з калорифером. Експериментально було встановлено оптимальний режим сушіння - 40-45 °С, що виключає небезпеку деформаційних явищ у висушеній плівці та забезпечує мінімальну тривалість технологічного процесу сушіння протягом 15 годин або в режимі звичайного сушіння при кімнатній температурі протягом 72 годин.

Стадія 7. Різання плівок.

Проводили на автоматичній лінії нарізки плівок, де контролюють зовнішній вигляд та геометричні розміри. Отримані плівки є еластичні прозорі пластини з характерним запахом.

Стадія 8. Фасування плівок.

Плівки, що розрізають на дози розміром 10x20 мм фасуються на фасувальному апараті по 10-30 доз в поліетиленові пакети. Контролюють точність дозування, продуктивність автомата. Плівки передають за допомогою конвеєра на стадію 9.

Стадія 9. Упаковка в пачки та коробки

Упаковка готової продукції здійснюється на автоматі для пакування поліетиленових пакетів у пачки. Кожен поліетиленовий пакет із плівками та інструкцією із застосування упаковують у пачку з картону. Пачки із плівками поміщають у картонні коробки вручну на столі для пакування. У кожному коробку вкладають пачки з плівками, листок-вкладиш чи наносять номер пакувальника чи контролера на торцеву частину коробки.

Коробки обгортають обгортковим папером або обклеюють клейовою стрічкою на паперовій основі. Коробки обв'язуються ниткою або шпагатом, на кінці якого наклеюють етикетку з затвердженого паперу зразка. Напис на етикетці для коробок аналогічний написам на пакетах та пачках з додатковою вказівкою кількості пакетів із плівками в коробці.

Від готової серії продукції контролер ВКЯ забирає середню пробу для аналізу. Під час укладання ВТК щодо відповідності готової продукції вимогам НД серію, на яку видано аналітичний паспорт, передають на склад готової продукції.

Контролер ВКЯ збирає в окрему папку всі етикетки з обладнання та виробничих приміщень, паспорт якості вихідної сировини (аналітичні листи), операційні листи, протоколи аналізу, протоколи приготування.

3.4. Дослідження показників якості плівок для лікування гінгівіту

Кожен із перерахованих етапів важливий у загальній схемі, проте якість лікарських засобів формується під час фармацевтичної розробки. Цей етап передбачає проведення низки комплексних досліджень, які мають доводити, що обраний вид лікарської форми (ЛФ), запропонований склад, технологічна схема виробництва, упаковки та умови зберігання відповідають вимогам до ЛЗ [6,7,9].

Стандартизацію плівок проводять за такими показниками:

- органолептичний контроль (колір, прозорість, відсутність механічних включень, розміри плівок та ін.)
- визначення середньої маси плівки;
- розчинність у біологічних рідинах;
- рН водяного розчину;
- якісний та кількісний вміст діючих речовин;
- біоадгезія;
- вологосорбція;
- ступінь розмиву;
- біологічна доступність [6,7].

На першому етапі досліджень нами були вивчені органолептичні, біофармацевтичні та деякі фізико-хімічні методи дослідження. Дослідження проводилося з використанням методик, описаних у розділі 2 [6,7,9].

За зовнішнім виглядом отримані плівки являють собою еластичні прозорі пластини з характерним запахом, без механічних включень і бульбашок повітря з розміром: ширина ($1 \pm 0,2$) см, довжина ($2 \pm 0,2$), товщина ($0,253 \pm 0,015$) мм [6,7,9].

Середня маса. Середня маса плівок склала в середньому $0,05347 \pm 0,003$ гр.[6,7,9].

pH водяного розчину. Результати досліджень показали, що розчини плівок вибраного складу мають нейтральну реакцію середовища $6,08 \pm 0,04$ і входять до меж фізіологічного значення pH слини. Таким чином, використання даної лікарської форми для лікування захворювань ротової порожнини не буде викликати дискомфорту і порушувати фізіологічну рівновагу в ротовій порожнині [6,7,9].

Час розчинення. Час повного розчинення лікарської форми становив $50,50 \pm 0,75$ хв. Отримані результати свідчать про можливість пролонгованої дії плівок у вогнищі інфекції [6,7,9].

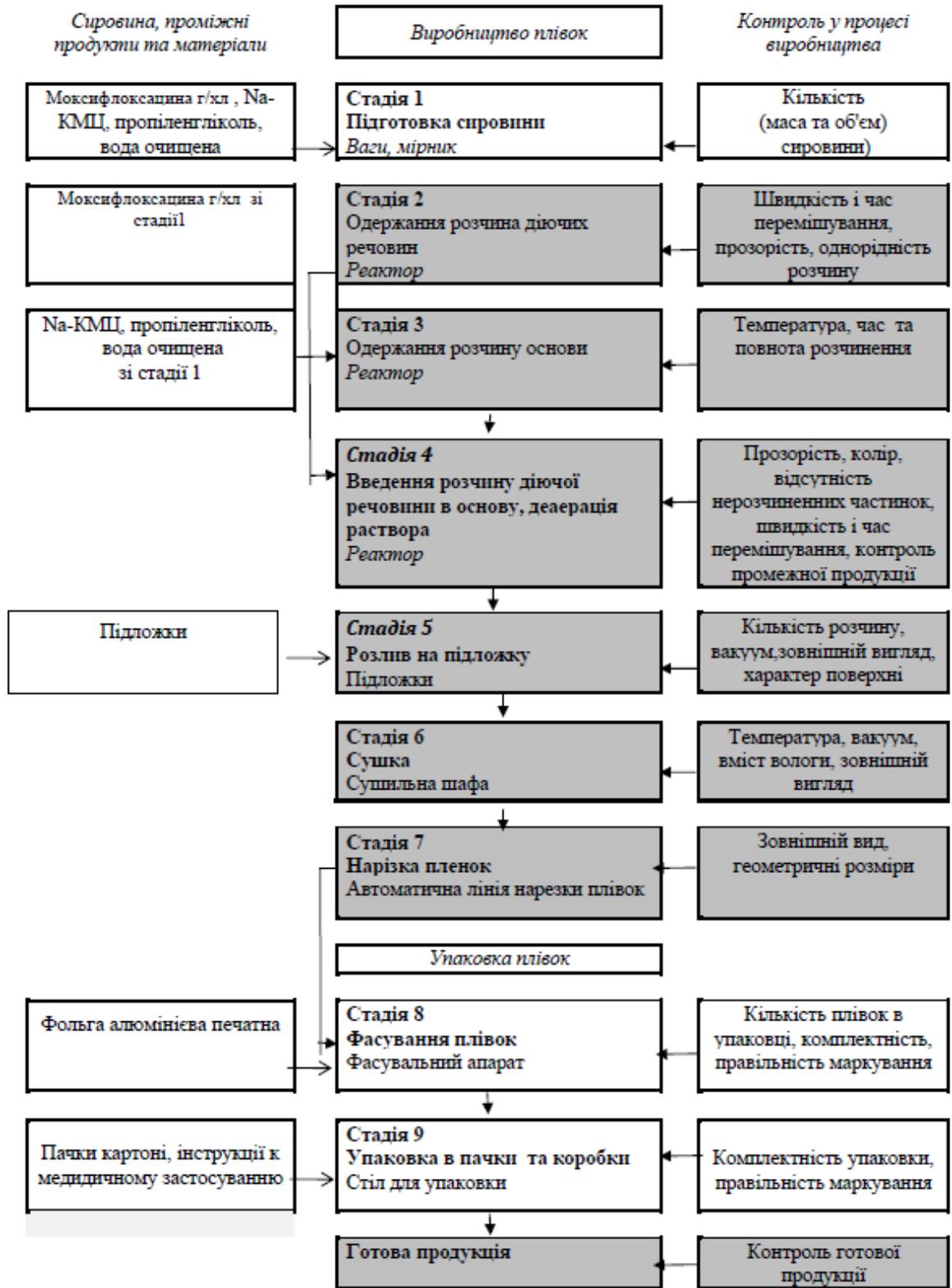


Рис.3.3 Технологічна схема виробництва плівок

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На підставі результатів технологічних та фізико-хімічних досліджень підібраний оптимальний склад плівок з моксифлоксацином гідрохлоридом пролонгованої дії для лікування гінгівіту.

2. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що оптимальним способом сушіння досліджуваних лікарських плівок є сушіння при кімнатній температурі.

3. На підставі проведених досліджень розроблено оптимальний склад та технологію виробництва плівок для застосування у стоматології.

4. З метою оцінки якості стоматологічних плівок вивчено їх органолептичні та фізико-хімічні властивості.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено склад, технологію та проведено оцінку якості плівок лікарських для лікування гінгівіту в стоматологічній практиці з моксифлоксацину г/хл з широким спектром антибактеріальної та протизапальної дії.

2. Теоретично узагальнено сучасні підходи до створення біорозчинних лікарських плівок. Обґрунтовано актуальність та перспективність розробки плівок для застосування у стоматології.

3. В результаті проведених фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень обґрунтовано вибір оптимальних допоміжних речовин (Na-КМЦ, пропіленгліколь, вода очищена) та раціональної технології, що полягає у використанні методу поливу.

4. Визначено органолептичні та фізико-хімічні показники, які дозволяють контролювати якість стоматологічних плівок у процесі виготовлення та зберігання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аннамухаммедова О. О., Аннамухаммедова А. О. Лікарські рослини в таблицях та схемах : навч. посіб. Житомир : ЖДУ ім. І. Франка, 2016. 187 с.
2. Антоненко М. Ю. Сучасні аспекти оптимізації лікувально-профілактичної допомоги при захворюваннях пародонта. *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*. 2010. № 1. С. 94–95.
3. Борисенко А. В., Антоненко М. Ю., Сідельникова Л. Ф. Практична пародонтологія : довідник лікаря «Стоматолог». Київ : Здоров'я України, 2011. 469 с.
4. Гафар А. Запалення, захворювання пародонта та здоров'я організму. *Сучасна стоматологія*. 2008. № 1. С. 60–61.
5. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування / Г. М. Мельнічук та ін. Івано-Франківськ, 2004. 124 с.
6. Гриновець І. С. Методи контролю якості стоматологічних лікарських плівок з декаметоксином. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2024. № 2. С. 102–106.
7. Давтян Л. Л., Тарасенко В. О. Фармакокінетичні показники лікарських плівок з контрольованим вивільненням діючих речовин. *Фармацевтичний журнал*. 2010. № 1. С. 85–90.
8. Давтян Л. Л., Давтян А. Л. Технологічна лінія виробництва лікарських плівок. *Фармацевтичний журнал*. 2003. № 5. С. 88–93.
9. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 532 с. ; 1 допов. 2004. 494 с. ; 2 допов. 2008. 620 с. ; 3 допов. 2009. 280 с. ; 4 допов. 2011. 540 с.
10. Державний реєстр лікарських засобів України. URL :<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?Opendocument> (дата звернення: 07. 10. 2025).
11. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для

- студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт. уклад.: І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
12. Дроговоз С. М. Фармакологія. Харків : СІМ, 2009. 232 с.
 13. Калиняк М. О. Аналіз стану лікарського забезпечення при захворюваннях пародонту в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 2. С. 32–40.
 14. Класифікація та характеристика стоматологічних лікарських плівок / І. С. Гриновець та ін. *Журнал НАМН України*. 2013. Т. 22, № 2. С. 249–252.
 15. Клінічна фармакологія : в 2 т. / І. А. Зуанець та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2005. 400 с.
 16. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <http://compendium.com.ua> (дата звернення: 08.10.2025).
 17. Лікарські форми у вигляді полімерних плівок як засіб лікування стоматологічних та інших захворювань слизової оболонки / І. С. Гриновець та ін. *Журнал АМН України*. 2008. Т. 14, № 2. С. 336–344.
 18. Малий Д. Ю., Антоненко М. Ю. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2013. № 4. С. 41–43.
 19. Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу : Наказ МОЗ України від 19.06.2007 р. № 339. URL <http://zakon.Rada.gov.ua/rada/show/v0339282-07#Text> (дата звернення: 23.10.2025).
 20. Нагірний Я. П., Стефанів І. В., Горбань Є. М. Основні тенденції у розробці нових препаратів для лікування пародонту і гінгівіту (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2011. № 4. С. 22–26.
 21. Основи фармакогнозії і фітотерапії : навч. посіб. / Т. П. Гарник та ін. Житомир : Рута, 2015. 456 с.
 22. Синиченко А. О., Пономаренко Т. О., Криклива І. О. Розробка складу та технології стоматологічних лікарських плівок для лікування гінгівіту. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної*

- технології* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 23 жовт. 2025 р. Харків : НФаУ, 2025. С. 204.
23. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
 24. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів ВНЗ (фармацевт ф-тів.) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.
 25. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради та авт. передм. В. П. Черних. 2-ге вид. Київ : Моріон, 2010. 1632 с.
 26. Colobatiu L., Gavan A., Mocan A. Development of bioactive compounds – loaded chitosan films by using a QBD approach – a novel and potential wound dressing material. *React. Funct. Polym.* 2019. Vol. 138. P. 46–58.
 27. Debojyoti B. Organoleptic agents adaptability acceptability and palatability in formulations to make it lucrative. *World Journal of Pharmaceutical Research.* 2015. Vol. 4. P. 1573–1586.
 28. Design and in vitro evaluation of curcumin dental films for the treatment of periodontitis / H. B. Samal et al. *Asian J. of Pharm.* 2017. Vol. 11(3). P. 579–587.
 29. Exploiting polymeric films as a multipurpose drug delivery system/ B. V. F. Riccio et al. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2022. Vol. 23. P. 269–286.
 30. Fast dissolving oral technology a recent trend for an innovative oral drug delivery system / D. Sharma et al. *Int. J. of Drug Delivery.* 2015. Vol. 7(2). P. 60–75.
 31. Gayaathri D. Evaluation of commercial arrowroot starch. CMC film for buccal drug delivery of glipizide. *Polimeros.* 2019. Vol. 29. P. 2019–2047.

ДОДАТКИ